

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA**

CAROLINA SALIBA DE FREITAS

**PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E MICROBIOLÓGICO DAS CERATITES
INFECCIOSAS NO HOSPITAL SÃO GERALDO/ HC-UFMG**

Belo Horizonte

2020

F866p Freitas, Carolina Saliba de.
Perfil clínico, epidemiológico e microbiológico das Ceratites Infecciosas no Hospital São Geraldo/ HC-UFMG [manuscrito]. / Carolina Saliba de Freitas. - - Belo Horizonte: 2020.
66f.: il.
Orientador (a): Daniel Vítor de Vasconcelos Santos.
Coorientador (a): Marco Antônio Guarino Tanure.
Área de concentração: Oftalmologia Tropical.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Ceratite. 2. Antibacterianos. 3. Meios de Cultura. 4. Infecções Oculares. 5. Dissertação Acadêmica. I. Santos, Daniel Vítor de Vasconcelos. II. Tanure, Marco Antônio Guarino. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WW 220

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA CAROLINA SALIBA DE FREITAS

Realizou-se, no dia 20 de agosto de 2020, às 13:30 horas, transmissão por videoconferência pela plataforma ZOOM, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 375ª defesa de dissertação, intitulada "*PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E MICROBIOLÓGICO DAS CERATITES INFECCIOSAS NO HOSPITAL SÃO GERALDO/ HC-UFMG*", apresentada por CAROLINA SALIBA DE FREITAS, número de registro 2018710588, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos - Orientador (UFMG), Prof. Marco Antonio Guarino Tanure – Coorientador (UFMG), Prof. Leonardo Torquetti Costa (Centro de Excelência em Oftalmologia), Prof. Myron Christodoulides (University of Southampton, Reino Unido).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 20 de agosto de 2020.

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof. Marco Antonio Guarino Tanure

Prof. Leonardo Torquetti Costa

Prof. Myron Christodoulides

CAROLINA SALIBA DE FREITAS

**PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E MICROBIOLÓGICO DAS CERATITES
INFECCIOSAS NO HOSPITAL SÃO GERALDO/ HC-UFMG**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Oftalmologia tropical

Orientador: Daniel Vítor de Vasconcelos Santos

Universidade Federal de Minas Gerais

Co-orientador: Marco Antônio Guarino Tanure

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina – UFMG

2020

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Magnífica Reitora

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Fabio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina

Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Profa. Eli Iola Gurgel Andrade

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical

Prof. Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho (Coordenador)

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro (Subcoordenador)

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos (Titular)

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro (Titular)

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho (Titular)

Prof. Mariângela Carneiro (Titular)

Prof. Mariana Costa Duarte (Titular)

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr. (Titular)

Prof. João Augusto Oliveira da Silva (Discente Titular)

Ao bom Deus, toda honra e toda Glória.

À Helena e Daniela, sinônimos do amor mais puro.

Ao meu pai, Geraldo e às minhas mães, Leila e Mãe Velha, por tudo, sempre.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Daniel Vítor de Vasconcelos Santos, pela disponibilidade e paciência e principalmente pelo exemplo de como deve ser um profissional médico.

Ao meu coorientador, Dr. Marco Antônio Tanure, corneólogo brilhante, meu agradecimento pela ajuda neste trabalho e, principalmente, pela dedicação aos pacientes do Hospital São Geraldo.

A todos os médicos oftalmologistas do Setor de Córnea e do Hospital São Geraldo, por estarem abertos a compartilharem conhecimento, tempo e amizade.

Aos fellows e residentes do departamento de córnea, pela paciência e por entenderem minhas limitações, em especial aos Dr. Marcelo, Dr. Arthur e Dr. Camilo, por toda ajuda na realização desde trabalho e amizade.

A todos os funcionários do Setor de Córnea do Hospital São Geraldo, em especial à Lu e Tâmara, pela ajuda imensurável na realização desse trabalho.

Ao meu esposo Eduardo, por trazer mais calma e serenidade aos meus dias.

À Nenoca e Dani, meus amores.

Aos meus irmãos Stephanie e Daniel, meus parceiros e amigos nessa existência.

À minha Mãe Leila e à Mãe Velha, alicerces de nossa família, por entenderem que a “educação” sempre será o melhor caminho.

Aos “Maria José”, pela torcida e amor de sempre.

A todos os meus amigos, que estiveram diretamente ligados a esse trabalho (Érica, Hévila, Luís, Mari, Carol, Renata) e aos amigos que há muito são ligados por laços de afeto e carinho.

A Deus, por tornar tudo isso possível.

Aos pacientes, por confiarem no meu trabalho e possibilitar que eu aprenda a cada dia ser uma pessoa melhor.

“Viver e não ter a vergonha de ser feliz,
Cantar, e cantar, e cantar,
A beleza de ser um eterno aprendiz...”
Gonzaguinha.

RESUMO

Objetivo: Investigar o perfil microbiológico das ceratites infecciosas em um centro de referência no Sudeste do Brasil.

Design: Estudo retrospectivo longitudinal

Métodos: Foram revisados os resultados dos exames laboratoriais e prontuários de pacientes com ceratite infecciosa comprovada laboratorialmente no Hospital São Geraldo/HC-UFG de janeiro de 2015 a maio de 2019.

Resultados: Entre 545 pacientes com ceratite infecciosa presumida, um total de 380 patógenos (321 bactérias e 59 fungos) foram isolados em 352 pacientes. Pacientes do sexo masculino corresponderam à 62,8% do total. As espécies de *Staphylococcus sp.* foram os organismos mais isolados (45%), seguidas de *Pseudomonas sp.* (18,4%), fungos (15,5%), *Streptococcus sp.* (7,9%) e *Serratia sp.* (3,2%). Foram também identificados 6 casos (1,1%) de ceratoconjuntivite por *Neisseria sp.* em adultos, no período. As bactérias gram-positivas não apresentaram resistência à amicacina e à vancomicina, enquanto 14,8% foram resistentes ao ciprofloxacino ($p < 0,05$). Todos os organismos gram-negativos eram sensíveis à amicacina, porém, 3,7% deles foram resistentes à gentamicina e 1,9% ao ciprofloxacino. Dados clínicos completos estavam disponíveis para 129 pacientes e o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a chegada do paciente ao Hospital foi de $14,9 \pm 19,4$ (mediana: 7 dias). O olho direito foi acometido em 49,6% (64 olhos) e o esquerdo em 50,4% (65 olhos) dos pacientes. Córneas com infiltração estromal $>5\text{mm}$ em qualquer extensão representaram 49,6% (64 olhos) dos casos e a duração do tratamento foi de $49 \pm 45,9$ dias (mediana: 38 dias). Trauma ocular direto foi relatado em 48 (37,2%) pacientes (com matéria vegetal em 50% deles). O uso de lentes de contato foi relatado em 15 (11,6%) pacientes. Em relação a comorbidades sistêmicas, 35 (27,1%) pacientes apresentavam hipertensão e 11 (8,5%), diabetes. O tratamento com colírio tópico havia sido previamente prescrito para 72 (55,8%) pacientes: 38 (29,5%) usaram apenas antibióticos, 13 (10,1%) usaram associação de antibióticos e esteróides e 5 (3,9%) usaram apenas esteróides. Outras classes de colírios estavam sendo utilizadas por 16 (12,4%) pacientes. Setenta e nove (61,2%) pacientes necessitaram hospitalização e 80 (62%) tiveram que usar analgésicos orais para reduzir a dor. Como principais complicações, 53 (41,1%) pacientes apresentaram perfuração ocular. Um total de 40 pacientes (31%) foi submetido à ceratoplastia penetrante tectônica e um total de 28 (21,7% de 129) pacientes desenvolveu glaucoma secundário. Oito pacientes (6,2%) evoluíram com endoftalmite, sendo que 50% deles (3,1% do total) tiveram que ser submetidos à evisceração. O tratamento empírico da ceratite microbiana foi amplamente

empregado, com 94 (72,9%) pacientes em uso de moxifloxacino e 56 (43,4%) em uso de ciprofloxacino antes dos resultados da cultura. Seis pacientes apresentaram ceratite por *Neisseria sp.* e foram analisados/ apresentados separadamente.

Conclusões: Este é o maior estudo sobre perfil microbiológico de ceratite infecciosa em Minas Gerais, Brasil. Embora as bactérias gram-positivas constituíram a maioria dos isolados, cepas de bactérias gram-negativas e fungos também foram frequentemente identificadas. Os resultados da suscetibilidade aos antibióticos testados sugerem o uso combinado de vancomicina e amicacina como um regime terapêutico empírico eficaz para ceratites bacterianas graves. A emergência da infecção corneana por *Neisseria gonorrhoeae* em adultos é preocupante, pela potencial gravidade.

Palavras chave: ceratite infecciosa, antibióticos, cultura bacteriana, infecções oculares.

ABSTRACT

Purpose: To investigate microbiological profile of infectious keratitis in an academic referral center in Southeastern Brazil.

Design: Longitudinal retrospective study

Methods: Laboratory and medical and records were reviewed for all cases with culture-proven microbial keratitis at Hospital São Geraldo / HC-UFMG from January 2015 to May 2019.

Results: Among 545 patients with presumed infectious keratitis, a total of 380 pathogens (321 bacteria and 59 fungi) were isolated in 352 patients. *Staphylococcus* species were most isolated organisms (45%), followed by *Pseudomonas sp.* (18.4%), fungi (15.5%), *Streptococcus spp.* (7.9%) and *Serratia sp.* (3.2%). We also identified 6 cases (1.1%) of *Neisseria sp.* keratoconjunctivitis in adults during the study period. There was no gram-positive resistance to amikacin or vancomycin, whereas 14.8% of them were resistant to ciprofloxacin ($p < 0.05$). All gram-negative organisms were susceptible to amikacin, but we found that 1.9% were resistant to ciprofloxacin. Clinical data was accessible for 129 patients, with mean age was 53.17 ± 21 years. Time to presentation (from onset of symptoms) was 14.9 ± 19.4 (median: 7) days. The right eye was affected in 49.6% (64 eyes) and left eye in 50.4% (65 eyes). Large ulcers represented 49.6% (64 eyes) and treatment duration was 49 ± 45.9 days (median: 38 days). Direct ocular trauma was reported by 48 (37.2%) patients (with vegetable matter in 50% of them). Use of contact lenses was reported in 15 (11.6%). Thirty-five (27.1%) patients had hypertension and 11 (8.5%) had diabetes. Previous topic treatment had been prescribed for 72 (55.8%) patients: 38 (29.5%) were using only antibiotics, 13 (10.1%) were using association of antibiotic and steroid, and 5 (3.9%) were using only steroids. Other classes of eyedrops were being used by 16 (12.4%) patients. Seventy-nine (61.2%) patients had to be hospitalized and 80 (62%) had to use oral analgesics to reduce pain. As major complications, 53 (41.1%) patients had eye perforation. A total of 40 patients (31%) underwent tectonic penetrating keratoplasty and 28 (21.7%) developed secondary glaucoma. Eight patients (6.2%) progressed to endophthalmitis, with 50% of those (3.1% of total) evolving to evisceration. Empirical treatment of microbial keratitis was largely employed, with 94 (72.9%) patients using moxifloxacin and 56 (43.4%) using ciprofloxacin before culture results. We also presented a report of 6 cases of *Neisseria sp.* keratitis.

Conclusions: This is the largest study on microbiological profile of infectious keratitis in Minas Gerais, Brazil. Even though gram-positive bacteria comprised most of the isolates, gram-

negative rods and fungi were also frequently identified. Susceptibility results support combination of vancomycin and amikacin as an effective empirical therapeutic regimen for bacterial keratitis. Emergence of corneal infection by *Neisseria gonorrhoeae* keratitis in adults is of concern, because of its potential severity.

Keywords: infectious keratitis, antibiotics, microbial culture, eye infections

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ARTIGO 2

- Figure 1: Aspect of patient #1, showing abundant purulent discharge (**A**), evolving with corneal perforation in the nasal periphery in both eyes (**B** and **C**) 52
- Figure 2: Aspect of both eyes of patient #1, 30 days after bilateral corneal patches..... 53
- Figure 3: Aspect of both eyes of patient #2, 4 days after treatment, showing resolution of conjunctival inflammation and superior corneal thinning in OS..... 53

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

- Table 1- Microorganisms isolated from corneal ulcers at Hospital São Geraldo37
- Table 2- Antibiotic resistance patterns of Gram Positive and Gram-Negative bacteria isolated from corneal ulcers at Hospital São Geraldo (2015-2019) 38
- Table 3- Antibiotic resistance patterns of microorganisms isolated from corneal ulcers at Hospital São Geraldo (2015-2019)38

ARTIGO 2

- Table 1: Demographic characteristics of gonococcal keratoconjunctivitis in 6 patients.....50
- Table 2: Clinical aspects and evolution of gonococcal keratoconjunctivitis in 6 patients...51

Lista de abreviaturas

AIDS	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i>
AV	Acuidade visual
ATB	Antibióticos
BG-	Bacilo gram negativo
Bid	<i>bis in die (two times a day)</i>
CCIH	Comissão de Controle de Infecções Hospitalares
CI	Ceratites infecciosas
CRP	<i>C-reactive protein</i>
DEO	Doenças externas oculares
ESR	<i>Erythrocyte sedimentation rate</i>
G+	Gram positivo
G-	Gram negativo
GC	Gonococcal conjunctivitis
HC	Hospital das Clínicas
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSG	Hospital São Geraldo
IRB	Institutional Review Board
IV	<i>intravitreal</i>
LogMAR	<i>Logarithm of the minimum angle of resolution</i>
OD	<i>oculus dexter (right eye)</i>
OS	<i>oculus sinister (left eye)</i>
OU	<i>oculus uterque (both eyes)</i>
q-h	<i>quaque – hour (each hour)</i>
quid	<i>quater in die (four times a day)</i>
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
SLE	<i>Slit-lamp examination</i>
STI	<i>Sexually transmitted infection</i>
tid	<i>ter in die (three times a day)</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VA	<i>Visual acuity</i>

Sumário

1	Introdução.....	18
2	Justificativa.....	21
3	Objetivos.....	22
3.1	Objetivo geral.....	22
3.2	Objetivos específicos	22
4	Pacientes e métodos.....	23
4.1	Local e período do estudo	23
4.2	Desenho do estudo	23
4.3	Aspectos Éticos	23
4.4	Participantes	23
4.5	Critérios de exclusão	23
4.6	Coleta de Dados	24
4.7	Definições e descrição de dados analisados.....	24
4.8	Análise Estatística	25
4.9	Tamanho amostral para cálculo de prevalência	25
4.10	Tamanho amostral para cálculo de sensibilidade a ciprofloxacino	26
5	Resultados.....	27
5.1	Artigo 1	27
	INTRODUCTION	29
	METHODS	29
	RESULTS	31
	DISCUSSION.....	32
	References	39
5.2	Artigo 2	44
	ABSTRACT	44
	METHODS	45

RESULTS.....	45
DISCUSSION.....	48
DECLARATION OF INTEREST.....	49
FIGURES	52
REFERENCES	54
6 Considerações finais	57
7 Conclusões.....	57
8 Referências	59
9 Anexo A.....	63

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E MICROBIOLÓGICO DAS CERATITES INFECCIOSAS NO HOSPITAL SÃO GERALDO / HC-/UFMG

Pesquisador: Daniel Vítor de Vasconcelos Santos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 01915218.8.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.135.003

Apresentação do Projeto:

Trata-se de versão do projeto de pesquisa que procura atender diligências elencadas no parecer de número 3.078.941.

