

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

SABRINA CAVAGLIERI SILVA

**ETIOLOGIA E PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS CERATITES FÚNGICAS NO
HOSPITAL SÃO GERALDO/ HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Belo Horizonte

2022

SABRINA CAVAGLIERI SILVA

**ETIOLOGIA E PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS CERATITES FÚNGICAS NO
HOSPITAL SÃO GERALDO/ HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em ciências aplicadas à cirurgia e à oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Resposta inflamatória à agressão tecidual

Orientador: Daniel Vítor de Vasconcelos Santos

Coorientador: Marco Antônio Guarino Tanure

**Belo Horizonte
Faculdade de Medicina – UFMG
2022**

SI586e Silva, Sabrina Cavaglieri.
Etiologia e Perfil Epidemiológico das Ceratites Fúngicas no Hospital São Geraldo/Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais [recursos eletrônicos]. / Sabrina Cavaglieri Silva. - - Belo Horizonte: 2022.

78f.: il.

Formato: PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Daniel Vítor de Vasconcelos Santos.

Coorientador (a): Marco Antônio Guarino Tanure.

Área de concentração: Resposta Inflamatória à Agressão Tecidual.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Ceratite. 2. Infecções Fúngicas Invasivas. 3. Transplante de Córnea. 4. Epidemiologia. 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



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

**ETIOLOGIA E PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS CERATITES FÚNGICAS NO HOSPITAL SÃO GERALDO/
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS.**

SABRINA CAVAGLIERI SILVA

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia primeiro de setembro de dois mil e vinte e dois, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores:

Daniel Amorim Leite
Universidade Federal do Piauí

Mário Henrique Camargos de Lima
Universidade de São Paulo

Marco Antônio Guarino Tanure - Co-orientador
Universidade Federal de Minas Gerais

Daniel Vitor de Vasconcelos Santos - Orientador
Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, 1º de setembro de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Vitor de Vasconcelos Santos, Chefe de departamento**, em 01/09/2022, às 16:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mário Henrique Camargos de Lima, Usuário Externo**, em 11/10/2022, às 17:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marco Antonio Guarino Tanure, Usuário Externo**, em 02/01/2023, às 11:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **DANIEL AMORIM LEITE**, **Usuário Externo**, em 02/01/2023, às 12:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1713769** e o código CRC **997F4B7F**.

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA E OFTALMOLOGIA

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 lola Gurgel Andrade

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Oftalmologia:

Prof.^a Vivian Resende (Coordenadora)

Prof. Túlio Pinho Navarro (Subcoordenador)

Prof. Marco Antônio Gonçalves Rodrigues (Chefe do Departamento de Cirurgia)

Prof. Daniel Vítor de Vasconcelos Santos (Chefe Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia)

Prof. Sebastião Cronemberger Sobrinho (Titular)

Prof. Marcio Bittar Nehemy (Titular)

Prof. Marco Antônio Percope (Titular)

A Deus, sempre tão bom para mim.

*Aos meus pais Erailto e Glória e irmãos
por tudo e por tanto.*

*Ao meu marido Marzio e meus filhos Alice
e Pedro, meus amores.*

Sem vocês eu nada seria.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Daniel Vítor de Vasconcelos Santos, exemplo de médico e cientista, pela oportunidade e por acreditar no meu crescimento.

Ao meu coorientador, Dr. Marco Antônio Tanure, corneólogo excepcional que me incentivou à devoção pela Córnea, pelo apoio não só neste trabalho, mas também pela admirável dedicação aos pacientes e todos nós alunos que passaram pelo Hospital São Geraldo.

A todos os colegas, médicos e professores do Hospital São Geraldo, por estarem abertos a compartilharem conhecimento, tempo e amizade, em especial à Dra Anna Christina Higino, Dra. Carolina Saliba e Dr Frederico Bicalho sempre presentes e disponíveis na oftalmologia e na vida.

Ao colega oftalmologista Dr Artur Willian Veloso, que me conduziu pelas mãos desde o início para que este trabalho acontecesse, pela disponibilidade e preciosa participação no trabalho.

A todos os funcionários do Setor de Córnea do Hospital São Geraldo, em especial à Luciene e Tâmara, pelo exemplo de profissionalismo.

Ao meu papai Erailto, pelo exemplo de determinação e comprometimento e por ser meu porto seguro.

À minha mamãe Glória, por tanto amor e por me dar força e coragem para que eu alcançasse meus sonhos.

Aos meus irmãos Kelly e Kaká, meus cúmplices e amigos.

Ao meu marido Marzio, por trazer mais calma e serenidade aos meus dias, pela compreensão e por dividir comigo todas dificuldades e alegrias.

À Alice e Pedro, meus eternos amores, razão de tudo.

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.

*Nenhum saber é saber completo. Galileu
Galilei*

RESUMO

Objetivo: Investigar a etiologia e o perfil epidemiológico da ceratite fúngica (CF) em um centro de referência no estado de Minas Gerais.

Design: Estudo retrospectivo longitudinal

Métodos: Foram revisados os prontuários de pacientes com ceratite fúngica comprovada laboratorialmente no Hospital São Geraldo/HC-UFMG de janeiro de 2015 a dezembro de 2020.