Desenho de pesquisa inalterado em relação àquele parecer:

Este projeto pretende avaliar dados clínicos e epidemiológicos de pacientes portadores de ceratites atendidos e acompanhados no Hospital São Geraldo – Hospital das Clínicas da UFMG. Trata-se de um estudo longitudinal com braços retrospectivo e prospectivo, para o qual foi elaborado protocolo específico contendo dados como idade, sexo, procedência, profissão, agente etiológico, tempo de início dos sintomas, fatores de risco associados (uso de lentes, trauma, cirurgia oftalmológica prévia, uso de corticoide tópico), sinais clínicos, antibióticos utilizados, necessidade de troca de antibióticos, complicações (endofalmitite, perfuração, transplante) e acuidades visuais seriadas (inicial, 1 mês, 3 meses, 6 meses e 1 ano).

Esse protocolo será preenchido pelo pesquisador responsável após a consulta médica de rotina, esclarecimento dos objetivos da pesquisa e da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo paciente. Serão utilizados como fonte secundária os prontuários/fichas dos pacientes atendidos no Hospital São Geraldo / HC-UFMG, bem como os respectivos resultados de exames laboratoriais, dados da CCIH e exames clínicos (sem identificação dos pacientes). Os participantes com 12 ou mais meses de seguimento

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

1 INTRODUÇÃO

As ceratites infecciosas (CI) são infiltrações com necrose e infiltração do estroma corneano resultantes da infecção por microorganismos e correspondem a uma das principais causas de cegueira monocular nos países em desenvolvimento (1). Essa doença frequentemente atinge a população jovem e ativa, levando a importantes perdas econômicas e sociais. Trata-se de uma urgência oftalmológica, cujo tratamento tardio ou incorreto pode resultar em baixa visual importante e até mesmo irreversível (2). A incidência das CI é difícil de ser estimada, visto que varia muito em diferentes regiões (3). Cerca de 71.000 novos casos ocorrem anualmente nos Estados Unidos, sendo que nos países em desenvolvimento esse número é ainda maior (4, 5). Whitcher, em 1997, publicou um editorial no qual classificava as CI como uma “epidemia silenciosa” (6). Estudos mostram que no Nepal, as CI já correspondem a segunda maior causa de cegueira unilateral, sendo responsáveis por 7.9% dos casos (7). Na Tanzânia e em Bangladesh, as cicatrizes corneanas, muitas vezes resultantes das CI, são responsáveis por 39 a 55% dos casos de cegueira monocular (8, 9).

Diversos microorganismos podem causar ceratites, dentre eles bactérias, fungos, protozoários e vírus (10). Os patógenos mais comuns são as bactérias, principalmente *Staphylococcus sp.* e *Pseudomonas sp.* (11), porém a incidência de diferentes agentes microbianos varia de acordo com a região geográfica, condição socioeconômica da população, além de fatores de risco individuais (5). Um estudo de mais de dez anos na Índia (12) descreveu como os principais agentes etiológicos os cocos gram positivos (G+), sendo a espécie *Staphylococcus epidermidis* (32,5%) a mais prevalente, enquanto a espécie *Pseudomonas aeruginosa* foi descrita como o principal bacilo gram negativo (BG-) encontrado. Este mesmo estudo descreve o principal fungo responsável por CI como sendo o *Fusarium spp.*, um fungo filamentoso com hifas septadas (17,8% do total das ceratites fúngicas). Uma revisão de 3092 pacientes com culturas positivas na China descreveu como principais patógenos os *Staphylococcus coagulase positivo* (54,3%), seguidos da *Pseudomonas aeruginosa* (11,2%), enquanto o principal fungo encontrado foi o *Fusarium sp.* (40,9%) (13). Um estudo realizado no Brasil relatou as bactérias do gênero *Staphylococcus* como os principais agentes bacterianos (51,7%), porém, a segunda principal etiologia bacteriana seria a *Corynebacterium sp.* (14,1%), seguida pelos *Streptococcus sp.* (9,9%) e só então pela *Pseudomonas sp.* (6,3%). Os fungos

filamentosos da espécie *Fusarium sp.* seriam responsáveis por 58,6% dos casos de ceratites fúngicas (14).

Um tipo de ceratite bacteriana específica recebeu atenção especial durante o presente estudo: as ceratites gonocócicas. Esse tipo de ceratite é potencialmente devastador e, embora relativamente rara, foi possível observar alguns casos nesses quase cinco anos de análise.

As ceratites infecciosas raramente ocorrem na ausência de fatores predisponentes à invasão do microrganismo no estroma, uma vez que o epitélio corneano atua como uma eficiente barreira natural à infecção (15, 16).

Os principais fatores de risco para CI são o uso de lentes de contato (17), doenças crônicas da superfície ocular, uso prolongado de corticosteroides tópicos, história de trauma (18) e cirurgia ocular prévia (6). O uso de lentes de contato é um fator de risco muito importante, principalmente quando associado ao hábito de dormir com as lentes (19), desinfecção inadequada, contaminação do estojo das lentes, limpeza em água corrente, entre outros (20). O trauma é o principal fator de risco no sudeste da Ásia (21) e no sul da Índia (22). O tipo de trauma também pode influenciar no risco e no tipo de CI, especialmente nos casos de ceratites fúngicas, nas quais foi descrita uma forte associação com traumas vegetais (23, 24). Diversos tipos de cirurgia ocular podem aumentar o risco de CI, incluindo cirurgias refrativas, implantes de anéis intraestromais, transplantes de córnea, exérese do pterígio e blefaroplastias (25-27). Doenças oculares prévias como blefarite, olho seco, lagoftalmo e esclerites podem estar relacionadas às infecções corneanas. Há também fatores de risco relacionados às condições sistêmicas dos pacientes, como diabetes, doenças incapacitantes, imunossupressão, atopia, doenças dermatológicas e reumatológicas (28).

O atendimento do paciente com CI presumida deve incluir uma anamnese detalhada e um exame físico cuidadoso. Sintomas oculares (dor, hiperemia, fotofobia, duração, tempo de início), uso de lentes de contatos (tipo, protocolo de higiene, local da adaptação, hábitos associados ao uso), história ocular pregressa (trauma, CI pregressas, olho seco, cirurgias, glaucoma), história médica antecedente (estado imunológico, uso de medicação sistêmica, comorbidades), alergias e uso colírios devem ser cuidadosamente avaliados. O exame físico deve incluir a avaliação do estado geral do paciente, a medida da acuidade visual (AV), o exame ocular e periocular externo (exame da face, fechamento palpebral, conjuntiva, vias lacrimais), além da avaliação da sensibilidade corneana. A biomicroscopia deve compreender a avaliação das margens palpebrais (inflamação, lagoftalmo, ectrópio, entrópio), conjuntiva (hiperemia, hemorragias, secreção – quantidade e características, alterações morfológicas, isquemia, presença de corpo estranho, presença de bolha filtrante ou tubo, perda tecidual), esclera e,

principalmente, da córnea. O exame da córnea deve detalhar os tipos de defeitos epiteliais, ceratopatia punctata, edema, além de alterações estromais como afinamento, infiltrados e ulcerações. Deve-se, ainda, observar a presença de corpos estranhos, sinais de distrofias, degenerações e cirurgias prévias. O uso de corantes como a fluoresceína e o rosa bengala pode acrescentar informações importantes, como a presença de dendritos e pseudodendritos, sugerindo etiologia herpética, além de permitir uma avaliação mais precisa do defeito epitelial existente. O exame da câmara anterior também é valioso, devendo-se observar a sua profundidade e a presença de células, *flare*, membranas e hipópio (11).

A identificação do agente microbiológico é de grande relevância, sendo guia para eventuais modificações terapêuticas necessárias durante o tratamento, evitando o uso indiscriminado de antibióticos (ATB) e a criação de resistência microbiana (29). A literatura recomenda realizar, sempre que possível, exames microbiológicos (Gram, Giemsa, cultura em Ágar-sangue, Ágar-chocolate, Ágar Sabouraud e tioglicolato) e antibiograma, sendo obrigatórios nos casos com infiltrados maiores que 1 a 2 mm, próximos ao eixo visual, acometendo o estroma posterior, quando há suspeita de organismos atípicos ou que não respondem à terapia empírica inicialmente instituída (11, 18). Os exames de Gram e Giemsa são especialmente úteis, pois fornecem resultados quase imediatos, sugerindo a etiologia da infecção (bactéria, fungos, protozoários) (30). Ágar sangue e chocolate são mais utilizados para a cultura de bactérias, enquanto o ágar Sabouraud é o mais indicado para cultura de fungos. O tioglicolato é utilizado para identificar bactérias aeróbias ou anaeróbias facultativas, mas devido ao risco de contaminação, pode ser difícil definir se os microrganismos isolados são os agentes da doença ou não. Outros métodos laboratoriais podem ser necessários, como a realização da reação em cadeia da polimerase (PCR) e a cultura em meios específicos para determinados microrganismos (*Acanthamoeba*, micobactérias, *Nocardia sp.* (2).

O uso de colírios de ATB ou antifúngicos tópico é capaz de proporcionar altas concentrações no tecido ocular e permanece como a primeira linha de tratamento para as CI (31). O tratamento inicial das CI geralmente é realizado utilizando-se empiricamente antibióticos de largo espectro. Muitos fatores são considerados na escolha inicial do ATB, entre eles o espectro de ação, toxicidade, disponibilidade, custo e epidemiologia da região (2). Após o exame dos raspados corneanos e do resultado das culturas e do antibiograma, a antibioticoterapia inicialmente prescrita poderá ser mantida ou modificada, podendo ser necessário o uso de ATB fortificados. Os cicloplégicos podem reduzir a dor e a chance de sinéquias e por isso também são utilizados como adjuvantes no tratamento. O uso de ATB

sistêmicos é indicado nos casos de extensão intraocular ou escleral da infecção, em casos de perfuração corneana ou em casos de infecção por *Neisseria sp.* e *Haemophilus sp.* (11).

Infecções graves ou aquelas nas quais há risco de perfuração ocular podem requerer internação do paciente e um regime intensivo de tratamento. A falta de adesão ao tratamento devido idade avançada, incapacidade mental ou física ou falta de condições socioeconômicas também são fatores importantes na indicação de internação hospitalar, uma vez que a instilação frequente e correta da medicação é primordial para um resultado satisfatório (32).

O tratamento inicial das ceratites bacterianas com apenas uma droga, geralmente uma fluoroquinolona de quarta geração, é aceito mundialmente devido ao amplo espectro de ação destes medicamentos, abrangendo tanto bactérias gram positivas (G+) quanto gram negativos (G-). Esses fármacos também apresentam boa tolerância e penetração ocular adequada, além de serem mais facilmente disponíveis que os ATB fortificados (ATB manipulados com altas concentrações em relação aos disponíveis comercialmente), permitindo o início mais rápido da terapia. Alguns estudos clínicos demonstraram que as quinolonas em monoterapia foram tão eficazes quanto a associação de ATB fortificados, porém, com melhor tolerância (33). Nos últimos anos, entretanto, o uso indiscriminado das fluoroquinolonas no tratamento de doenças sistêmicas e oculares, bem como na agricultura, gerou um grande aumento da resistência contra essa classe de ATB, especialmente em relação às bactérias G+. A emergência de resistência foi mais significativa nos *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente e nas espécies de *Streptococcus* (34). Estudos na Índia e nos EUA reforçaram essa preocupação, uma vez que demonstraram aumento da resistência ao ciprofloxacino e ao ofloxacino especificamente em CI (35, 36). Outro estudo de 20 anos em São Francisco (EUA) mostrou o aumento da resistência bacteriana ao moxifloxacino entre 1996 e 2015 (37).

O uso de ATB fortificados ficaria reservado para ceratites com acometimento estromal profundo (principalmente as que atingem o eixo visual), hipópio, quando não houve resposta ao tratamento inicial ou quando o resultado do antibiograma mostrou haver resistência bacteriana ao uso de quinolonas (31).

2 JUSTIFICATIVA

No Setor de Córnea e Doenças Externas Oculares (DEO) do Hospital São Geraldo (HSG), unidade de oftalmologia e otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), as ceratites infecciosas se destacam como

uma das principais condições que levam à baixa acuidade visual, afastamento do trabalho e à necessidade de transplante de córnea. Este é um serviço de referência, que recebe pacientes encaminhados de todo o estado de Minas Gerais, e mesmo de alguns estados vizinhos, para tratamento desses casos, particularmente dos mais complexos e graves.

Apesar do grande número de casos de CI acompanhados todos os anos no Setor de Córnea e DEO do HSG, não foram realizados nas últimas duas décadas estudos sobre esses casos.

O conhecimento atualizado dos fatores de risco, agentes infecciosos envolvidos e da emergência de resistência aos antimicrobianos disponíveis poderá nos levar a preencher lacunas existentes e auxiliar no tratamento das CI de modo a minimizar os danos causados, por meio do controle de alguns desses fatores.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral do presente estudo é caracterizar o perfil microbiológico, clínico e epidemiológico das CI tratadas e acompanhadas no Setor de Córnea e DEO do HSG/HC-UFG.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Caracterizar a apresentação clínica e perfil epidemiológico das ceratites infecciosas tratadas no Setor de Córnea do HSG entre janeiro de 2015 e maio de 2019.

Avaliar o perfil microbiológico dos microrganismos isolados das CI e a emergência de resistência antimicrobiana aos principais colírios de uso oftalmológico

Avaliar o perfil das ceratites gonocócicas em adultos, tratadas no HSG entre 2015 e 2019.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi conduzido no Setor de Córnea e DEO do HSG / HC-UFMG, com levantamento do prontuário de todos pacientes atendidos entre janeiro de 2015 e maio de 2019.

4.2 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo longitudinal, baseado em revisão de prontuários.

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (COEP) da UFMG, sob o número CAAE 01915218.8.0000.5149 (Anexos A). O termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A) foi assinado pelos pacientes, que retornaram ao Setor de Córnea e DEO do HSG após a aprovação da pesquisa pelo COEP.

4.4 PARTICIPANTES

Foram estudados pacientes de ambos os gêneros, diferentes faixas etárias, cores de pele ou raças, portadores de CI confirmada por cultura atendidos no Setor de Córnea e DEO do HSG / HC-UFMG entre janeiro de 2015 e maio de 2019. Esses pacientes e seus prontuários foram recrutados a partir dos resultados das culturas fornecidos pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do HC-UFMG.

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da pesquisa pacientes que não desejaram participar da mesma ou cujos prontuários foram considerados incompletos ou tinham dados insuficientes para análise considerada. Para a análise da sensibilidade bacteriana aos ATB testados foram excluídos

pacientes portadores de ceratites fúngicas e/ou portadores de ceratites bacterianas que não possuíam antibiograma.

4.6 COLETA DE DADOS

Os dados dos prontuários foram tabulados em planilha do programa *Microsoft Office Excel* 2010. Após a tabulação, todos os dados foram reavaliados, com as devidas retificações daqueles considerados discrepantes, após nova revisão dos prontuários.

Os pacientes com diagnóstico clínico de ceratite (presença de infiltrado corneano) foram submetidos a investigação etiológica como rotina do setor e o diagnóstico de CI foi definido como pacientes portadores de infiltrado corneano e com etiologia infecciosa confirmada através dos resultados de culturas de raspado de córnea. Esses raspados foram coletados durante o primeiro exame do paciente, utilizando-se uma espátula de Kimura ou uma lâmina cirúrgica. Em seguida, foram inoculados em Ágar-sangue, Ágar-chocolate, Ágar Sabouraud e tioglicolato. Lâminas para Gram e Giemsa foram preparadas. Os espécimes foram então enviados para análise no Laboratório de Microbiologia do HC-UFG e assim, determinada a prevalência dos microrganismos. A resistência aos ATB foi testada de acordo com o grupo bacteriano específico e a susceptibilidade *in vitro* determinada pelo Sistema *BrCast* 2016, com valores de concentração inibitória mínima determinados em protocolos laboratoriais recentes (37).

4.7 DEFINIÇÕES E DESCRIÇÃO DE DADOS ANALISADOS

Para efeito de análise, a idade foi descrita em anos.

Para o cálculo do tempo de tratamento, foi determinado, em dias, o intervalo entre o início do tratamento até a ausência de infiltração estromal. Foi considerado término do tratamento em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos (transplante, evisceração ou injeção intravítrea), a data da cirurgia.

A etiologia foi classificada através do resultado das culturas sendo as CI classificadas em fúngicas ou bacterianas. Úlceras grandes foram definidas como aquelas que possuem mais de 5 mm em qualquer extensão.

Investigou-se também o histórico de cirurgias oculares prévias à infecção ou realizadas durante o acompanhamento do paciente, como por exemplo transplantes e evisceração, assim como a necessidade de internação hospitalar durante o tratamento da ceratite.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi inicialmente realizada a análise descritiva dos dados, obtendo-se as proporções e frequências, para variáveis categóricas, e médias, medianas e seu respectivo desvio-padrão, para variáveis contínuas. Todos os métodos utilizados foram não-paramétricos.

O método exato de Fisher com correção *mid-p* foi utilizado para comparação de proporções. Os intervalos de confiança das proporções foram determinados utilizando o método exato de Clopper-Pearson.

O teste de Mann Whitney foi empregado para comparação de variáveis contínuas.

Todas as análises estatísticas foram realizadas no *software* R x64 v5.1, considerando nível de significância de 5%.

4.9 TAMANHO AMOSTRAL PARA CÁLCULO DE PREVALÊNCIA

O tamanho amostral para cálculo de prevalência foi determinado a fim de se controlar o erro encontrado na prevalência de *Pseudomonas aeruginosa*, a quarta bactéria mais comumente isolada em culturas de raspados de ceratites bacterianas. Assim, garantiu-se também a prevalência das bactérias mais comuns. A prevalência de *P. aeruginosa* descrita na literatura é em torno de 10% ($P = 0,10$) (38). Considerando um nível de significância de 5% ($Z_{\alpha/2} = 1,96$), com um coeficiente de precisão de 6% ($d = 0,06$), o N encontrado foi de 96, através da fórmula (39,40):

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2})^2 P(1 - P)}{d^2}$$

4.10 TAMANHO AMOSTRAL PARA CÁLCULO DE SENSIBILIDADE A CIPROFLOXACINO

Para determinação do tamanho amostral para cálculo de sensibilidade dos isolados bacterianos em cultura foi utilizada como referência a sensibilidade do *Staphylococcus aureus* ao ciprofloxacino. No estudo “Ocular TRUST”, aproximadamente 70% dos isolados de *S. aureus* eram suscetíveis a ciprofloxacino ao antibiograma ($P = 0,70$) (41). Considerando um nível de significância de 5% ($Z_{\alpha/2} = 1,96$), com um coeficiente de precisão de 15% ($d = 0,15$), o N encontrado foi de 36, através da fórmula (42):

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2})^2 P(1 - P)}{d^2}$$

Considerando que ceratites por *S. aureus* correspondem a aproximadamente 15% das ceratites bacterianas (42, 43), precisamos de um total de 288 resultados de cultura para ter mais de 90% de chance de 36 dessas culturas apresentarem crescimento de *S. aureus*, a partir de uma distribuição binomial cumulativa.

5 RESULTADOS

5.1 ARTIGO 1

Trends in microbiological profile of infectious keratitis at an academic referral center in Southeastern Brazil

ABSTRACT

Purpose: To investigate microbiological profile of infectious keratitis in an academic referral center in Southeastern Brazil.

Design: Longitudinal retrospective study

Methods: Medical and laboratory records were reviewed for all cases of culture-proven microbial keratitis at Hospital São Geraldo / HC-UFMG from January 2015 to May 2019.

Results: Among 545 patients with presumed infectious keratitis, a total of 380 pathogens (321 bacteria and 59 fungi) were isolated in 352 patients, being 321 bacteria and 59 yeast. *Staphylococcus* species were most isolated organisms (45%), followed by *Pseudomonas* species (18.4%), fungi (15.5%), *Streptococcus* species (7.9%) and *Serratia* species (3.2%). There was no gram-positive resistance to amikacin nor vancomycin, whereas 14.8% of them were resistant to ciprofloxacin ($p < 0.05$). All gram-negative organisms were susceptible to amikacin, but we found that 1.9% was resistant to ciprofloxacin. Male patients represented 62.8% of the cases. Mean age was 53.17 ± 21 years. Time to presentation (from onset of symptoms) was 14.9 ± 19.4 (median: 7 days). The right eye was affected in 49.6% (64 eyes) and left eye in 50.4% (65 eyes) of the patients. Large ulcers (>5mm at any extent) represented 49.6% (64 eyes) of the cases and treatment duration was 49 ± 45.9 days (median: 38 days). Direct ocular trauma was reported in 48 (37.2%) patients (with vegetable matter in 50% of them). Use of contact eye lenses was reported in 15 (11.6%). Thirty-five (27.1%) patients had hypertension and 11 (8.5%) had diabetes. Previous topic treatment had been prescribed for 72 (55.8%) patients: 38 (29.5%) were using only antibiotics, 13 (10.1%) were using association of antibiotic and steroid, and 5 (3.9%) were using only steroids. Other classes of eyedrops were being used by 16 (12.4%) patients. Seventy-nine (61,2%) patients had to be hospitalized and 80 (62%) had to use oral analgesics to reduce pain. As major complications, 53 (41,1%) patients had eye perforation. A total of 40 patients (31%) underwent tectonic penetrating keratoplasty and 28

(21.7%) of total developed secondary glaucoma. Eight patients (6.2%) developed endophthalmitis, with 50% of those (3.1% of total) evolving to evisceration. Empirical treatment of microbial keratitis was largely employed, with 94 (72.9%) patients using moxifloxacin and 56 (43,4%) using ciprofloxacin before culture results.

Conclusions: This is the largest study on microbiological profile of infectious keratitis in Minas Gerais, Brazil. Even though gram-positive bacteria comprised most of the isolates, gram-negative rods and fungi were also frequently identified. Susceptibility results support combination of vancomycin and amikacin as an effective empirical therapeutic regimen for bacterial keratitis. Our center receives complex cases of microbial keratitis ever year, with long treatment lengths, need of hospitalization and a lot of complications.

Keywords: infectious keratitis, antibiotics, microbial culture, eye infections

INTRODUCTION

Microbial keratitis is an urgent and potentially sight-threatening ocular condition caused by bacteria, fungi, protists, and viruses. Pathogenic microbes often cause ulcerative necrotizing inflammation of the cornea, with subsequent invasion of corneal stroma that may progress to corneal perforation (1). The annual incidence of microbial keratitis is estimated to be higher in developing countries (789:100.000) (2) than in developed countries (11:100.000) (3) and studies have shown that it has been increasing over the years (4, 5). Microbial keratitis rarely affects intact eyes, as the cornea has a natural resistance to infection (6). However, predisposing factors, including trauma (7), contact lens wear (8), previous corneal surgery (9) and prolonged use of corticosteroids (9), among others, may weaken defense mechanisms of the ocular surface, allowing invasion of the cornea by microorganisms (10).

Etiology of microbial keratitis varies worldwide depending on geographic, demographic, behavioral and economic factors (11, 12). Because of urgent nature of microbial keratitis and frequent delay in microbiological results, initial treatment is often empiric, consisting of topical antibiotics in an intensive regimen. However, corneal scrapes for microbiologic investigation are generally recommended before initiation of therapy, to allow identification of the involved pathogen and determination of its antibiotic susceptibility, helping to orient therapy (13).

The main purpose of this study is to investigate clinical, epidemiological, and microbiological profile of microbial keratitis at one academic referral center in Southeastern Brazil. Recognition of these trends may be helpful for clinicians in their clinical approach to patients with infectious keratitis.

METHODS

This was an institutional review board (IRB)-approved retrospective study conducted at the Cornea and Ocular External Diseases Department of Hospital São Geraldo, the eye hospital affiliated to Universidade Federal de Minas Gerais. The study protocol followed the tenets of the Declaration of Helsinki.

A search of the computerized corneal ulcer database initially identified clinically suspected cases of infectious keratitis that had undergone microbiological investigation at this referral center in the last four years, between January 2015 and May 2019. These cases had

been defined clinically as ‘corneal ulcers’, based on the observation of an epithelial defect overlying a stromal infiltrate as seen on slit-lamp examination. Microbial keratitis cases were reviewed to determine the organism(s) isolated and respective antibiotic susceptibility profile. Further data on culture-positive cases was also collected, including clinical and demographical data, results of ophthalmologic examination and outcome measures. Patients with negative cultures and those who had other clinical suspicious (herpes, *Acanthamoeba sp.*) were excluded because validated protocols to analyze those microorganisms are not available in our laboratory.

Following clinical examination, patients were subjected to microbiological investigations. Corneal scrapings were performed for all patients with presumed microbial keratitis. They were obtained from edges and base of the ulcer using a spatula blade, with one drop of proxymetacaine 5mg/ml for topical anesthesia. Scraped corneal tissue was placed on glass slides for Gram and Giemsa staining, and also inoculated in solid (blood, chocolate, and *Sabouraud* agar plates/tube) and liquid media (thioglycolate broth) and subsequently sent to microbiology laboratory of the university hospital for analyses, according to predefined protocols. Bacterial and fungal isolates were identified, and antibiotic susceptibility profiles were determined using standard microbiological procedures (14). Smear and culture results were recorded in the predesigned format along with clinical details and assessed in our corneal ulcer database.

Based on previous reports, the following data were collected and analyzed: age, sex, ulcer dimension (large ulcers defined as >5mm in any extent) (15), history of trauma, contact lens and/or ophthalmic steroid use, ocular comorbid conditions (glaucoma, prior surgery, ocular surface disease), clinical conditions (diabetes, hypertension), need of hospitalization, need of oral treatment (analgesics). Furthermore, some outcome variables as major complications (perforation, endophthalmitis, glaucoma) were studied. Time to heal, defined from beginning of treatment until absence of stromal infiltration, was measured in days. Data on treatment with antibiotic drops were also collected / analyzed. Initial and final visual acuity was measured in Snellen scale.

Descriptive statistics were calculated. All statistical analyses were performed using R software (R Development Core Team 2019), with non-parametric tests. $P < 0.05$ was regarded as statistically significant.

RESULTS

During the study period, 545 patients with presumed microbial keratitis undergoing corneal scrapings were identified, with pathogen(s) being recovered in 352 (64.6%). Bacterial keratitis accounted for 293 of the positive growths (77.1 % of all isolates). Of the remaining positive cultures, 59 were fungi (15.5% of all isolates), with a total of 28 patients (7.4%) having multiples isolates from the same sample (only bacteria).

The total number of gram-positive and gram-negative isolates was 206 (54.2%) and 115 (30.3%), respectively.

Frequency of all isolated microorganisms is shown in **Table 1**.

Staphylococcus sp. was the most cultured bacterial organism (45% of all growths) and hence, the most common gram-positive bacteria, accounting for 83% of gram-positives isolates. The most common gram-negative bacterial species was *Pseudomonas aeruginosa* (18.4% of all growths), accounting for 60.9% of gram-negatives isolates.

Fungi accounted for 15.5% of all positive cultures. Filamentous fungi were the most frequent, with *Fusarium sp.* being responsible for 67.8% of all fungi and 10.5% of all growths. Only 4 cultures revealed yeasts.

ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF GRAM-NEGATIVE MICROORGANISMS

Susceptibility of gram-negative isolates to ciprofloxacin and amikacin was respectively 98.1% and 100%. (**Table 2**). When analyzing microorganism-specific resistance patterns, we found that 100% of isolates of *Serratia marcescens* and *Klebsiella sp.* were susceptible to ciprofloxacin. Resistance to other antibiotics was variable (**Table 3**).

ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF GRAM-POSITIVE MICROORGANISMS

Susceptibility of gram-positive microorganisms to vancomycin was 100% (**Table 2**). Gram positive resistance to ciprofloxacin was 14.8%. When analyzing microorganism-specific resistance patterns for gram-positive microorganisms, we found that 100% of *S. aureus* and *Streptococcus sp.* isolates were susceptible to vancomycin. Resistance to other antibiotics was variable (**Table 3**).

DEMOGRAPHICS, RISK FACTORS AND OUTCOME MEASURES

Of 352 culture-positive patients, complete clinical information was accessible for 129 patients (36.6%). Male patients represented 62.8% of the cases. Mean age was 53.17 ± 21 years. Time to presentation (from onset of symptoms) ranged from 14.9 ± 19.4 (median: 7) days. Previous topical treatment had been prescribed for 72 (55.8%) patients prior to their presentation to our cornea service: 38 (29.5%) were using only antibiotics, 13 (10.1%) were using association of antibiotic and steroid, and 5 (3.9%) were using only steroids. Other classes (including lubricants, anti-inflammatory agents, vasoconstrictors) were being used by 16 (12.4%) patients. The right eye was affected in 49.6% (64 eyes) and left eye in 50.4% (65 eyes) of the patient. Among potential risk factors, direct ocular trauma was reported by 48 (37.2%) patients (involving vegetable matter in 24 of them). *Fusarium sp.* grew in 12/24 (50%) patients with history of previous vegetal trauma. Use of contact lens was reported in 15 (11.6%) cases (*Pseudomonas aeruginosa* was isolated in 10 of them) and preexistent ocular surface disease was reported only in one patient (0.8%). Concerning systemic comorbidities, 35 (27.1%) patients had hypertension and 11 (8.5%) had diabetes. Large ulcers (>5mm in greatest diameter) represented 49.6% (64 eyes) of the cases. Best-corrected VA at presentation ranged from no light perception (NLP) to 20/20, with 66 (51.2%) presenting with VA \leq hand movements. Empirical treatment of microbial keratitis was frequently employed until culture results, with 94 (72.9%) patients using moxifloxacin and 56 (41.3%) using ciprofloxacin. Seventy-nine (61.2%) patients had to be hospitalized and 80 (62%) had to use oral analgesics to reduce pain. Treatment duration was 49 ± 45.9 days (median: 38 days) and 53 (41.1%) patients developed corneal perforation. A total of 40 patients (31%) underwent tectonic penetrating keratoplasty and 28 (21.7%) developed secondary glaucoma. Eight patients (6.2%) progressed to endophthalmitis, with 50% of those (3.1% of total) evolving to evisceration. Best-corrected VA at last follow-up visit (49 ± 45.9 days) ranged from NLP to 20/20, still with 95 patients (73.6%) keeping VA \leq hand movements and only 20 (15.5%) evolving with VA equal or better than 20/63.