Resultados: Foram incluídos 114 pacientes. Destes, 81,6% eram do sexo masculino, com idade média de 47,3 anos e 79,2% oriundos de zonas rurais. Em 60% dos casos, a admissão no serviço foi entre os meses de maio a setembro. O principal fator predisponente encontrado foi o trauma ocular, registrado em 59,1% dos pacientes, sendo que, em 41,3% destes, o trauma se deu com material vegetal. Além disso, 40,1% tinham doenças sistêmicas, 15% dos pacientes tinham doenças oculares prévias, 13,2% tinham história de cirurgias oculares anteriores e 2,7 % eram usuários de lente de contato. Ao exame inicial, 56,4% dos pacientes apresentavam acuidade visual (AV) > 2,0 (LogMAR), 37,2% hipópio, 34,6% infiltrado estromal maior que 5 mm e 15% perfuração ocular. Os fungos filamentosos foram os mais prevalentes (103/114 casos; 90,3%), sendo que o *Fusarium* foi o gênero mais frequente entre os filamentosos (72/103; 70%), seguido de *Aspergillus* (20/103; 19,4%). Dos fungos leveduriformes, tivemos 11 casos de *Candida sp.* (9,6%), sendo sete casos de *Candida albicans* (63,7%), um de *Candida parapsilosis* (9,1%) e três casos sem identificação da espécie (27,3%). Dos 114 pacientes, 102 (89,5%) receberam tratamento com antifúngico tópico; em 96 (94,1%) olhos foi utilizada pimaricina e, em 50 olhos (49%), anfotericina B. Antifúngico sistêmico foi utilizado por 88/113 pacientes (77,9%). Transplante de córnea terapêutico foi necessário em 54/113 pacientes (47,8%). Houve recidiva no enxerto transplantado em 12 olhos (22,2%), em média 13 dias após o transplante. Complicações oculares da CF foram observadas em 56/111 pacientes (50,5%). O tempo de cicatrização foi em média de 40 dias (mediana: 36,5 dias). Logo após a cura, a AV ficou > 2,0 (LogMAR) em 58 pacientes (61,1%). À análise de regressão logística multivariada, os fatores de risco significativos ($p < 0,05$) para ocorrência de perfuração e/ou necessidade de transplante de córnea terapêutico foram o tamanho do infiltrado corneano > 5 mm na maior extensão e AV inicial (LogMAR) > 2,0.

Conclusões: Este é o estudo com o maior número de casos abordando o perfil etiológico e epidemiológico da ceratite fúngica no estado de Minas Gerais, Brasil. A CF foi predominante em homens adultos jovens oriundos de zonas rurais, nos meses de maio a setembro, coincidente com a época de maior atividade agrícola do estado. O principal fator de risco foi o trauma ocular. *Fusarium sp.* seguido de *Aspergillus sp.* foram os patógenos predominantes das CF na região estudada.

Palavras chave: Ceratite fúngica. Infecção corneana. Epidemiologia. Etiologia. Transplante de córnea.

ABSTRACT

Objective: To investigate the etiology and epidemiological profile of fungal keratitis (FK) in a referral center in the state of Minas Gerais.

Design: Longitudinal retrospective study

Methods: We reviewed the medical records of patients with laboratory-proven fungal keratitis at Hospital São Geraldo/HC-UFMG from January 2015 to December 2020.

Results: 114 patients were included. Of these, 81.6% were male, with a mean age of 47.3 years and 79.2% came from rural areas. In 60% of the cases, admission was between the months of May and September. The main predisposing factor was ocular trauma, recorded in 59.1% of the patients, and in 41.3% of these, trauma occurred with vegetable matter. In addition, 40.1% had systemic diseases, 15% had other eye diseases, 13.2% had a history of previous ocular surgeries, and 2.7% were contact lens wearers. At presentation, 56.4% of the patients had visual acuity (VA) > 2.0 (LogMAR), 37.2% had hypopyon, 34.6% displayed stromal infiltrate greater than 5 mm and 15% had ocular perforation. Filamentous fungi were the most prevalent (103/114 cases; 90.3%), with *Fusarium* being the most frequent genus among filamentous fungi (72/103; 70%), followed by *Aspergillus* (20/103; 19, 4%). Of the yeast-like fungi, we had 11 cases of *Candida sp.* (9.6%), being seven cases of *Candida albicans* (63.7%), one of *Candida parapsilosis* (9.1%) and three cases without identification of the species (27.3%). Of the 114 patients, 102 (89.5%) received topical antifungal treatment; pimaricin was used in 96 (94.1%) eyes and amphotericin B in 50 eyes (49%). Systemic antifungal was used by 88/113 patients (77.9%). Therapeutic corneal transplantation was required in 54/113 patients (47.8%). There was recurrence of fungal infection in the transplanted graft in 12 eyes (22.2%), at an average of 13 days after transplantation. Ocular complications of CF were observed in 56/111 patients (50.5%). Healing time averaged 40 days (median: 36.5 days). Immediately after healing, VA was > 2.0 (LogMAR) in 58 patients (61.1%). On multivariate logistic regression analysis, significant risk factors ($p < 0.05$) for occurrence of perforation and/or need for therapeutic corneal transplantation were corneal infiltrate size > 5 mm at greatest extent and initial AV (LogMAR) > 2.0.

Conclusions: This is largest investigation on the etiological and epidemiological profiles of fungal keratitis in the state of Minas Gerais, Brazil. FK was predominant in young adult men from rural areas, most frequently during period of high agricultural

activity in the state, with the main risk factor being ocular trauma with vegetable matter. *Fusarium sp.* followed by *Aspergillus sp.* were the predominant pathogens implicated in FK in the region studied.

Keywords: Fungal keratitis. Corneal infection. Epidemiology. Etiology. Corneal transplant.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANB.....	anfotericina B
AV.....	acuidade visual
ATB.....	antibióticos
CCIH.....	Comissão de Controle de Infecções Hospitalares
CDC.....	Centro de controle e prevenção de doenças dos Estados Unidos
CF.....	ceratite fúngica
COEP.....	Comitê de ética em Pesquisa
DEO.....	doenças externas oculares
dp	desvio-padrão
et al.	<i>et alii</i>
ETDRS.....	<i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i>
FCZ.....	fluconazol
HAS.....	hipertensão arterial sistêmica
HC.....	Hospital das Clínicas
HIV.....	vírus da imunodeficiência humana
HSG.....	Hospital São Geraldo
IC95%.....	intervalo de confiança de 95%
ICZ.....	itraconazol
IV.....	intravítreo
KCZ.....	cetoconazol
KOH.....	hidróxido de potássio
LogMAR.....	<i>Logarithm of the Minimum Angle of Resolution</i>
mg.....	miligrama
MG.....	Minas Gerais
ml.....	mililitro
mm.....	milímetro
MUTT.....	<i>Mycotic Ulcer Treatment Trial</i>
NAT.....	natamicina
OR.....	odds ratio
p.....	nível de significância estatística
PACK-CXL.....	<i>photo-activated chromophore for infectious keratitis</i>