DISCUSSION

This is the largest report on the spectrum of organisms involved in microbial keratitis and their antibiotic susceptibilities in Minas Gerais, a Brazilian state the size of Spain, and with

~21 million inhabitants. We also characterized clinical features and outcomes of a subset of these patients. Incidence, distribution, and resistance patterns of isolates from microbial keratitis may vary and change over time. Microbiological surveys are thus valuable to provide / update information to clinicians, helping in the better management of this vision-threatening emergency condition.

In our study, male patients represented 62.8% of the cases, probably due to greater exposure to risk factors, particularly to ocular trauma, which was reported in more than one third of our patients. Another study in Brazil found similar proportion of males (16), in line with other international reports (4, 17). Our university hospital receives patients referred from all parts of the state of Minas Gerais, and even from the surrounding states. The long distances and problems with timely referrals may have contributed to delayed presentation to our center. We observed 72 patients that were being treated by clinicians or self-medicated before they were referred to our center and 33 of them have received questionable prescriptions (steroids, vasoconstrictors, antibiotics in subtherapeutic doses). The nature of our referral hospital, long time to presentation, in addition to use of those questionable prescriptions may help explain, at least in part, the proportion of large ulcers, demanding longer duration of treatment, hospitalizations and penetrating keratoplasty for management of a high rate of perforations. Both initial and final VA showed severe visual impairment what demonstrated how devastating infectious keratitis can be.

Ocular trauma (either accidental or surgical), contact lenses wear, prolonged use of corticosteroids and systemic comorbidities have been described as risk factors in many other studies (4, 15, 18) and were also identified in our sample. Ocular surface disease was not remarkable in our study, possibly because of unawareness (many patients had never been to an ophthalmologist before).

Microbial infection was confirmed by culture for 64.6% of the cases, with 35.6% of smears being negative. This is consistent with literature data, showing positive rates of corneal cultures ranging between 57.3% (19) and 71.6% (20). Prior use of topical antibiotics (with or without steroids), reported in 39.6%, may also have contributed to negative cultures.

Staphylococcus sp. was the most cultured bacterial organism, which is similar to other Brazilian studies that found prevalence of 41%-51.7% of these gram-positive cocci in corneal samples (20, 21).

Pseudomonas aeruginosa was the second most prevalent microorganism isolated from corneal ulcers in our study (18.4%) corroborating the results of other studies in Brazil and in the USA (15, 22, 23). This gram-negative rod is regarded in some studies as the main bacteria

implicated in corneal infections (15, 16, 18, 24). A 15-year study from Saint Louis documented a progressive rise in incidence of *Pseudomonas sp.* through the years, attributed to an increase in contact lens-related keratitis, as previously reported (4, 25). In our study only 11.6% of the patients reported contact lens wear, possibly because it is a poorer population seen at a public hospital, and contact lenses are still relatively expensive to a significant part of the population of our country. *Pseudomonas sp.* is particularly associated with more severe keratitis. Ibrahim *et al.* did not find *Pseudomonas sp.* as a leading cause of keratitis at another referral center in Brazil and this was justified based on the few patients wearing contact lenses in their sample (21). On the other hand, another Brazilian study from a private practice center showed a higher frequency of *Pseudomonas sp.* (29%), linking it to a higher proportion of patients wearing contact lenses (16).

We had a high but not surprising incidence of fungal keratitis at our center, particularly with filamentous fungi. Our proportion of fungi of 15.5% was comparable to other referral centers in Brazil (21, 26) and in other developing countries (8). In Dallas (USA), Truong *et al.* found 14-15% of fungi, what is similar to the 16% found at Saint Louis, but considerably smaller than a recent report also from Texas (34%) (15, 27, 28). This proportion can be even higher (46-82%), as shown in studies conducted at China and other developing countries with larger rural populations (33, 34), including India (4).

It is known that epidemiology of mycotic keratitis also varies depending on climate conditions. At temperate climates (Central Europe, England and Northern of USA), *Candida sp.* is the most frequently isolated fungi, while at tropical countries/areas (South America, South Florida, Japan, South Africa), filamentous fungi predominate, particularly *Fusarium sp.* (29-32). Filamentous fungi are mainly related to vegetal trauma, while yeast-like fungi are typically found in patients with previous systemic disease (30,33). Forty-eight patients reported previous trauma. Of them, 50% with vegetal matter and 50% of them had positive cultures for *Fusarium sp.* Most of our samples are collected by first year's interns during admission of patients at urgency center and it may decrease positive results of cultures, especially when we are working with fungi, what may underestimate fungi prevalence.

Antibiotic resistance patterns of bacteria isolated from corneal ulcers is an important issue to investigate. Emergence of resistance to antimicrobial drugs is a global problem, but with regional nuances. Periodic susceptibility testing should be performed to ensure that the antimicrobials being used are still providing good coverage against isolates of bacterial keratitis, especially because empiric antibiotic therapy is usually prescribed before cultures results (33).

When analyzing antibiotic susceptibility profiles of gram-positive and gram-negative organisms most isolated from corneal ulcers and most frequently employed antibiotics in this setting, a few observations can be made. First, there was no resistance of gram-positive bacteria to chloramphenicol. This broad-spectrum antibiotic fell into discredit in Ophthalmology since the mid-1980s, because of increasing resistance of ocular pathogens to it. Chalita *et al.* hypothesized that, as chloramphenicol was not being used for so many years, bacterial susceptibility to it may have improved (34). However, susceptibility rates of ocular pathogens to chloramphenicol are still of only 52.1% in the United Kingdom (35).

Second, the percentage of gram-positive bacteria resistant to ciprofloxacin was 14.8%. This used to be the drug of choice to treat bacterial keratitis and the only Food and Drug Administration-approved treatment for bacterial keratitis in 1992 (36). Since the beginning of use of this quinolone, bacterial resistance has been increasingly described (8.1%), especially in cases of methicillin-resistant *S. aureus* keratitis (37). Studies in USA reported that approximately 80% of ocular isolates of methicillin-resistant *S. aureus* were resistant to this fluoroquinolone (38, 39). In 2004, in vitro susceptibility of *S. aureus* and *S. pneumoniae* recovered from ocular samples at a referral center in São Paulo was of 92.6 and 90.9% respectively (34). In the UK, Shalci *et al.* found 93.7% of susceptibility of these bacteria to ciprofloxacin (35). We found only 1.9% of Gram-negative isolates being resistant to it, consistent with the expected spectrum of coverage of this quinolone. All isolates of *Klebsiella sp.* and *Serratia sp.* were susceptible to ciprofloxacin. We had only 1.5% of resistance of *Pseudomonas sp.* to ciprofloxacin, but recent literature suggests decreasing susceptibility of *Pseudomonas sp.*, varying from 92.96 to 96.1% (33, 40). Nowadays, fourth-generation quinolones, like moxifloxacin or gatifloxacin, are becoming the first choice for empiric treatment of microbial keratitis. Their broad-spectrum of activity, encompassing gram-negative and gram-positive bacteria, has improved activity against gram-positive species (including *staphylococci*, *streptococci*, *enterococci*) and anaerobes, when compared to ciprofloxacin. However, although widely used, fourth generation fluoroquinolones are not FDA-approved for treatment of bacterial keratitis (10). Some studies have shown an increase of antibiotic resistance even to fourth generation quinolones (11, 41, 42). Oldenburg *et al.* found a dramatic increase in the proportion of moxifloxacin-resistant organisms isolated over a 3-year period (43). Unfortunately testing for these antibiotics was not available at our laboratory.

We also did not isolate any gram-positive species resistant to vancomycin, similarly to another study in the United States (15). Tam *et al.* found only 0.4% of resistance during 16-

years in Toronto (19). These data suggest that vancomycin may be a good choice for severe gram-positive keratitis.

Gram negative species demonstrated a good susceptibility profile to gentamicin, in line with other studies (34, 44-46). We believe that this antibiotic has low rates resistance because it is not commonly used due to toxicity, but it could be an option in case of resistance to other antibiotics.

An important finding from this study was that all gram-negative species were sensitive to amikacin, like another study in Spain (25). A twelve-year analysis in United Kingdom found 97.9% of susceptibility of gram-negative species to this antibiotic (46).

Our study has several limitations, including its retrospective design and small representation of some microbial species. In addition, by concentrating on culture isolates, we left out *Acanthamoeba sp.*, a rare but important etiology of severe microbial keratitis in referral centers worldwide. In addition, only main antibiotics prescribed in Ophthalmology were studied and even some of them, particularly fourth-generation quinolones, could not be included in susceptibility testing at our reference lab. As an important academic center in the state/country, our eye hospital has a referral bias towards more complicate/severe/refractory cases. Nevertheless, it still can be compared to other similar centers in our country and worldwide. Finally, antibiotic susceptibility based on *in vitro* testing may differ from clinical results because penetration of the antibiotic and host factors also influence clinical outcomes.

In conclusion, fortified vancomycin and amikacin provide coverage of 100% of gram-positive and gram-negative bacteria isolated from bacterial keratitis at our center. This is a severe and sight-threatening condition, for which antibiotic resistance is of high concern and rational use of antibiotics is warranted.

Table 1- Microorganisms isolated from corneal ulcers at Hospital São Geraldo / HC-UFMG (2015-2019)

Isolate	N	Percentage % (95% CI)
Gram positive bacteria	206	54.2 (49.1 – 59.3)
<i>Staphylococcus sp.</i>	171	45.0 (39.9 – 50.2)
<i>Streptococcus sp.</i>	30	7.9 (5.4 – 11.1)
<i>Enterococcus sp.</i>	5	1.3 (0.4 – 3.0)
Gram negative bacteria	115	30.3 (25.7 – 35.1)
<i>Pseudomonas sp.</i>	70	18.4 (14.7 – 22.7)
<i>Serratia sp.</i>	12	3.2 (1.6 – 5.5)
<i>Escherichia sp.</i>	7	1.8 (0.7 – 3.8)
<i>Citrobacter sp.</i>	5	1.3 (0.4 – 3.0)
<i>Proteus sp.</i>	5	1.3 (0.4 – 3.0)
<i>Klebsiella sp.</i>	4	1.1 (0.3 – 2.7)
<i>Morganella sp.</i>	4	1.1 (0.3 – 2.7)
<i>Enterobacter sp.</i>	3	0.8 (0.2 – 2.3)
<i>Acinetobacter sp.</i>	1	0.3 (0.0 – 1.5)
<i>Burkholderia sp.</i>	1	0.3 (0.0 – 1.5)
<i>Haemophilus sp.</i>	1	0.3 (0.0 – 1.5)
<i>Strenotrophomonas sp.</i>	1	0.3 (0.0 – 1.5)
Filamentous fungi	55	14.5 (11.1 – 18.4)
<i>Fusarium sp.</i>	40	10.5 (7.6 – 14.1)
<i>Aspergillus sp.</i>	11	2.9 (1.5 – 5.1)
<i>Paecilomyces sp.</i>	3	0.8 (0.2 – 2.3)
<i>Scedosporium sp.</i>	1	0.3 (0.0 – 1.5)
Yeast-like fungi	4	1.0 (0.3 – 2.7)
<i>Sporothrix sp.</i>	2	0.5 (0.1 – 1.9)
<i>Dematiaceous fungi</i>	1	0.3 (0.0 – 1.5)
<i>Candida sp.</i>	1	0.3 (0.0 – 1.5)

95%CI:95% confidence interval

Table 2-Antibiotic resistance patterns of Gram Positive and Gram-Negative bacteria isolated from corneal ulcers at Hospital São Geraldo / HC-UFMG (2015-2019)

	Antibiotic	No. of Resistant isolates	Total isolates	Percentage (95% CI)
Gram Positive	Amikacin	0	32	0.0 (0.0-10.9)
	Ampicillin	1	5	20.0 (0.5-71.6)
	Chloramphenicol	0	28	0.0 (0.0-12.3)
	Ciprofloxacin	25	169	14.8 (9.8-21.1)
	Gentamicin 120	2	6	33.3 (4.3-77.7)
	Gentamicin	11	162	6.8 (3.4-11.8)
	Tobramycin	0	3	0.0 (0.0-70.8)
	Vancomycin	0	46	0.0 (0.0-7.7)
Gram Negative	Amikacin	0	108	0.0 (0.0-3.4)
	Ampicillin	25	34	73.5 (55.6-87.1)
	Ciprofloxacin	2	106	1.9 (0.2-6.6)
	Gentamicin	4	107	3.7 (1.0-9.3)
	Tobramycin	0	7	0.0 (0.0-41.0)

95%CI:95% confidence interval

Table 3- Antibiotic resistance patterns of microorganisms isolated from corneal ulcers at Hospital São Geraldo / HC-UFMG (2015-2019)

	Antibiotic	Resistant isolates (n)	Total isolates (n)	Percentage % (CI)
<i>Staphylococcus sp.</i>	Amikacin	0	30	0.0% (0.0-11.6)
	Ciprofloxacin	27	169	15.0% (9.9-21.3)
	Gentamicin	21	170	6.9% (3.5-12.0)
	Vancomycin	0	17	0.0% (0.0-19.5)
<i>Streptococcus sp.</i>	Chloramphenicol	0	27	0.0% (0.0-12.8)
	Vancomycin	0	25	0.0% (0.0-13.7)
<i>Citrobacter sp.</i>	Amikacin	0	5	0.0% (0.0-52.2)
	Ampicillin	5	5	100.0% (39.0-100)
	Ciprofloxacin	0	5	0.0% (0.0-52.2)
	Gentamicin	0	5	0.0% (0.0-52.2)
<i>Escherichia sp.</i>	Amikacin	0	7	0.0% (0.0-41.0)
	Ampicillin	1	7	14.3% (0.4-57.9)
	Ciprofloxacin	0	7	0.0% (0.0-41.0)
	Gentamicin	0	6	0.0% (0.0-45.9)
<i>Enterobacter sp.</i>	Amikacin	0	3	0.0% (0.0-70.8)
	Ampicillin	3	3	100.0% (29.2-100.0)

		0	3	0.0% (0.0-70.8)
	Ciprofloxacin			
	Gentamicin	0	3	0.0% (0.0-70.8)
<i>Proteus sp.</i>	Amikacin	0	5	0.0% (0.0-52.2)
	Ampicillin	1	4	25.0% (0.6-80.6)
	Ciprofloxacin	0	5	0.0% (0.0-52.2)
	Gentamicin	0	5	0.0% (0.2-52.2)
<i>Pseudomonas sp.</i>	Amikacin	0	69	0.0% (0.2-52.2)
	Ciprofloxacin	1	66	1.5% (0.0-8.2)
	Gentamicin	4	68	4.5% (0.9-12.5)
	Tobramycin	0	7	0.0% (0.0-41.0)
<i>Serratia sp.</i>	Amikacin	0	11	0.0% (0.0-28.5)
	Ampicillin	7	7	100.0% (59.0-100.0)
	Ciprofloxacin	0	10	0.0% (0.0-30.8)
	Gentamicin	1	12	8.3% (0.2-38.5)
<i>Klebsiella sp.</i>	Amikacin	0	4	0.0% (0.0-60.2)
	Ampicillin	4	4	100.0% (39.8-100.0)
	Ciprofloxacin	0	4	0.0% (0.0-60.2)
	Gentamicin	0	4	0.0% (0.0-60.2)
<i>Morganella sp.</i>	Amikacin	0	4	0.0% (0.0-60.2)
	Ampicillin	4	4	100.0% (39.8-100.0)
	Ciprofloxacin	1	4	25.0% (0.6-80.6)
	Gentamicin	1	4	0.0% (0.0-70.8)
<i>Enterococcus sp.</i>	Ampicillin	1	5	20.0% (0.5-71.6)
	Gentamicin	2	5	40.0% (5.3-85.3)
	Vancomycin	0	4	0.0% (0.0-60.2)

REFERENCES

1. Wong RL, Gangwani R, Yu LW, Lai JS. New treatments for bacterial keratitis. *Journal of Ophthalmology*. 2012;2012.
2. Upadhyay M, Karmacharya P, Koirala S, Shah D, Shakya S, Shrestha J, *et al.* The Bhaktapur eye study: ocular trauma and antibiotic prophylaxis for the prevention of corneal ulceration in Nepal. *British Journal of Ophthalmology*. 2001;85(4):388-92.
3. Erie JC, Nevitt MP, Hodge DO, Ballard DJ. Incidence of ulcerative keratitis in a defined population from 1950 through 1988. *Archives of Ophthalmology*. 1993;111(12):1665-71.
4. Gopinathan U, Sharma S, Garg P, Rao GN. Review of epidemiological features, microbiological diagnosis, and treatment outcome of microbial keratitis: experience of over a decade. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2009;57(4):273-9.

5. Asbell PA, Pandit RT, Sanfilippo CM. Antibiotic Resistance Rates by Geographic Region Among Ocular Pathogens Collected During the ARMOR Surveillance Study. *Ophthalmol Ther*. 2018;7(2):417-29.
6. Yildiz EH, Airiani S, Hammersmith KM, Rapuano CJ, Laibson PR, Viridi AS, et al. Trends in contact lens–related corneal ulcers at a tertiary referral center. *Cornea*. 2012;31(10):1097-102.
7. Srinivasan M, Gonzales CA, George C, Cevallos V, Mascarenhas JM, Asokan B, et al. Epidemiology and aetiological diagnosis of corneal ulceration in Madurai, south India. *British Journal of Ophthalmology*. 1997;81(11):965-71.
8. Chirambo MC, Tielsch J, West Jr K, Katz J, Tizazu T, Schwab L, et al. Blindness and visual impairment in southern Malawi. *Bulletin of the World Health Organization*. 1986;64(4):567.
9. Whitcher JP, Srinivasan M, Jorgensen O. Corneal ulceration in the developing world—a silent epidemic. *British Journal of Ophthalmology*. 1997;81(8):622-3.
10. Lin A, Rhee MK, Akpek EK, Amescua G, Farid M, Garcia-Ferrer FJ, et al. Bacterial Keratitis Preferred Practice Pattern I. *Ophthalmology*. 2019;126(1):1-55.
11. Peng MY, Cevallos V, McLeod SD, Lietman TM, Rose-Nussbaumer JJC. Bacterial keratitis: isolated organisms and antibiotic resistance patterns in San Francisco. *Cornea*. 2018;37(1):84.
12. Chidambaram JD, Venkatesh Prajna N, Srikanthi P, Lanjewar S, Shah M, Elakkiya S, et al. Epidemiology, risk factors, and clinical outcomes in severe microbial keratitis in South India. *Ophthalmic Epidemiology*. 2018;25(4):297-305.
13. Paro G, Zanardo S, Chicani CF, Gomes JAP, Lima Filho AAdS, Cunha MCJRbo. Correlação entre bacterioscopia e cultura nas úlceras de córnea e as implicações do uso de antibiótico prévio. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 1998:823-7.
14. Balows A, Hausser W, Tenenbaum H, Tenenbaum H, Tenenbaum H, Tenenbaum H. *Manual of clinical microbiology*. 1991. American Microbiology Society. 936-42.
15. Hsu HY, Ernst B, Schmidt EJ, Parihar R, Horwood C, Edelstein SL. Laboratory results, epidemiologic features, and outcome analyses of microbial keratitis: a 15-year review from St. Louis. *American Journal of Ophthalmology*. 2019; 198:54-62.
16. Farias R, Pinho L, Santos R. Epidemiological profile of infectious keratitis. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 2017;76(3):116-20.

17. Gopinathan U, Sharma S, Garg P, Rao GNJIjoo. Review of epidemiological features, microbiological diagnosis and treatment outcome of microbial keratitis: experience of over a decade. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2009;57(4):273.
18. Duarte MCB, Becker GN, Muller GG, Tuon FF. Infectious keratitis in southern Brazil: a comparison culture negative and culture positive patients. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 2020;79(1):46-52.
19. Tam ALC, Cote E, Saldanha M, Lichtinger A, Slomovic AR. Bacterial Keratitis in Toronto: A 16-Year Review of the Microorganisms Isolated and the Resistance Patterns Observed. *Cornea*. 2017;36(12):1528-34.
20. Marujo FI, Hirai FE, Yu MCZ, Hofling-Lima AL, Freitas Dd, Sato EHJABdO. Distribuição das ceratites infecciosas em hospital terciário no Brasil. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2013;76(6):370-3.
21. Ibrahim MM, Vanini R, Ibrahim FM, Martins WdP, Carvalho RTdC, Castro RSd, et al. Epidemiology and medical prediction of microbial keratitis in southeast Brazil. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2011;74(1):7-12.
22. Rocha GAdN, Silva RFd, Lopes MF, Pereira NC, Sousa LBdJABdO. Principais patógenos e susceptibilidade in vitro antimicrobiana em ceratites bacterianas: Revisão de cinco anos. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2005 a 2009. 2011;74(1):28-32.
23. Wakisaka E, Ferreira MA, Rocha FJd, Freitas LLd, Guidugli T, Lima ALHd. Cultura de material provindo de úlceras de córnea em laboratório de referência. *Arquivos brasileiros de Oftalmologia*. 1990;53(5):196-202.
24. Comarella JD, Saraiva PGC, Saraiva FP. Corneal ulcer: a retrospective study of a cases seen at the Hospital das Clínicas, Federal University of Espirito Santo. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 2015;74(2):76-80.
25. Caro JR, Cabrejas L, De Hoz M, Mingo D, Duran S. Clinical features and microbiological in bacterial keratitis in a tertiary referral hospital. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*. 2017;92(9):419-25.
26. Müller GG, Kara-José N, Castro RSd. Perfil epidemiológico das ceratomicoses atendidas no HC-UNICAMP. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2012;75(4):247-50.
27. Truong DT, Bui M-T, Cavanagh HD. Epidemiology and outcome of microbial keratitis: private university versus urban public hospital care. *Eye & Contact Lens*. 2018;44: S82-S6.
28. Jin H, Parker WT, Law NW, Clarke CL, Gisseman JD, Pflugfelder SC, et al. Evolving risk factors and antibiotic sensitivity patterns for microbial keratitis at a large county hospital. *British Journal of Ophthalmology*. 2017;101(11):1483-7.

29. Salera CM, Tanure MAG, Lima WTM, Campos CM, Trindade FC, Moreira JdA. Perfil das ceratites fúngicas no Hospital São Geraldo Belo Horizonte-MG. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2002;65(1):9-13.
30. Tanure MAG, Cohen EJ, Sudesh S, Rapuano CJ, Laibson PR. Spectrum of fungal keratitis at Wills eye hospital, Philadelphia, Pennsylvania. *Cornea*. 2000;19(3):307-12.
31. Doughman D, Leavenworth N, Campbell R, Lindstrom R. Fungal keratitis at the University of Minnesota: 1971-1981. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1982; 80:235.
32. Tan SZ, Walkden A, Au L, Fullwood C, Hamilton A, Qamruddin A, et al. Twelve-year analysis of microbial keratitis trends at a UK tertiary hospital. *Eye*. 2017;31(8):1229-36.
33. Chalita MR, Hofling-Lima AL, Paranhos A, Jr., Schor P, Belfort R, Jr. Shifting trends in in vitro antibiotic susceptibilities for common ocular isolates during a period of 15 years. *American Journal of Ophthalmology*. 2004;137(1):43-51.
34. Chalita MR, Höfling-Lima AL, Paranhos Jr A, Schor P, Belfort Jr R. Shifting trends in in vitro antibiotic susceptibilities for common ocular isolates during a period of 15 years. *American Journal of Ophthalmology*. 2004;137(1):43-51.
35. Shalchi Z, Gurbaxani A, Baker M, Nash JJO. Antibiotic resistance in microbial keratitis: ten-year experience of corneal scrapes in the United Kingdom. *Ophthalmology*. 2011;118(11):2161-5.
36. Snyder ME, Katz HR. Ciprofloxacin-resistant bacterial keratitis. *American Journal of Ophthalmology*. 1992;114(3):336-8.
37. Leibowitz H. Clinical evaluation of ciprofloxacin 0.3% ophthalmic solution for treatment of bacterial keratitis. *American Journal of Ophthalmology*. 1991;112(4 Suppl):34S-47S.
38. Asbell PA, Sanfilippo CM, Pillar CM, DeCory HH, Sahn DF, Morris TW. Antibiotic Resistance Among Ocular Pathogens in the United States: Five-Year Results From the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular Microorganisms (ARMOR) Surveillance Study. *JAMA Ophthalmology*. 2015;133(12):1445-54.
39. Asbell PA, Colby KA, Deng S, McDonnell P, Meisler DM, Raizman MB, et al. Ocular TRUST: nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates. *American Journal of Ophthalmology*. 2008;145(6):951-8.
40. Lichtinger A, Yeung SN, Kim P, Amiran MD, Iovieno A, Elbaz U, et al. Shifting trends in bacterial keratitis in Toronto: an 11-year review. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1785-90.

41. Constantinou M, Daniell M, Snibson GR, Vu HT, Taylor HR. Clinical efficacy of moxifloxacin in the treatment of bacterial keratitis: a randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2007;114(9):1622-9.
42. Jhanji V, Sharma N, Satpathy G, Titiyal J. Fourth-generation fluoroquinolone-resistant bacterial keratitis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2007;33(8):1488-9.
43. Oldenburg CE, Lalitha P, Srinivasan M, Rajaraman R, Ravindran M, Mascarenhas J, et al. Emerging moxifloxacin resistance in *Pseudomonas aeruginosa* keratitis isolates in South India. *Ophthalmic Epidemiology*. 2013;20(3):155-8.
44. Chen A, Prajna L, Srinivasan M, Mahalakshmi R, Whitcher JP, McLeod S, et al. Does in vitro susceptibility predict clinical outcome in bacterial keratitis? *American Journal of Ophthalmology*. 2008;145(3):409-12. e1.
45. Liu H-Y, Chu H-S, Wang I-J, Chen W-L, Hu F-R. Microbial keratitis in Taiwan: a 20-year update. *American Journal of Ophthalmology*. 2019; 205:74-81.
46. Tan S, Walkden A, Au L, Fullwood C, Hamilton A, Qamruddin A, et al. Twelve-year analysis of microbial keratitis trends at a UK tertiary hospital. *Eye*. 2017;31(8):1229.

5.2 ARTIGO 2

BRIEF REPORT

Severe gonococcal keratoconjunctivitis in adults: an emerging threat?

ABSTRACT

We conducted a retrospective review of all cases of culture-proven *Neisseria gonorrhoeae* keratoconjunctivitis seen between Nov. 2015-May 2018 at a university-based eye hospital in Brazil. Clinical, demographic, and microbiological data were reviewed and analyzed. Six cases were identified, with 9 eyes involved. Age ranged from 16 to 71 years (median: 34 years) and 83% were male. Time to presentation ranged from 3 to 10 days (median 6 days). Visual acuity at presentation in the affected eyes ranged from light perception to 0.4 logMAR (median 1.3 logMAR). Keratoconjunctivitis was bilateral in 3 patients (50%). Beta-lactamase indicating penicillin resistance was detected in $\frac{3}{4}$ samples tested (75%). Treatment consisted of topical and parenteral antibiotics, with 4 eyes (44.4%) undergoing penetrating keratoplasty. At last follow-up visit, 4 eyes had final visual acuity 1.3 logMAR or worse. Two patients (22.2%) developed ocular atrophy. Gonococcal keratoconjunctivitis is an emerging threat in Brazil, with a potentially bad prognosis despite therapy.

KEYWORDS: keratoconjunctivitis, ocular inflammation, gonorrhea, sexually transmitted infection, cornea, corneal transplantation

Gonococcal conjunctivitis (GC) is a hyperacute purulent conjunctivitis, caused by *Neisseria gonorrhoeae* (1). Corneal involvement frequently occurs, with epithelial defects and stromal infiltration that can rapidly lead to corneal perforation. Therefore, if diagnosis is suspected, laboratory confirmation should be pursued, and treatment promptly started (2). Early diagnosis is critical, as clinical outcome of GC depends on severity at the moment of commencement of appropriate therapy (3,4).

Until recently, ocular infection with this pathogen was uncommon in developed countries. However, incidence of GC in adults has increased sevenfold in nine years in some parts of Ireland; an similarly in England and in Australia (5). This increase in incidence has occurred in association with sexually transmissible infections (STI), such as syphilis and HIV / AIDS (6). Reports in developing world are still scarce (7,8,9). We aim to report six cases of GC consecutively seen at a university-based referral center in Brazil.

METHODS

We conducted a retrospective study of all adults with GC consecutively seen at Hospital São Geraldo / Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais between Nov 2015–May 2018. This is an academic referral center in the city of Belo Horizonte, Southeastern Brazil. We identified patients based on laboratory records of ocular specimens with isolation of *Neisseria gonorrhoeae*. Based on records, we included six adult patients who presented gonococcal conjunctivitis with corneal involvement. We excluded four patients who had only gonococcal conjunctivitis. The following demographic, clinical, and epidemiological variables were recorded for each case-patient: age, sex, date of birth, date of symptom onset, need of corneal graft, oral and systemic treatment and given, initial and final visual acuity (VA), complications during admission and other laboratory screenings results.

This study was carried out in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki and after Institutional Review Board (IRB) approval. Informed consent was signed by all participants. All data were treated as confidential, and records were accessed anonymously.

RESULTS

Six cases were identified in the study period, with nine eyes being involved. Age ranged from 16 to 71 (median 34 years) and 83% were male. Five patients reported unprotected sex,

but only one had coinfection with HIV. Time to presentation ranged from 3 to 10 days (median six days). Visual acuity at presentation in the affected eyes ranged from light perception to 0.4 logMAR (median 1.3 logMAR). Keratoconjunctivitis was bilateral in three patients (50%), with abundant purulent discharge being observed in all cases. Beta-lactamase indicating penicillin resistance was identified in three of four samples (75%) undergoing nitrocefin test. Treatment of all patients consisted of topical and parenteral antibiotics and four eyes (44.4%) underwent penetrating keratoplasty, 4-10 days after onset of symptoms. At last follow-up visit, five eyes (65.6%) evolved with best-corrected visual acuity of 0.4 logMAR (20/50) or better and four eyes (34.4%) had final visual acuity of 1.3 logMAR (20/400) or worse. Two patients developed ocular atrophy, after six months of follow up.

Clinical details of the six patients are summarized in **Tables 1** and **2**. Report of two representative cases is found bellow.