PCR.....Reação em Cadeia de Polimerase
PCZ.....posaconazol
SIDA.....síndrome da imunodeficiência adquirida
Tx.....transplante de córnea
UFMG.....Universidade Federal de Minas Gerais
VCZ.....voriconazol

LISTA DE SÍMBOLOS

$>$maior que

$<$menor que

\geqmaior ou igual que

\leqmenor ou igual que

\pmmais ou menos (introduzindo valor de desvio-padrão)

$\%$porcentagem

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 - Distribuição por gênero nos pacientes com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo.....	39
Gráfico 2 - Distribuição etária dos pacientes com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo.....	39
Gráfico 3 - Frequência mensal de admissão de pacientes com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo de 2015 a 2020.....	41
Gráfico 4 - Número de pacientes com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo que receberam tratamento com antifúngicos tópicos de 2015 a 2020.....	46
Gráfico 5 - Número de pacientes com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo que receberam tratamento com antifúngicos sistêmicos de 2015 a 2020.....	47
Gráfico 6 - Tratamento farmacológico dos pacientes com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo de 2015 a 2020.....	47
Figura 1 - Pacientes com ceratite fúngica comprovada laboratorialmente, de 2015 a 2020, no Hospital São Geraldo, incluídos para análise de prontuários.....	38
Figura 2 - Ceratite por <i>Fusarium sp.</i> A- 21/03/22 B- 25/03/22 sem colírio apenas injeção intraestromal de ANB C- 05/04/22 com pimaricina D- 11/04/22 E- 25/04/22 F- 02/05/22 cicatrizado.....	63
Figura 3 - A- ceratite por <i>Fusarium sp.</i> B- Transplante de córnea terapêutico C- 30 dias após transplante.....	63
Figura 4 - Exame de microscopia direta e cultura de <i>Paecilomyces sp.</i>	64
Figura 5 - A- Ceratite por <i>Fusarium sp.</i> B- Pós-operatório imediato de transplante de córnea terapêutico C- recidiva de ceratite fúngica no enxerto.....	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Medicação tópica utilizada antes da admissão dos paciente com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo de 2015 a 2020 (n=83).....	40
Tabela 2 - Fatores de risco oculares e sistêmicos em pacientes com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo de 2015 a 2020.....	42
Tabela 3 - Presença de sinais clínicos iniciais nos pacientes com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo de 2015 a 2020.....	43
Tabela 4 - Acuidade visual inicial nos pacientes com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo de 2015 a 2020.....	43
Tabela 5 - Espectro de espécies de fungos isolados nos pacientes com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo de 2015 a 2020.....	44
Tabela 6 - Presença de coinfeção bacteriana nos pacientes com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo de 2015 a 2020.....	45
Tabela 7 - Complicações relacionadas à ceratite fúngica nos pacientes do Hospital São Geraldo de 2015 a 2020.....	48
Tabela 8 - Acuidade visual após a cura nos pacientes com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo de 2015 a 2020.....	49
Tabela 9 - Modelo de regressão logística univariada.....	50
Tabela 10 - Modelo de regressão logística multivariada.....	53

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO.....	21
2- JUSTIFICATIVA.....	29
3- OBJETIVOS.....	30
3.1- Objetivos específicos	30
4- MÉTODOS.....	31
4.1- Tipo de estudo	31
4.2- Local e período do estudo.....	31
4.3- Critérios de inclusão.....	31
4.4- Critérios de exclusão.....	31
4.5- Coleta de dados	31
4.6- Definições e descrição de dados analisados	32
4.7- Aspectos Éticos.....	34
5- ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
5.1- Regressão logística binária univariada	35
5.2- Regressão logística binária múltipla.....	36
5.3- Tamanho amostral na utilização de análise multivariada	37
5.4- Nível de significância estatística (p).....	37
6- RESULTADOS	38
6.1- Achados epidemiológicos:.....	38
6.2- Achados Clínicos:	42
6.3- Achados microbiológicos:.....	44
6.4- Evolução, tratamentos e complicações:.....	45
6.5- Fatores preditores de risco para perfuração e/ou transplante de córnea terapêutico:.....	50
7- DISCUSSÃO.....	54

8- CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60
9- CONCLUSÃO	62
10- FIGURAS	63
11- REFERÊNCIAS	65
12- ANEXOS	72
12.1- Anexo A.....	72
13- APÊNDICE.....	77
13.1- Apêndice A.....	77
13.2- Apêndice B.....	80

1- INTRODUÇÃO

Ceratite fúngica (CF) é uma grave infecção da córnea causada por fungos. Os fungos fazem parte da microbiota normal da superfície ocular e requerem uma ruptura do epitélio corneano para que tenham acesso ao estroma. Uma vez no estroma, eles se multiplicam e provocam reação inflamatória e necrose do tecido, podendo levar a perfuração, endoftalmite e até mesmo à perda do bulbo ocular. As ceratites mais comuns são de origem infecciosa, podendo ser causadas por bactérias, protozoários, vírus e fungos (1-3).

A ceratite fúngica, ou ceratomicose, foi primeiramente descrita por Theodor Leber em 1879 na Alemanha em um trabalhador rural (4) e ainda representa um grande desafio aos oftalmologistas, tanto no que diz respeito ao diagnóstico, quanto ao tratamento. Estima-se que a incidência global de CF seja de quase 1,5 milhão de casos por ano (5). Possui alto potencial de morbidade (5-7). Pelo menos 60% dos pacientes, mesmo tratados adequadamente, terão cegueira monocular, totalizando cerca de 800.000 pessoas por ano (7, 8). Isto a torna uma das maiores causas de cegueira de origem corneana gerando enorme impacto no que diz respeito à saúde pública (9-11).