CASE 1

A 16-year-old female reported decreased vision, pain, photophobia, and abundant purulent discharge in both eyes (OU) for 3 days (**Figure 1a**). She referred unprotected sex 3 weeks before, with no previous history of STI. Visual acuity (VA) on admission was hand movements (HM) in OU. Slit-lamp examination (SLE) showed severe bilateral conjunctival injection with papillary reaction, significant corneal thinning in the nasal periphery of OU, with formation of descemetocoele. Seidel test was negative.

The patient was admitted to the hospital for treatment with ceftriaxone 1g intravenously (IV) bid for 3 days, azithromycin 1g PO x1, and ciprofloxacin 0.3% eye drops q1h. Serologies for HIV I/II, hepatitis B and C and syphilis were negative. Beta-*hCG* was also negative. A conjunctival swab was obtained for culture, growing β -lactamase-producing *N. gonorrhoeae*. The corneal lesion evolved with bilateral perforation in less than 24 hours (**Figure 1b** and **1c**), and two donor corneas were requested for tectonic corneal patch in OU.

On the first postoperative day, the patient reported improvement of ocular discomfort and decreased secretion (**Figure 2**).

After 30 days, the patient was on 0.1% dexamethasone eye drops tid, ciprofloxacin 0.3% drops qid, reaching visual acuity (pinhole) of 0.4 logMAR (20/50) in the right eye (OD) and 0.2 logMAR (20/32) in the left (OS). SLE showed calm conjunctivae and well-positioned grafts, with decreased transparency. Fundus examination revealed no abnormalities in OU.

CASE 2

An 18-year-old male reported ocular discomfort, palpebral edema, purulent conjunctival discharge and worsening of visual acuity, especially in OD, for eight days. He also referred a urethral discharge of recent onset. He had been to another ophthalmology service five days before, receiving prescription of ciprofloxacin eye drops q3h and oral ciprofloxacin 500mg PO bid.

On ophthalmologic examination, uncorrected VA was 0.4 LogMAR (20/50) in OU. SLE evidenced conjunctival hyperemia, moderate chemosis with petechiae and abundant purulent discharge in OU. In OS, a superior corneal depression with accumulation of fluorescein was observed. Fundus examination was unremarkable in OU.

A conjunctival swab was collected, and the patient was immediately admitted and treated with ciprofloxacin 0.3% drops q3h, azithromycin 1g single dose PO and ceftriaxone 1g IV bid for 3 days. Bacterioscopy revealed gram-negative diplococci consistent with *Neisseria sp.* and cultures confirmed *N. gonorrhoeae*. Beta-lactamase could not be tested for this isolate. Serologies for HIV I/II, hepatitis B and C and syphilis were negative.

After four days of hospitalization, there was progressive improvement of ocular symptoms, with stable superior corneal thinning in OS, measuring 7mm x 1mm, and with ~30% of residual stroma (**Figure 3**). However, patient started with moderate pain in the left knee, with local heat, hyperemia, and edema, associated with fever of 38.6 °C at the end of the day. Arthritis rapidly migrated to the metacarpophalangeal joints of the left hand. At this moment, urethral discharge had improved, but the patient also developed a penile eruption located at the glans and associated with local pruritus. Results of laboratory tests showed leukocytosis (12,210 cells/mL) with neutrophilia (8,410 cells/mL), as well as increased erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP).

Urology and Orthopedics consultations were requested. Urology characterized the penile lesions as circinate balanitis, and orthopedics requested blood culture and punctured citrus yellow synovial fluid in the affected joint (glucose < 40mg/dL; total protein <400g/dL; cytometry: 70% neutrophils, 10% lymphocytes, 17% monocytes, 1% macrophages and atypical lymphocytes 20%; negative bacterioscopy and negative cultures after 72h). The clinical course with conjunctivitis, urethritis, arthritis and circinate balanitis, was strongly suggestive of reactive arthritis (formerly Reiter's syndrome), with possible concomitant infection by *N.*

gonorrhoeae and *Chlamydia trachomatis*. Thus, 100mg of ketoprofen orally bid was added to the current antibiotic course for 30 days.

After 14 days of hospitalization, the patient was discharged, with mild arthralgia in the left knee and left metacarpophalangeal joints and resolution of penile lesions. Uncorrected VA was 0.0 logMAR (20/20) in OU and SLE showed quiet eyes, with conjunctivalization of the superior peripheral left cornea. He remained under continuous care by ophthalmology and rheumatology.

DISCUSSION

We here report six patients of severe gonococcal keratoconjunctivitis and history of unprotected sex, presenting to a tertiary academic referral center in Southeastern Brazil over a period of 2.5 years. Most cases of gonococcal keratoconjunctivitis occur in sexually active adults and are presumably transmitted by contact with infected urine or genital secretions. Reemergence seems to be associated with increase of genital–oral sexual practice (10), but the exact origin of gonococcal eye infection in most reports is unclear (11,12)

Despite being a potentially devastating infection that may rapidly progress to corneal perforation, GC is relatively rare, and a high index of suspicion is very important, particularly in the setting of an hyperacute purulent conjunctivitis (3,4). Concomitant anogenital infection may be present, but patients may not readily associate their eye and genital symptoms, making this diagnosis even more challenging (13,14). Prompt collection of samples for direct examination and culture is also crucial in this context. Three of our patients had been previously seen at other centers, and only one was suspected of gonococcal etiology. This was our case #2, who was already using systemic and topical antibiotics, and eventually had a good outcome.

N. gonorrhoeae infection may rapidly penetrate the intact cornea leading to endophthalmitis (15), as in case #3, in which delayed initiation of appropriate treatment resulted in extensive corneal perforation and subsequent severe intraocular infection. It is interesting to note that corneal involvement was peripheral in all our cases, as described in the literature (16) and regardless of subsequent perforations. From nine eyes studied, four were perforated and three had to undergo tectonic penetrating keratoplasty. These findings are in accordance with other reports, which also described patients that suffered from severe gonococcal keratoconjunctivitis with perforation and need of corneal grafts (17,18), and shows that, despite being rare, this infectious ocular disease may be devastating to human eye.

In recent studies in the United States, two-thirds of adolescents reported having had oral sex, and most practiced sexual activity without the use of a condom (19). Gonococcal infection may occur concomitant to *Chlamydia sp.* in up to 33% of cases (19), what made us add oral azithromycin to our treatment regimen. Some studies interestingly suggest that routine co-treatment for *Chlamydia* with azithromycin may hinder development of antimicrobial-resistant *N. gonorrhoeae* (20,21).

Antibiotic resistant gonorrhea is a reality and a public health concern. Over the past 70 years, *N. gonorrhoeae* has developed resistance to multiple classes of antimicrobials like sulfonamides, penicillin, quinolones and cephalosporins (20,21,22,23). We found beta-lactamase producing *N. gonorrhoeae* in samples from 75% of our patients tested, suggesting that antibiotic resistance is also of concern for gonococcal ocular disease. Thus, ophthalmologists should also be aware of this growing problem.

Contemporary changes in sexual practices and recent increase in incidence of STIs like gonorrhea may account for this rise in ocular gonococcal infection in adults. As gonorrhea may become increasingly more difficult to treat, an impact in the risk of blindness is expected (12). This report serves to alert clinicians of this diagnostic possibility when facing severe hyperacute purulent conjunctivitis in adults. A high index of suspicion, allowing early diagnosis, microbiologic confirmation and prompt treatment may prevent corneal perforation and improve visual prognosis, also decreasing costs to the health system.

DECLARATION OF INTEREST

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

Table 1: Demographic characteristics of gonococcal keratoconjunctivitis in 6 patients

Case	1	2	3	4	5	6
Gender	F	M	M	M	M	M
Age	16	18	34	71	16	55
Time to presentation (days)	3	8	7	10	4	4
Laboratory Results	Culture: <i>N. gonorrhoeae</i> Serum: - VDRL HIV negative	Culture: <i>N. sp.</i> Serum: - VDRL HIV negative	Culture: <i>N. gonorrhoeae</i> Serum: - VDRL HIV negative	Culture: <i>N. gonorrhoeae</i> Serum: - VDRL HIV negative	Culture: <i>N. sp.</i> Serum: - VDRL HIV positive	Culture: <i>N. gonorrhoeae</i> Serum: - DRL HIV negative
Beta lactamase	+	Not tested	-	+	+	Not tested
UCVA	HM	0 logMAR	0 logMAR	LP	0 logMAR	NLP
	HM	0.4 logMAR	HM	HM	HM	NLP
	0.4 logMAR	0 logMAR	0 logMAR	1.3 logMAR	0 logMAR	NLP
BCVA	0.2 logMAR	0 logMAR	HM	0.3 logMAR	0.1 logMAR	NLP

Venereal Disease Research Laboratory, HIV Human Immunodeficiency Virus, UCVA uncorrected visual acuity, BCVA Best Corrected Visual Acuity, OD right eye, OS left eye, HM hand movements, LP light perception, NLP no light perception

Table 2: Clinical aspects and evolution of gonococcal keratoconjunctivitis in 6 adults

Case	1	2	3	4	5	6
Affected eye	OD OS	OS	OS	OD OS	OS	OD OS
Abundant discharge	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Perforation	OD OS	-	OS	OD	-	-
Treatment	CIPRO (T) CEF 1g IV 3 days AZI 1g (S)	CIPRO (T) CEF 1g IV 3 days AZI 1g (S)	CIPRO (T) CEF 1g IV 3 days AZI 1g (S)	Vancomycin and amikacin (T) CEF 1g IV 3 days AZI 1g (S)	Moxifloxacin (T) CEF 1g IV 3 days	Moxifloxacin (T) CEF 1g IV 3 days AZI 1g (S)
Penetrating keratoplasty	OD OS	no	OS	OD	no	no
TK	1 day	-	0	0	-	-
Observations			Evolved with endophthalmitis			Bilateral blindness after prior penetrating trauma (car accident)

T topical, S systemic, IV intravenous, CPG corneal patch graft, PKP penetrating keratoplasty, CIPRO ciprofloxacin, CEF ceftriaxone, AZI azithromycin, TK time to keratoplasty after presentation

FIGURES

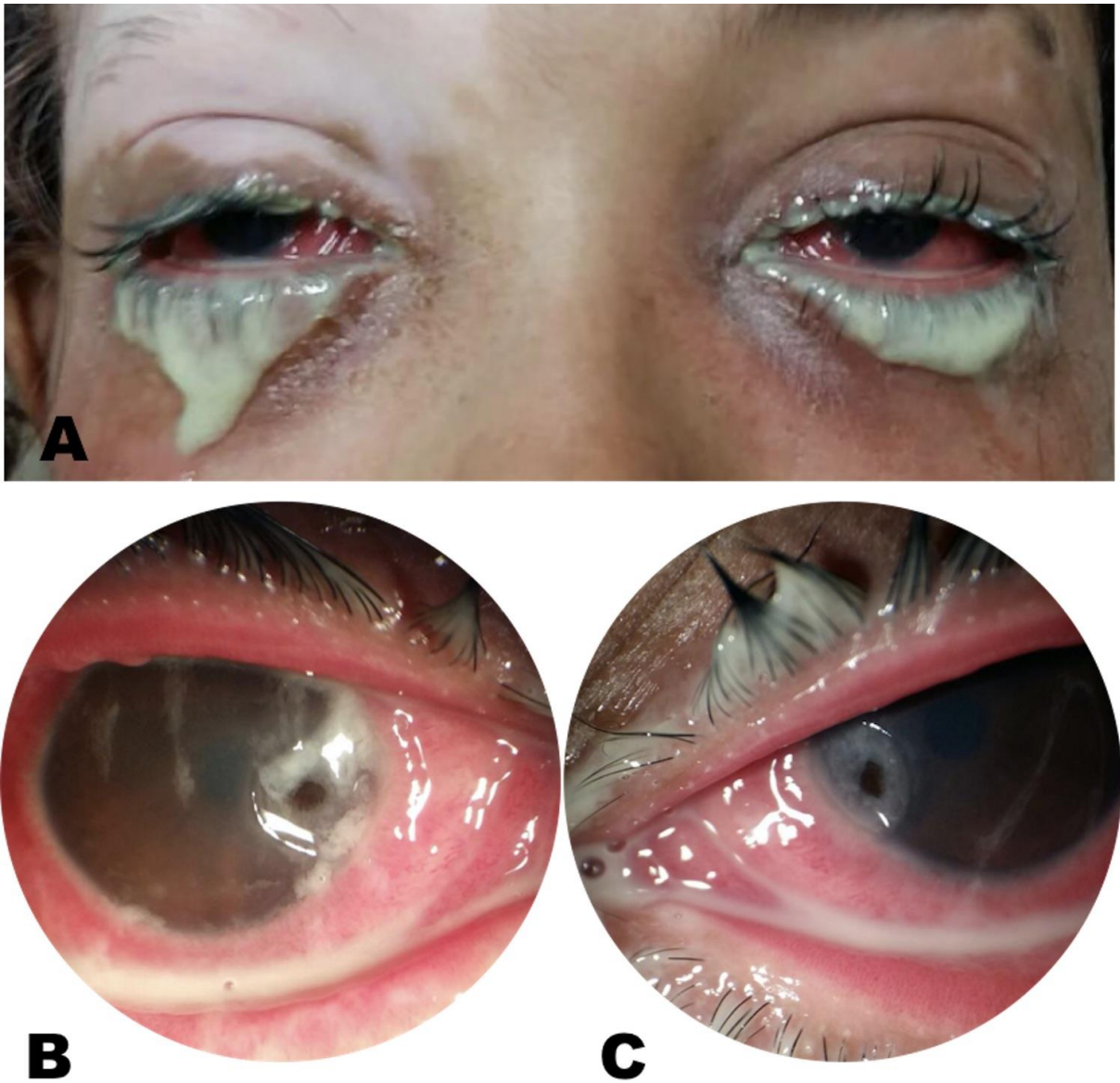


Figure 1: Aspect of patient #1, showing abundant purulent discharge (A), evolving with corneal perforation in the nasal periphery in both eyes (B and C).

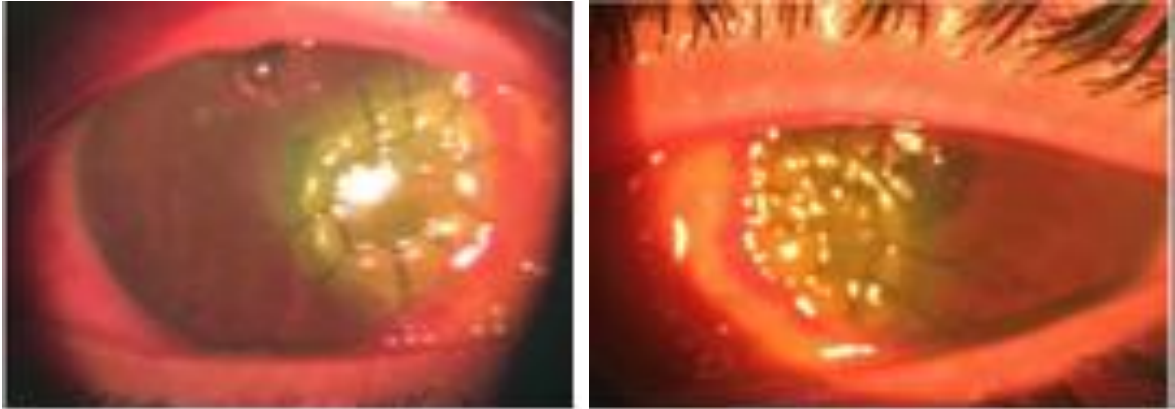


Figure 2: Aspect of both eyes of patient #1, 30 days after bilateral corneal patches.