A maior prevalência da CF ocorre em locais de clima quente e úmido (12-14), especialmente nos países em desenvolvimento, (15) e de zonas tropicais e subtropicais. Nestes locais, fungos são isolados em 20-60% das culturas positivas de ceratites infecciosas (5, 16, 17). No entanto, os fungos podem ter perfil de patogenicidade e resistência aos antifúngicos diferentes em cada região do mundo. Além disso, já foi relatado que fungos patogênicos podem ser isolados do saco conjuntival de olhos saudáveis e, mesmo que sua participação na origem de um processo infeccioso seja questionável, sabe-se que essa microbiota sofre variação segundo a procedência do paciente (rural ou urbana), sua exposição ocupacional, condições de higiene pessoal, doenças prévias, uso de medicamentos (incluindo antibióticos e corticosteroides) e região geográfica (18-22).

Existem evidências de que pode haver algum padrão de sazonalidade na incidência das CF(13, 23-25). Bharathi et al. mostraram associação entre maior número de casos de ceratite fúngica com períodos do ano mais úmidos e quentes do sudeste da Índia (16). Já em outro estudo indiano, Lin et al. verificou-se alguma sazonalidade

nas CF coincidente com a época de colheita dos agricultores e de ventos no sul da Índia, e não com os períodos de maior umidade e temperatura do ar (23).

Mais de 105 espécies de fungos, classificadas em 56 gêneros, já foram identificadas como agentes etiológicos das CF. A prevalência dos diferentes patógenos também varia conforme a região geográfica fazendo com que fatores climáticos e de exposição ocupacional interfiram na epidemiologia das ceratomicoses (26). Os fungos filamentosos são os mais frequentemente implicados globalmente, especialmente em países de clima tropical, responsáveis por 50% a 88,4% dos casos de CF, sendo as espécies de *Fusarium* sp.(37-62%) e *Aspergillus* sp.(24-30%) as mais prevalentes (22). Nestes casos, o trauma especialmente com material vegetal assume grande importância como principal fator de risco associado, principalmente em zonas rurais (27). Isto que faz com que a maior incidência seja em pacientes do sexo masculino, em idade economicamente ativa, entre 21 e 50 anos, uma vez que estão mais envolvidos em atividades externas, e assim mais vulneráveis a traumas oculares (3, 27-29).

Em países de climas temperados, os fungos leveduriformes, em especial as espécies de *Candida* sp., são os mais encontrados (22, 30), associados tipicamente ao uso crônico de esteroides e antibióticos tópicos, cirurgias oculares prévias, condições imunossupressoras como HIV/SIDA e diabetes mellitus, e a doenças crônicas oculares prévias. (5, 10, 27, 31-33). Outro fator de risco para as CF é o uso de lente de contato. Em 2006, o CDC (Centro de controle e prevenção de doenças dos Estados Unidos) confirmou um surto de ceratite fúngica causada por *Fusarium* sp. associado ao uso de uma solução para lentes de contato em 164 pacientes, dos quais 55 precisaram ser submetidos a transplantes de córnea (34).

Para que ocorra infecção corneana por fungos é necessário quebra da barreira epitelial da córnea. Isto pode ocorrer principalmente após traumas, com posterior multiplicação do microrganismo no estroma, e com produção de micotoxinas e enzimas proteolíticas que vão produzir necrose tecidual e reação inflamatória. O avanço da lesão pode provocar ruptura da membrana de Descemet e então a infecção pode progredir para a câmara anterior, íris, cristalino e até mesmo podendo alcançar o segmento posterior do olho.

Poucos estudos abordam a epidemiologia da CF no Brasil. Um estudo retrospectivo com dados coletados no Laboratório de Microbiologia Ocular do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo de 2005 a 2009 revelou que dos

1468 casos de ceratite infecciosa encontrados, 7% foram causados por fungos (24). Em estudo retrospectivo realizado pelo serviço de oftalmologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná, no período de 1983 a 1997, foram analisados dados de 298 pacientes com infecções corneanas e encontrado 49 casos (16,4%) de CF(35). No Hospital São Geraldo (HSG) da Universidade Federal de MG em Belo Horizonte, em estudo retrospectivo realizado de 1994 a 1999, realizou-se levantamento de todos os casos de CF no período, totalizando 20 casos (21). Outro estudo realizado no mesmo local, entre 2015 e 2019, a taxa de CF atingiu 15,5% dos casos de ceratites com culturas positivas, com média anual atingindo 11,8 casos(36). Em estudo realizado em Uberlândia, também no estado de Minas Gerais, de 2001 a 2004, a taxa encontrada foi mais alta, atingindo 56,8%(37). Em todos esses estudos, a maior prevalência de CF foi em pacientes do sexo masculino, com histórico de trauma ocular e a espécie mais identificada foi *Fusarium sp.*, com mais de 32% dos casos, seguido por *Aspergillus sp.*

As características clínicas da CF podem ser inespecíficas e indistintas das ceratites infecciosas de outras etiologias, apresentando, classicamente, curso mais lento. As características podem variar a depender do tipo de fungo, sendo as infecções causadas por fungos filamentosos geralmente as de pior prognóstico (10). O início dos sintomas é subagudo, com sensação de corpo estranho, dor, hiperemia, lacrimejamento, fotofobia e baixa visual (1). Certos sinais podem ajudar a identificar uma ceratite fúngica, como a presença de lesão corneana com aspecto seco e elevado (que é sugestiva de ceratite por fungos filamentosos) e margens irregulares e hifadas, característica observada por Thomas et al (10) em mais de 79% dos casos, além de infiltrados de coloração branco-acinzentadas, presença de lesões satélites, anel estromal imune, reação de câmara anterior, hipópio, placa endotelial e dobras da membrana de Descemet (38). A presença de hipópio já foi descrita inclusive como sinal de gravidade (39). No caso de CF por leveduras, as margens não são hifadas, sendo mais bem definidas, mostrando um infiltrado denso e que lembra o observado nas ceratites bacterianas. Pigmentação escura marrom pode ser encontrada nas infecções por fungos dematiáceos (40). Presença de epitélio intacto com infiltrado profundo também pode ser encontrada na CF.

Os fungos têm capacidade de penetrar profundamente no estroma corneano e romper camada de Dua e membrana de Descemet, atingindo a câmara anterior e podendo causar perfuração corneana. A perfuração corneana é 5 a 6 vezes mais

frequente na CF que na bacteriana (7, 41). O avanço do processo infeccioso pode levar ao comprometimento de estruturas oculares mais internas, como íris, cristalino e vítreo, e evoluir para quadros de endoftalmite (27, 32, 42). As consequências disto para o paciente vão desde baixa visual e cegueira até evisceração ou enucleação (7, 41).

Embora algumas características clínicas possam sugerir o diagnóstico, a avaliação laboratorial é essencial para confirmação dos achados, além de servir como guia no tratamento específico. Apesar das características descritas, a diferenciação clínica das CF das ceratites de outras etiologias pode ser difícil (43, 44). O diagnóstico laboratorial se faz principalmente por meio da microscopia direta e da cultura de fungo do raspado corneano. Para microscopia direta, as colorações de Gram, Giemsa e hidróxido de potássio a 10% (KOH) são as mais utilizadas, com razoável sensibilidade, resultados rápidos e de baixo custo, sendo em muitos locais a única ferramenta diagnóstica disponível (45). As taxas de positividade para Gram e Giemsa vão de 33 a 88% e de 27 a 85% respectivamente; já para o KOH, pode chegar a 91% (27, 46-48). Outras colorações que também podem ser utilizadas são a hematoxilina-eosina, ácido periódico-Schiff, metenamina de prata de Grocott / Gomori, calcofluor White e lactofenol *cotton blue* (49). Para cultura, o material do raspado é semeado nos meios de cultura mais comuns para infecções corneanas gerais, que são ágar sangue, ágar chocolate e, mais especificamente para fundos, o ágar Sabouraud. A cultura é considerada padrão-ouro para diagnóstico, porém tem algumas limitações como a demora nos resultados e a baixa sensibilidade, com taxa de positividade de 52 a 68% (3, 50, 51). A baixa positividade tanto da cultura quanto da microscopia pode ser atribuída a diversos fatores, como uso de antimicrobianos antes da coleta, o tamanho reduzido da amostra, qualidade da coleta e inoculação incorreta nos meios de cultura e lâminas, além de causas do próprio laboratório.

Biópsia de córnea pode ser submetida a esfregaço, culturas e exame histopatológico, e assim auxiliar no diagnóstico. O exame histopatológico de botões corneanos pode revelar presença de elementos fúngicos em 75% dos pacientes submetidos à ceratoplastia penetrante por evolução da doença (1). Material aspirado da câmara anterior pode contribuir com altas taxas diagnósticas (52).

Outras modalidades diagnósticas incluem técnicas moleculares como reação em cadeia de polimerase (PCR) e técnica não invasiva *in vivo*, como a microscopia confocal. Estas modalidades possuem altas taxas de sensibilidade e especificidade,

mas devido seu alto custo, são pouco disponíveis na maioria dos centros, principalmente nos países mais pobres, com altos índices de infecções fúngicas (22).

Estima-se que muitos casos de ceratites fúngicas sejam subdiagnosticados e muitos acabem sendo tratados apenas pela presunção clínica (5). Diante dessa dificuldade em se fazer o diagnóstico laboratorial, o conhecimento da epidemiologia local e das características clínicas particulares das CF podem contribuir para que o oftalmologista levante a suspeita clínica de CF e adote o manejo mais adequado dos casos suspeitos.

A apresentação dos casos de CF em serviços oftalmológicos especializados muitas vezes se faz tardiamente já com quadros avançados, em que frequentemente os pacientes já fizeram automedicação, inclusive contendo componentes vegetais (medicina tradicional) ou mesmo medicações inapropriadas (como corticoides), que podem agravar a doença. Este atraso pode levar a quadros mais graves e com piores desfechos.

A CF tem prognóstico mais desfavorável que as ceratites bacterianas, e limitada evidência científica para guiar o seu tratamento (48). O tratamento costuma ser intenso e prolongado e, mesmo sendo instituído precocemente, muitos casos progridem para perfuração, transplante de córnea e até mesmo a perda do bulbo ocular. Apesar dos novos fármacos, o tratamento da CF ainda permanece longe do ideal, por vários motivos, dentre eles as características de crescimento lento do fungo, mas com capacidade de penetração profunda no estroma corneano e estruturas oculares, o diagnóstico muitas vezes tardio da infecção, a baixa efetividade das medicações antifúngicas, limitações para a realização de testes para avaliar a sensibilidade aos antifúngicos, o mecanismo de ação das drogas disponíveis (maioria são fungistáticos), a baixa penetração e alta toxicidade ocular, e a pouca disponibilidade de drogas para uso tópico (53). A escolha do tratamento depende da susceptibilidade do agente etiológico ao antifúngico e do grau de invasão do fungo no tecido ocular. Como todos os agentes antifúngicos disponíveis apenas inibem o crescimento dos fungos, o tratamento costuma ser prolongado (30), sendo assim, a resposta imune do indivíduo é importante para erradicação do micro-organismo.

A terapia antifúngica precoce visa evitar as complicações visuais da infecção. O tratamento da CF consiste em terapia clínica com antifúngicos tópicos e sistêmicos e

intervenção cirúrgica em casos graves ou não responsivos ao tratamento clínico. O tratamento de primeira linha para CF são os antifúngicos tópicos, sendo a pimaricina ou natamicina (NAT), anfotericina B (ANB) e o voriconazol (VCZ) as drogas de escolha e as mais comumente usadas nas CF, uma vez que outras drogas poliênicas e azólicas possuem baixa eficácia (54).