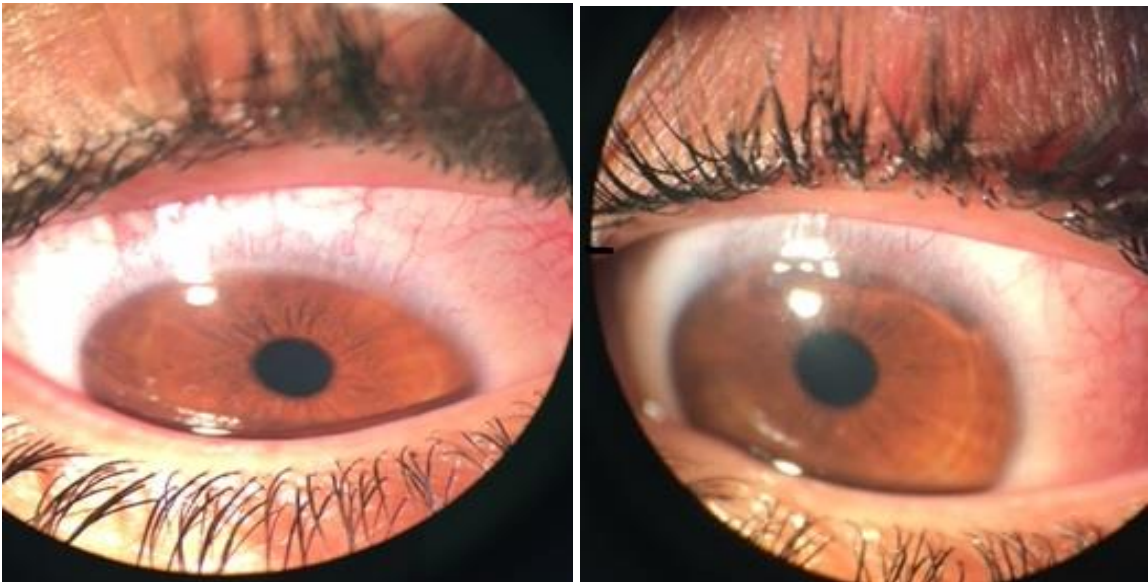


Figure 3: Aspect of both eyes of patient #2, 4 days after treatment, showing resolution of conjunctival inflammation and superior corneal thinning in OS.

REFERENCES

1. Mannis MJ, Holland EJ. *Cornea: Fundamental, Diagnosis and Management*. 4th ed. Amsterdam: Elsevier; 2017.
2. Hoffman J, Ali B, Hoffman A, Sheikh I. Gonococcal conjunctivitis: the importance of good-quality conjunctival swabs. *The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2015 Oct ;639 (65):552-3. doi:10.3399/bjgp15X687181
3. Ullman S, Roussel TJ, Culbertson WW, Forster R K, Alfonso E, Mendelsohn A D, et al. *Neisseria gonorrhoeae keratoconjunctivitis*. *Ophthalmology*. 1987 May;94(5):525-31. doi: 10.1016/s0161-6420(87)33415-3.
4. Wan WL, Farkas GC, May WN, Robin JB. The clinical characteristics and course of adult gonococcal conjunctivitis. *Am J Ophthalmol*. 1986 May; 102 (5): 575–83. doi: 10.1016/0002-9394(86)90527-1.
5. McAnena L, Knowles SJ, Curry A, Cassidy L. Prevalence of gonococcal conjunctivitis in adults and neonates. *Eye (Lond)*. Jul 2015;29(7):875-80. doi: 10.1038/eye.2015.57.
6. Fusta X, Fuertes I, Lugo-Colon R, Blanco JL, Baras N, Alsina-Gibert M. Syphilis epidemics: a descriptive study of patients diagnosed in a tertiary hospital between 2011 and 2015. *Medicina clinica*. 2017 Jun; 149 (12): 536-39. doi:10.1016/j.medcli.2017.04.024.
7. Kumar P. Gonorrhoea presenting as red eye: Rare case. *Indian journal of sexually transmitted diseases and AIDS*. 2012 Jan-Jun; 33 (1): 47-8. doi: 10.4103/2589-0557.93828.
8. Martins T, Peng G, Nascimento R, Costa A. Corneal complication caused by gonococcal conjunctivitis. *Einstein (São Paulo)*. 2015 Jul-Set; 13 (3): 474. doi: 10.1590/S1679-45082015AI3024. Epub 2015 May 19.
9. Schwab L, Tizazu T. Destructive epidemic *Neisseria gonorrhoeae keratoconjunctivitis* in African adults. *Br J Ophthalmol*. 1985 Jul; 69 (7):525-8. doi: 10.1136/bjo.69.7.525.
10. Berglund T, Asikainen T, Grutzmeier S, Ruden A K, Wretling B, Sandstrom E. The epidemiology of gonorrhoea among men who have sex with men in Stockholm, Sweden, 1990–2004. *Sex Transm Dis*. 2007 Mar; 34 (3): 174–9. doi: 10.1097/01.olq.0000230442.13532.c7.

11. Hoffman J, Ali B. Gonococcus - The culprit of refractory, severe conjunctivitis in an elderly patient. *Cont Lens Anterior Eye*. 2015 Dec; 38 (6): 468–70. doi: 10.1016/j.clae.2015.04.006. Epub 2015 May 14.
12. Dolange V, Churchward C, Christodoulides M, Snyder L. The growing threat of gonococcal blindness. *Antibiotics (Basel)*. 2018 Sep; 7 (3): 59. doi: 10.3390/antibiotics7030059. Epub 2018 Jul 12.
13. Harry T, Black P. Unilateral gonococcal ophthalmia without genital infection: an unusual presentation in an adult. *Int J STD AIDS*. 2005 Jan; 16 (1): 78-9. doi: 10.1258/0956462052932773.
14. Gambrelle J, Ponceau B, Duquesne N, Crepet H, Fleury J, Burillon C, et al. Gonococcal conjunctivitis complicated by perforating corneal abscess in an adult. *J Fr Ophtalmol*. 2007 Set; 30 (7): e18. doi: 10.1016/s0181-5512(07)91364-9.
15. Quirke M, Cullinane A. Recent trends in chlamydial and gonococcal conjunctivitis among neonates and adults in an Irish hospital. *Int J Infect Dis*. 2008 Jul;12(4):371-3. doi:10.1016/j.ijid.2007.09.013. Epub 2008 Feb 21.
16. Kanski JJ, Bowling B. *Oftalmologia Clínica: Uma Abordagem Sistemática*. 7th ed. In: *Conjuntiva*. Elsevier Editora Ltda, Rio de Janeiro, RJ, BR; 2012. p. 135-6.
17. Tipple, C., Smith, A., Bakowska, E., & Corbett, M. C. Corneal perforation requiring corneal grafting: a rare complication of gonococcal eye infection. *Sexually transmitted infections*. 2010 Oct; 86(6): 447-448. doi.org/10.1016/j.survophthal.2011.06.003
18. Claiborne, M. K., Atkinson, J., Hoy, A., & McBeth, K. (2015). Corneal Melting Caused by *Neisseria gonorrhoeae* in an Adolescent. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015 Mar; 34(3), 330.
19. Hofling-Lima A L, Nishiwaki-Dantas M C, Alves M R. *Doenças Externas Oculares e Córnea, série Oftalmologia Brasileira*. 3th ed. CBO – Hoffling Lima, Rio de Janeiro, RJ, BR; 2013.
20. Workowski K, Berman S, Douglas J. Emerging antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: urgent need to strengthen prevention strategies. *Ann Intern Med*. 2008 Apr 15; 148 (8): 606-13. doi: 10.7326/0003-4819-148-8-200804150-00005.
21. Barbee L. Preparing for an era of untreatable gonorrhea. *Curr Opin Infect Dis*. 2014 Jun; 27 (3): 282-87.

22. Chen S, Han Y, Yuan L, Zhu X, Yin Y. Identification of internationally disseminated ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strain FC428, China. *Emerg Infect Dis.* 2019 Jul; 25 (7): 1427-29.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo proporcionou uma análise pormenorizada do perfil clínico, epidemiológico e microbiológico dos casos de CI atendidos no Setor de Córnea do Hospital São Geraldo/ HC-UFMG entre os anos de 2015 e 2019.

Foi possível caracterizar os principais agentes etiológicos, comparar seus dados com estudos internacionais e nacionais e ainda, identificar padrões de resistência aos ATB.

Além disso, o estudo traz ainda importantes perspectivas futuras, pois proporcionou a criação de um grande banco de dados, a partir do qual podem ser realizadas diferentes análises, incluindo estudos em separado sobre diferentes entidades causadoras de ceratites, a exemplo do manuscrito sobre ceratite gonocócica. O estudo também foi importante pois identificamos várias dificuldades no nosso sistema de banco de dados e no preenchimento de prontuários, o que leva a perda significativa de dados para futuras pesquisas. A identificação dessas limitações é o primeiro passo para corrigi-las e otimizar o registro de dados em nosso hospital, assim como criar protocolos para coleta, transporte e armazenamento das culturas.

7 CONCLUSÕES

O presente estudo possibilitou a avaliação do perfil das CI em um dos maiores serviços de referência em córnea e DEO do país, demonstrando suas características peculiares quando comparado a dados de outros estudos nacionais e internacionais. Esse tipo de estudo endossa a relevância de estudos regionais, visto que cada local apresenta particularidades, com diferentes prevalências dos agentes infecciosos causadores de ceratites, e demonstra a importância da realização desse tipo de pesquisa para adequar a abordagem dos pacientes à realidade local.

As CI têm se tornado cada vez mais comuns e acometem indivíduos jovens, na fase produtiva da vida, associando-se a perda da visão em número significativo de casos. Foi possível notar a importância tanto das ceratites bacterianas quanto fúngicas, além da reemergência da rara, porém devastadora, ceratite gonocócica. São doenças graves, que demandam longos períodos de tratamento e até mesmo internação hospitalar, cirurgias e transplante de córnea, com alto custo para o sistema de saúde e resultados nem sempre animadores.

Finalmente, o significativo número de casos de ceratites com etiologia ainda desconhecida/indeterminada pode estar associado a falhas na coleta e armazenamento do

material clínico, além de organização deficiente do sistema público de saúde local, com dificuldade de sistemas informatizados mais eficientes. Serão necessárias ações tanto da equipe médica quanto administrativa para melhoria de nosso serviço, visando melhorar a assistência aos pacientes portadores de CI.

8 REFERÊNCIAS

1. Alves MR, Andrade Andrade, BBA. Úlcera de córnea bacteriana. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2000;63(6):495-8.
2. Austin A, Lietman T, Rose-Nussbaumer JJO. Update on the management of infectious keratitis. *Ophthalmology* 2017;124(11):1678-89.
3. Erie JC, Nevitt MP, Hodge DO, Ballard DJJAoO. Incidence of ulcerative keratitis in a defined population from 1950 through 1988. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(12):1665-71.
4. Joslin CE, Tu EY, McMahon TT, Passaro DJ, Stayner LT, Sugar JJAjoo. Epidemiological characteristics of a Chicago-area *Acanthamoeba* keratitis outbreak. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(2):212-7. e2.
5. McLeod SD, Kolahdouz-Isfahani A, Rostamian K, Flowers CW, Lee PP, McDonnell PJJO. The role of smears, cultures, and antibiotic sensitivity testing in the management of suspected infectious keratitis. *Ophthalmology.* 1996;103(1):23-8.
6. Whitcher JP, Srinivasan MJBJoO. Corneal ulceration in the developing world—a silent epidemic. *Br J Ophthalmol.* 1997;81(8):622-3.
7. Brilliant L, Pokhrel R, Grasset N, Lepkowski J, Kolstad A, Hawks W, et al. Epidemiology of blindness in Nepal. *Bull World Health Organ* 1985;63(2):375.
8. Rapoza PA, West SK, Katala SJ, Taylor HRJIo. Prevalence and causes of vision loss in central Tanzania. *Int Ophthalmol.* 1991;15(2):123-9.
9. Khan MU, HAQUE E, Khan MRJIjmr. Prevalence & causes of blindness in rural Bangladesh. *Indian J Med Res.* 1985; 82:257-62.
10. Salera CM, Tanure MAG, Lima WTM, Campos CM, Trindade FC, Moreira JdAJAbdo. Perfil das ceratites fúngicas no Hospital São Geraldo Belo Horizonte-MG. *Arq Bras Oftalmol.* 2002;65(1):9-13.
11. Lin A, Rhee MK, Akpek EK, Amescua G, Farid M, Garcia-Ferrer FJ, et al. Bacterial Keratitis Preferred Practice Pattern(R). *Ophthalmology.* 2019;126(1):P1-p55.
12. Gopinathan U, Sharma S, Garg P, Rao GNJIjoo. Review of epidemiological features, microbiological diagnosis and treatment outcome of microbial keratitis: experience of over a decade. *Indian J Ophthalmol.* 2009;57(4):273.

13. Lin L, Duan F, Yang Y, Lou B, Liang L, Lin XJI, et al. Nine-year analysis of isolated pathogens and antibiotic susceptibilities of microbial keratitis from a large referral eye center in southern China. *Infect Drug Resist.* 2019; 12:1295.
14. Marujo FI, Hirai FE, Yu MCZ, Hofling-Lima AL, Freitas Dd, Sato EHJABdO. Distribuição das ceratites infecciosas em hospital terciário no Brasil. *Arq Bras Oftalmol.* 2013;76(6):370-3.
15. Yildiz EH, Airiani S, Hammersmith KM, Rapuano CJ, Laibson PR, Viridi AS, et al. Trends in contact lens-related corneal ulcers at a tertiary referral center. *Cornea.* 2012;31(10):1097-102.
16. Jin H, Parker WT, Law NW, Clarke CL, Gisseman JD, Pflugfelder SC, et al. Evolving risk factors and antibiotic sensitivity patterns for microbial keratitis at a large county hospital. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(11):1483-7.
17. Chirambo MC, Tielsch J, West Jr K, Katz J, Tizazu T, Schwab L, et al. Blindness and visual impairment in southern Malawi. *Bull World Health Organ.* 1986;64(4):567.
18. Srinivasan M, Gonzales CA, George C, Cevallos V, Mascarenhas JM, Asokan B, et al. Epidemiology and aetiological diagnosis of corneal ulceration in Madurai, south India. *Br J Ophthalmol.* 1997;81(11):965-71.
19. Stapleton F, Edwards K, Key L, Naduvilath T, Dart JK, Brian G, et al. Risk factors for moderate and severe microbial keratitis in daily wear contact lens users. *Ophthalmology.* 2012;119(8):1516-21.
20. Zimmerman AB, Richdale K, Mitchell GL, Kinoshita BT, Lam DY, Wagner H, et al. Water exposure is a common risk behavior among soft and gas-permeable contact lens wearers. *Cornea.* 2017;36(8):995.
21. Upadhyay M, Karmacharya P, Koirala S, Shah D, Shakya S, Shrestha J, et al. The Bhaktapur eye study: ocular trauma and antibiotic prophylaxis for the prevention of corneal ulceration in Nepal. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(4):388-92.
22. Chidambaram JD, Venkatesh Prajna N, Srikanthi P, Lanjewar S, Shah M, Elakkiya S, et al. Epidemiology, risk factors, and clinical outcomes in severe microbial keratitis in South India. *Ophthalmic Epidemiol.* 2018;25(4):297-305.
23. Bourcier T, Sauer A, Dory A, Denis J, Sabou MJJfdo. Fungal keratitis. *J Fr Ophtalmol.* 2017;40(9):e307-e13.
24. Thylefors BJA, ophthalmology NZjo. Present challenges in the global prevention of blindness. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1992;20(2):89-94.