A NAT é um antifúngico da classe dos polienos, que é considerada a droga de escolha para as ceratites por fungos filamentosos. Possui amplo espectro de ação, porém baixa penetração ocular devido ao seu alto peso molecular (55, 56). A ANB tópica é também uma droga poliênica, com amplo espectro de ação antifúngica, usada principalmente nos casos de *Candida sp.* e *Aspergillus sp.*; sua limitação se deve principalmente à sua toxicidade (57). Outra droga disponível para o uso tópico é o voriconazol, um triazol de nova geração, que ganhou popularidade no tratamento da CF devido a sua boa capacidade de penetração ocular e amplo espectro de ação, tanto para fungos filamentosos quanto para leveduras (58). Seu alto custo é uma limitação, principalmente em países em desenvolvimento. Um estudo clínico controlado randomizado com 323 pacientes, o MUTT I (*Mycotic Ulcer Treatment Trial I*), comparou a natamicina tópica a 5% com voriconazol tópico a 1% em pacientes com CF graves, concluindo que a natamicina foi superior em relação ao voriconazol, com menor taxa de perfuração e/ou de transplante penetrante, particularmente nas ceratites causadas por *Fusarium sp.* (59, 60).

As equinocandinas de uso tópico (como a caspofungina e micafungina) têm sido recentemente usadas e estudadas como opções terapêuticas principalmente para ceratites por leveduras, em especial para *Candidas* resistentes ao fluconazol (56, 61-63). Agentes antissépticos tópicos como a clorexidina 0,2% e iodopovidona 5% têm sido defendidas como drogas de baixo custo e facilmente disponíveis, mas pouco efetivas (54). O miconazol pode ser usado por via subconjuntival com boa eficácia e segurança no tratamento de infecções por *Candida*, *Fusarium sp.* e *Aspergillus sp.* (1, 64).

Apesar dos benefícios incertos em relação ao uso de antifúngicos orais nas CF, na prática esses são utilizados associados à medicação tópica, nos casos graves (refratários ao tratamento tópico, com acometimento profundo do estroma corneano, bilaterais, com acometimento escleral ou limbar, com endoftalmite, em crianças, com perfuração ou na sua iminência, e após transplante de córnea) (1, 9, 65, 66). O uso de antifúngicos azólicos antigos, incluindo cetoconazol (KCZ), fluconazol (FCZ) e

itraconazol (ICZ) ainda tem sido descrito para essas situações (56, 60, 65, 67-71), porém eles estão cada vez mais sendo substituídos pelos triazóis de segunda geração, como voriconazol (VCZ) e posaconazol (PCZ) uma vez que estes causam menos efeitos colaterais e ainda possuem melhor penetração ocular e amplo espectro de ação (72). No entanto, o papel da terapia antifúngica oral adjuvante se mantém inconclusivo (73). Estudo clínico controlado randomizado, o MUTT-II, foi realizado para avaliar a eficácia do antifúngico oral (VCZ) como tratamento coadjuvante à medicação tópica na CF grave por fungos filamentosos, mas não demonstrou benefício adicional do VCZ oral (8). Uma análise secundária do MUTT-II sugeriu uma possível vantagem do uso de VCZ oral nas ceratites com cultura positiva para *Fusarium sp.*, no que se refere à taxa de perfuração e transplante terapêutico; no entanto, não houve significância estatística (74, 75). Contrariamente ao MUTT II, um estudo clínico realizado no norte da Índia, comparando a eficácia do VCZ oral com KCZ oral em ceratites graves, mostrou benefício do VCZ oral (76). Outro estudo clínico randomizado, duplo-cego, em CF filamentosas profundas, não mostrou benefício do acréscimo do KCZ oral ao uso de NAT a 5% tópica na evolução dos casos acompanhados (77).

Embora o tratamento convencional seja com terapia tópica e sistêmica, injeções intraestromal e intracamerar de drogas antifúngicas (VCZ e ANB principalmente) têm sido usadas como forma de alcançar alto nível de concentração das drogas nos tecidos afetados, e com taxas variáveis de sucesso para casos de CF profundas e não responsivas (60, 78-85).

Outras modalidades terapêuticas alternativas têm sido descritas e estudadas como o *crosslinking* do colágeno corneano (PACK-CXL), a terapia fotodinâmica usando rosa bengala, laser verde, uso de formulações lipossomais, lentes de contato para liberação de drogas, e nanopartículas (54, 86-88). Existem também alguns trabalhos mostrando alguma ação de antibióticos tópicos, especialmente as quinolonas, sobre os fungos, principalmente *Fusarium sp.* (89-91).

O manejo cirúrgico é necessário quando outras modalidades terapêuticas falham ou quando surgem complicações como descemetocelose e perfuração. O debridamento com espátula é uma forma simples e que pode funcionar, melhorando a penetração das drogas ao remover o epitélio da córnea, debris necróticos e detritos de hifas, e pode ser feito diariamente. O uso de adesivo de cianoacrilato pode adiar ou prevenir um transplante de córnea nos pacientes com afinamento corneano ou perfuração

iminente/pequena. Outra opção cirúrgica em alguns casos é o uso de membrana amniótica e recobrimento conjuntival (1, 92). Aproximadamente um terço das infecções fúngicas corneanas não respondem ao tratamento clínico medicamentoso ou evoluem para perfuração, sendo necessário o transplante de córnea terapêutico e/o tectônico (1, 13, 93).

O transplante de córnea terapêutico (que pode ser lamelar ou penetrante, a depender da profundidade da lesão) pode ser a chance de salvar o olho e preservar a visão, mas apresenta resultados inferiores quando comparado com transplante óptico realizado após a cura da infecção aguda (85). A sobrevivência do enxerto corneano em olhos com infecção ativa ou inflamados é muito baixa e apresenta chance aumentada de rejeição, reinfecção e glaucoma secundário. A taxa de reinfecção pode atingir de 6% a 50% (21, 94-96).

Faltam estudos que abordam o perfil das ceratites fúngicas no estado de Minas Gerais (MG), um estado de extenso território (de área pouco superior à da França), população de 21,4 milhões de habitantes, clima tropical e intensa atividade agrícola. MG é o estado brasileiro de maior produção agrícola de café, ainda empregando muitos trabalhadores rurais manuais, principalmente em lavouras de café. Há somente um estudo específico de CF realizado no estado, em pacientes atendidos no mesmo serviço de oftalmologia deste estudo, o Hospital São Geraldo (HSG), serviço de oftalmologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), nos anos de 1994 a 1999 (21), em que foi feita análise retrospectiva do prontuário de 20 pacientes com CF confirmada pela cultura. Naquele trabalho, o principal agente etiológico encontrado foi o *Fusarium sp.*, com prevalência do sexo masculino, idade média de 35,7 anos e com histórico de trauma ocular prévio. Ao longo das últimas décadas é razoável supor que possa ter havido mudanças no perfil epidemiológico, etiológico e até mesmo na evolução dos casos, com o advento de novos tratamentos.

2- JUSTIFICATIVA

O melhor conhecimento do perfil epidemiológico regional das CF, seus fatores de risco e agentes etiológicos é de grande importância tanto no planejamento de ações preventivas quanto no auxílio ao oftalmologista da atenção primária e secundária no diagnóstico presuntivo e tratamento mais adequado, possibilitando um melhor prognóstico visual aos pacientes. O Setor de Córnea e DEO do HSG, do HC-UFMG é um serviço de referência terciário para o qual é encaminhado grande número de pacientes provenientes de todo o estado de Minas Gerais e também de outros estados, sendo um dos maiores serviços de referência em córnea e DEO do país. Atende em grande parte a pacientes encaminhados pelo Setor de Urgência da mesma unidade, um dos poucos serviços de urgência em oftalmologia pelo SUS em MG com funcionamento em 24 horas ininterruptas. O HSG possui uma grande fonte de dados que pode ser extremamente útil para caracterização da epidemiologia das CF no estado de Minas Gerais, sendo possível realizar um estudo com grande número de casos. Além de favorecer melhor conhecimento do perfil epidemiológico das CF na região, poderá permitir comparações com outros estados, regiões e países. Ressalta-se que o único estudo em CF no estado data da década de 90. Poucos estudos abordam de maneira sistemática a CF no Brasil, sendo necessárias novas pesquisas para melhor compreensão epidemiológica das CF, possibilitando seu pronto reconhecimento, diagnóstico precoce e terapêutica específica, podendo viabilizar uma melhor recuperação dos pacientes a fim de se evitar complicações que gerem importante impacto em termos de saúde pública.

3- OBJETIVOS

O objetivo deste estudo é analisar o perfil epidemiológico e a etiologia das ceratites fúngicas tratadas e acompanhadas no HSG, setor de córnea e DEO do HC-UFMG no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2020.

3.1- Objetivos específicos

Relatar principais achados clínicos, fatores de risco, estratégias terapêuticas, evolução e complicações dos casos de ceratite fúngica tratadas e acompanhadas no HSG, setor de córnea e DEO do HC-UFMG no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2020.

Determinar possíveis fatores preditivos de maior risco de perfuração e/ou de necessidade de transplante de córnea terapêutico nos pacientes com CF tratados e acompanhados no HSG, setor de córnea e DEO do HC-UFMG no período de 2015 a 2020.

4- MÉTODOS

4.1- Tipo de estudo

Trata-se de estudo retrospectivo longitudinal.

4.2- Local e período do estudo

O estudo foi conduzido no Setor de Córnea e DEO do HSG / HC-UFMG, com levantamento dos prontuários de todos os pacientes com ceratite infecciosa que tiveram comprovação laboratorial de etiologia fúngica pelo laboratório de microbiologia do HC-UFMG, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2020.

4.3- Critérios de inclusão

Foram incluídos todos pacientes com ceratite e amostras oculares positivas para fungos em cultura, oriundas de pacientes do HSG no período de Janeiro de 2015 a dezembro de 2020. O resultado de todas amostras oculares positivas para fungos nas culturas e microscopia direta foi disponibilizado juntamente com a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do HC-UFMG.

4.4- Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que não concordaram em participar do estudo e aqueles cujos prontuários foram considerados incompletos para a análise realizada.

4.5- Coleta de dados

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

4.6- Definições e descrição de dados analisados

Este estudo retrospectivo analisou os prontuários de todos pacientes atendidos e acompanhados no serviço de Córnea e DEO do HSG / HC-UFG, que tiveram diagnóstico laboratorial confirmado de ceratite fúngica, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2020, cujos resultados laboratoriais foram disponibilizados pela CCIH do HC-UFG. Em todos os pacientes com diagnóstico clínico de ceratite (presença de infiltrado corneano) admitidos no HSG, é realizado raspado corneano sob anestesia tópica (após uma gota de colírio de proximetacaína 5mg/ml), à lâmpada de fenda, utilizando espátula de Kimura, lâmina de bisturi ou uma agulha hipodérmica (21 ou 23 *gauge*). O material obtido é semeado nos meios de cultura ágar sangue, ágar chocolate, ágar Sabouraud e tioglicolato, e também preparado em lâminas para serem coradas por Gram. Além do raspado, em alguns pacientes foram coletadas amostras de humor aquoso e/ou fragmentos de córnea, a depender do acometimento da infecção na câmara anterior ou naqueles que foram submetidos a transplante de córnea terapêutico. Tais amostras também foram preparadas para culturas e microscopia direta. Pacientes com cultura inicial negativa que tiveram progressão eram submetidos à nova coleta para repetição do exame. Todos os espécimes obtidos foram encaminhados ao laboratório de microbiologia do HC-UFG. O meio de ágar Sabouraud foi mantido em temperatura ambiente e os demais incubados a 37°C. A cultura para fungos foi seguida até quatro semanas antes que um resultado negativo fosse considerado e as placas fossem descartadas. Instituiu-se terapia antimicrobiana empírica imediatamente após coleta do material conforme apresentação clínica da lesão (hipótese etiológica inicial), até que se obtivesse o resultado laboratorial. Quando havia suspeita de etiologia fúngica, eram iniciados antifúngicos empíricos tópicos (natamicina 5% ou anfotericina B 0,5%) associados ou não ao debridamento da lesão, de acordo com o protocolo do serviço. O tratamento foi alterado conforme a resposta terapêutica ou o resultado da pesquisa e cultura microbiológica.