25. Lee BJ, Smith SD, Jeng BHJJoC, Surgery R. Suture-related corneal infections after clear corneal cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(5):939-42.
26. Arici C, Atalay E, Mangan MS, Kilic BJJOCR. Acute *Fusarium solani* endophthalmitis secondary to keratitis following cataract surgery. 2014;2(3):63-7.
27. Hofling-Lima AL, Branco BC, Romano AC, Campos MQ, Moreira H, Miranda D, et al. Corneal infections after implantation of intracorneal ring segments. *Cornea.* 2004;23(6):547-9.
28. Ibrahim YW, Boase DL, Cree IAJBjoo. Epidemiological characteristics, predisposing factors and microbiological profiles of infectious corneal ulcers: the Portsmouth corneal ulcer study. *The British journal of ophthalmology* 2009;93(10):1319-24.
29. Paro G, Zanardo S, Chicani CF, Gomes JAP, Lima Filho AAdS, Cunha MCJRbo. Correlação entre bacterioscopia e cultura nas úlceras de córnea e as implicações do uso de antibiótico prévio. *Rev. bras. oftalmol.* 1998:823-7.
30. Badiie P, Nejabat M, Alborzi A, Keshavarz F, Shakiba EJO. Comparative study of Gram stain, potassium hydroxide smear, culture and nested PCR in the diagnosis of fungal keratitis. *Ophthalmic Research* 2010;44(4):251-6.
31. Hanet M-S, Jamart J, Chaves APJCJoO. Fluoroquinolones or fortified antibiotics for treating bacterial keratitis: systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Can J Ophthalmol.* 2012;47(6):493-9.
32. McDonald EM, Ram FS, Patel DV, McGhee CNJBJoO. Topical antibiotics for the management of bacterial keratitis: an evidence-based review of high quality randomised controlled trials. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(11):1470-7.
33. Shalchi Z, Gurbaxani A, Baker M, Nash JJO. Antibiotic resistance in microbial keratitis: ten-year experience of corneal scrapes in the United Kingdom. *Ophthalmology* 2011;118(11):2161-5.
34. Daum T, Schaberg D, Terpenning M, Sottile W, Kauffman CJAa, Chemotherapy. Increasing resistance of *Staphylococcus aureus* to ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34(9):1862-3.
35. Goldstein MH, Kowalski RP, Gordon YJJO. Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a 5-year review. *Ophthalmology* 1999;106(7):1213-318.
36. Kunimoto DY, Sharma S, Garg P, Rao GNJO. In vitro susceptibility of bacterial keratitis pathogens to ciprofloxacin: emerging resistance. *Ophthalmology* 1999;106(1):80-5.
37. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Test (BRCAST). Brasil, 2016. Disponível em: <http://brcast.org.br/documentos/>. Acesso em 16.fev. 2020.

38. Peng MY, Cevallos V, McLeod SD, Lietman TM, Rose-Nussbaumer JJC. Bacterial keratitis: isolated organisms and antibiotic resistance patterns in San Francisco. *Cornea*. 2018;37(1):84.
39. Daniel WW, Cross CL. *Biostatistics: a foundation for analysis in the health sciences*: Wiley; 2018.
40. Rocha GAdN, Silva RFd, Lopes MF, Pereira NC, Sousa LBd. Principais patógenos e susceptibilidade in vitro antimicrobiana em ceratites bacterianas: Revisão de cinco anos, 2005 a 2009. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. *Arq Bras. oftalmol*. 2011;74(1):28-32.
41. Asbell PA, Colby KA, Deng S, McDonnell P, Meisler DM, Raizman MB, et al. Ocular TRUST: nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates. *Am J Ophthalmol*. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(6):951-8.
42. Tam ALC, Cote E, Saldanha M, Lichtinger A, Slomovic AR. Bacterial Keratitis in Toronto: A 16-Year Review of the Microorganisms Isolated and the Resistance Patterns Observed. *Cornea*. 2017;36(12):1528-34.
43. Comarella JD, Saraiva PGC, Saraiva FP. Corneal ulcer: a retrospective study of a cases seen at the Hospital das Clínicas, Federal University of Espirito Santo. *Rev Bras. Oftalmol*. 2015;74(2):76-80.

9 ANEXO A

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E MICROBIOLÓGICO DAS CERATITES INFECCIOSAS NO HOSPITAL SÃO GERALDO / HC/-UFMG

Pesquisador: Daniel Vítor de Vasconcelos Santos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 01915218.8.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.135.003

Apresentação do Projeto:

Trata-se de versão do projeto de pesquisa que procura atender diligências elencadas no parecer de número 3.078.941.

Desenho de pesquisa inalterado em relação àquele parecer:

Este projeto pretende avaliar dados clínicos e epidemiológicos de pacientes portadores de ceratites atendidos e acompanhados no Hospital São Geraldo – Hospital das Clínicas da UFMG. Trata-se de um estudo longitudinal com braços retrospectivo e prospectivo, para o qual foi elaborado protocolo específico contendo dados como idade, sexo, procedência, profissão, agente etiológico, tempo de início dos sintomas, fatores de risco associados (uso de lentes, trauma, cirurgia oftalmológica prévia, uso de corticoide tópico), sinais clínicos, antibióticos utilizados, necessidade de troca de antibióticos, complicações (endofalmites, perfuração, transplante) e acuidades visuais seriadas (inicial, 1 mês, 3 meses, 6 meses e 1 ano).

Esse protocolo será preenchido pelo pesquisador responsável após a consulta médica de rotina, esclarecimento dos objetivos da pesquisa e da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo paciente. Serão utilizados como fonte secundária os prontuários/fichas dos pacientes atendidos no Hospital São Geraldo / HC-UFMG, bem como os respectivos resultados de exames laboratoriais, dados da CCIH e exames clínicos (sem identificação dos pacientes). Os participantes com 12 ou mais meses de seguimento

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 3.135.003

pós-ceratite infecciosa serão incluídos no braço retrospectivo. Aqueles com seguimento mais curto serão incluídos no braço prospectivo, de modo que se complete a coleta de dados por 12 meses.

Este projeto tem como hipótese: É possível relacionar o perfil clínico, epidemiológico, microbiológico e o padrão de tratamento das ceratites infecciosas ao prognóstico visual, necessidade de transplante e baixa visual irreversível. Sendo assim, é possível otimizar o tratamento e reduzir os danos visuais no pacientes portadores de ceratites infecciosas?

Objetivo da Pesquisa:

Conforme formulário de informações básicas atual:

Objetivo Primário:

O objetivo geral do presente estudo é caracterizar as ceratites tratadas no Hospital São Geraldo, traçar o perfil clínico, microbiológico, epidemiológico da doença, estudar a emergência de resistência antimicrobiana, bem como procurar associações entre estes achados e parâmetros demográficos ou clínicos, buscando fatores preditivos de prognóstico e de resposta ao tratamento.

Objetivo Secundário:

1. Caracterizar a apresentação clínica, etiológica, padrões de tratamento e evolução das ceratites infecciosas. 2. Avaliar a resposta terapêutica das ceratites infecciosas e sua correlação com o resultado laboratorial. 3. Investigar as associações entre estes achados e parâmetros demográficos ou clínicos, buscando fatores preditivos para a resposta ao tratamento e prognóstico (acuidade visual final e necessidade de transplante de córnea).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme informado pelos pesquisadores, no formulário de informações básicas:

Riscos:

A utilização de dados clínicos e microbiológicos não provoca riscos à integridade moral e física dos sujeitos da pesquisa e será assegurado aos mesmos o sigilo e o uso científico das informações.

A coleta das culturas corneanas no HSG já ocorre rotineiramente na abordagem de todo caso de ceratite infecciosa, e é feita por médicos especializados, sendo que os riscos são mínimos, com possibilidade leve desconforto durante a coleta e contaminação. Serão utilizados materiais estéreis e descartáveis, minimizando o risco de contaminação.

Benefícios:

O estudo do perfil clínico, epidemiológico e microbiológico das ceratites poderá ajudar entender

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 3.135.003

melhor a apresentação da doença, direcionando e otimizando o tratamento clínico, o que ira minimizar complicações como baixa visual, necessidade de transplantes de córnea e cegueira.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este projeto pretende avaliar dados clínicos e epidemiológicos de pacientes portadores de ceratites atendidos e acompanhados no Hospital São Geraldo – Hospital das Clínicas da UFMG. As ceratites infecciosas são uma das principais causas de baixa

visual permanente e de necessidade de transplante de córnea no Brasil e no mundo. Um maior conhecimento dos fatores de risco, micro-organismos envolvidos, evolução e gravidade da doença poderia levar a otimização do tratamento, diminuindo a baixa ou perda visual de pacientes de todo o mundo.

Terá como Critério de Inclusão: Serão estudados pacientes de ambos os gêneros, em qualquer faixa etária, cor ou raça, portadores de ceratite infecciosa atendidos no Hospital São Geraldo/HC-UFMG nos últimos cinco anos e nos próximos dez anos. São atendidos no setor cerca de 30 a 40 pacientes com ceratite infecciosas semanalmente, sendo estes elegíveis para a inclusão no estudo.

Terá como Critério de Exclusão: Serão excluídos da pesquisa pacientes que não desejarem participar da mesma. Também serão excluídos os pacientes com úlceras marginais, úlcera de Mooren, úlceras neurotróficas estéreis e úlceras associadas a doenças auto imunes, alergia ou intolerância aos colírios antibióticos.

Metodologia de Análise de Dados:

Os dados serão tabulados em planilha do Microsoft Excel e exportados para análise descritiva e comparativa por meio do software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), com nível de significância de 5%.

Pendências do parecer de número 3.078.941 foram atendidas, conforme documento de carta resposta, e demais documentos conferidos conforme esclarecidos na referida carta.

Término da pesquisa previsto para 31/12/2028.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos considerados adequados.

Recomendações:

Sem recomendações.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.135.003

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprova-se o projeto de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1219852.pdf	09/01/2019 11:11:58		Aceito
Outros	cartaresposta.jpeg	09/01/2019 11:11:30	Daniel Vitor de Vasconcelos Santos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEfinal.docx	09/01/2019 11:10:45	Daniel Vitor de Vasconcelos Santos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	substanciado.pdf	19/10/2018 11:38:31	Daniel Vitor de Vasconcelos Santos	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	19/10/2018 11:14:23	Daniel Vitor de Vasconcelos Santos	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	19/10/2018 10:57:20	Daniel Vitor de Vasconcelos Santos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	anteprojetocoep.docx	19/09/2018 15:39:02	Daniel Vitor de Vasconcelos Santos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.135.003

BELO HORIZONTE, 06 de Fevereiro de 2019

Assinado por:
Eliane Cristina de Freitas Rocha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

10 APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E MICROLÓGICO DAS CERATITES INFECCIOSAS NO HOSPITAL SÃO GERALDO HC/UFMG

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa, mas antes de concordar com a sua participação, é importante que você leia e entenda o que está sendo proposto. Essa participação é livre e não vai interferir no tratamento ou no seu acompanhamento. Além disso, você pode também desistir da sua participação, caso mude de ideia.

A pesquisa pretende estudar melhor os casos de ceratite infecciosa, infecção grave na córnea que pode levar à perda definitiva da visão. As informações registradas no prontuário médico serão armazenadas de forma anônima e analisadas em conjunto, de modo que seu nome ou qualquer dado que possa identificá-lo não será utilizado e não vai aparecer no estudo ou nas publicações que vão sair dele.

Lembramos que o Serviço de Córnea do Hospital São Geraldo / HC-UFMG é um dos mais importantes e reconhecidos do Brasil. Assim, esperamos melhorar o diagnóstico e o tratamento dessa doença, que infelizmente é causa importante de cegueira no nosso país e no mundo.

Não existem riscos maiores para que você participe do estudo, já que os exames propostos fazem parte de avaliação médica rotineira de casos de ceratites infecciosas, de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde. No caso do exame oftalmológico, é normalmente utilizado colírio para dilatar as pupilas, que muito raramente pode ter efeitos colaterais como sonolência, confusão mental e aumento da pressão arterial. Todos os cuidados são tomados no sentido de se minimizar esse risco. Esse colírio pode também embaçar transitoriamente a visão para perto. Durante a avaliação, pode ainda ser necessário o uso de colírio de fluoresceína para exame adequado da córnea. Trata-se de um corante que pode gerar reação adversa no caso de hipersensibilidade aos componentes da formulação. Nesses casos, as instalações do Hospital São Geraldo e do Hospital das Clínicas da UFMG são adequadas para a solução de quaisquer possíveis eventos adversos, incluindo recipiente para vômito, cadeira reclinável, fármacos, equipamento de ressuscitação e uma equipe treinada para utilizar esses recursos. É importante ressaltar que todos os exames citados são indicados rotineiramente em todos os casos em que são encontradas alterações relacionadas a ceratites infecciosas. Finalmente, toda essa avaliação será feita no Hospital das Clínicas da UFMG, unidade do Sistema Único de Saúde (SUS), seguindo a rotina do Serviço de Oftalmologia do Hospital São Geraldo, não mudando o diagnóstico / tratamento normal de cada caso.

Não existe nenhum risco mais significativo para que você participe do estudo, já que os exames propostos são parte da avaliação oftalmológica de rotina, indicada em todo paciente tratado no Hospital São Geraldo, não havendo diferenciação entre os que participam ou não da pesquisa.

As instalações do Hospital São Geraldo são adequadas para a solução de quaisquer possíveis eventos adversos, incluindo equipe treinada, equipamentos e remédios para tratamento.

Lembramos, mais uma vez, que sua participação neste estudo é voluntária e você pode recusar participar ou sair do estudo a qualquer momento, se desejar. Mesmo se decidir assim, não vai haver nenhuma mudança no seu tratamento. É importante lembrar também que você não vai receber nenhuma compensação (financeira ou não financeira), para participar do estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, no HOSPITAL SÃO GERALDO / HC-UFMG, e a outra será fornecida ao Sr. (a). Os dados, materiais e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos na sala 199 da Faculdade de Medicina da UFMG e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções Nº 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para fins acadêmicos e científicos.

Contato com a comissão de ética/ Emergência: Durante o estudo, se você tiver qualquer dúvida ou problema, poderá ser feito contato telefônico com o pesquisador principal, Prof. Daniel V. V. Santos, nos números: (31) 3409-9620 ou (31) 3409-9767 ou ainda com o Comitê de Ética da UFMG, na Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II – Sala 2005, Campus UFMG Pampulha, telefone (31) 3409-4592.

Consentimento: Li e entendi as informações deste documento. Tive a oportunidade de fazer perguntas e esclarecer todas as minhas dúvidas. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando que concordo em participar do estudo, até que eu mude de ideia.

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____

Nome do paciente ou responsável Assinatura da paciente ou responsável

Nome do pesquisador Assinatura do pesquisador