O uso de terapia antifúngica sistêmica foi estabelecido de forma individualizada e seguindo alguns critérios, como nos casos de lesões estromais profundas (infiltrado acometendo mais de dois terços do estroma) ou extensas (maior que 5 mm no maior diâmetro), nos casos com acometimento da câmara anterior, nos refratários ao

tratamento tópico, nas que apresentaram acometimento escleral ou limbar, nas endoftalmites, nos casos de perfuração ou em sua iminência e após transplante de córnea. A indicação do antifúngico sistêmico dependeu também de avaliação/liberação da CCIH do HC-UFMG.

Os critérios de indicação de ceratoplastia penetrante foram essencialmente a iminência ou presença de perfuração corneana, a ausência de resposta ao tratamento clínico, e nos casos de esclerite ou lesões próximas ao limbo. A injeção intravítrea de antifúngico foi indicada na presença de inflamação compatível com endoftalmite. Em alguns casos de ceratites profundas ou acometendo a câmara anterior foi realizada injeção intraestromal e ou intracameral de anfotericina B ou de voriconazol.

O número total de casos variou de acordo com o que foi obtido nos prontuários para cada item estudado.

Para cálculo do trimestre da admissão dos pacientes no serviço de urgência do HSG, consideramos a data da primeira consulta, exame à admissão, no serviço de urgência do Hospital São Geraldo.

Para a medida do diâmetro do infiltrado considerou-se a sua maior extensão em milímetros (mm), pela lâmpada de fenda. Os pacientes foram divididos em dois grupos, o primeiro com infiltrados de diâmetro igual ou inferior a 5 mm e o segundo com infiltrados maiores que 5 mm (97), nos casos em que a haviam descrição no prontuário de infiltrado acometendo toda a córnea, mas sem definição de medidas, foram considerados como maiores que 5mm.

O período entre o início dos sintomas e a entrada no Setor de Urgência do HSG foi considerado em dias. O tempo de cicatrização foi considerado até a ausência de infiltrado corneano, inclusive após transplante de córnea, e foi descrita em dias. O tempo entre a admissão do paciente até a realização do transplante terapêutico também foi descrito em dias.

Em olhos submetidos a transplante terapêutico, a recidiva da infecção fúngica no enxerto foi considerada quando reapareceu infiltrado corneano, tanto na córnea receptora quanto no enxerto. Os casos em que nova coleta laboratorial foi realizada, mas foi negativa não foram considerados como recidivados.

A acuidade visual inicial e a obtida no momento da cura ou cicatrização foi medida com buraco estenopeico (*pinhole*) em escala de Snellen ou ETDRS e convertida para logaritmo de ângulo mínimo de resolução (LogMAR), seguindo o descrito por

Holladay et al.(98), exceto para visão de conta dedos e movimento de mãos, convertido conforme descrito por Lange et al (99), para +2,0 (LogMAR) e +2,3 (LogMAR), respectivamente.

Para o cálculo do tempo de seguimento, foi determinado, em meses, o intervalo entre a primeira e a última consulta do paciente no Setor de Córnea do HSG.

As demais variáveis descritivas foram: Sexo, idade, se residentes ou trabalhadores de zonas rurais, uso de medicações tópicas e sistêmicas prévias para tratamento da CF, histórico de trauma ocular vegetal e não vegetal, doenças oculares prévias, achados clínicos à admissão, suspeita diagnóstica anterior à admissão e aquela levantada no serviço de urgência do HSG, etiologia, presença de coinfeção bacteriana, tempo para positividade da cultura e a positividade na bacteriscopia por gram, tratamentos clínicos e cirúrgicos realizados e complicações relacionadas à CF. Por se tratar de análise de prontuários, nem todos os prontuários continham os dados de cada item estudado nesta pesquisa. Para efeito de resultado foram considerados apenas os prontuários que os continham.

4.7- Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG, sob o número CAAE 01915218.8.0000.5149 (Anexo 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.

5- ANÁLISE ESTATÍSTICA

Neste estudo foram apresentadas as medidas descritivas Mínimo, Máximo, Mediana, Média, Desvio-padrão (dp) e Intervalo de Confiança de 95% (IC95%) da média para descrever as variáveis do tipo quantitativas. Para variáveis do tipo categóricas foram usadas as frequências absoluta e relativa (proporções) como estatísticas para descrever os resultados (100).

As análises estatísticas foram realizadas usando software SPSS versão 20.0 para Windows.

5.1- Regressão logística binária univariada

Na presente pesquisa foi utilizada a análise de regressão logística binária univariada (101) com objetivo de avaliar se cada uma das variáveis independentes (fatores de risco) ou preditoras de interesse influenciaram ou não na resposta da variável desfecho de interesse (perfuração ocular e/ou necessidade de transplante de córnea terapêutico). As variáveis independentes consideradas para análise foram: sexo, idade, se residente ou trabalhadores de zona rural, portadores de hipertensão arterial sistêmica, portadores de diabetes mellitus, a etiologia da infecção (tendo sido classificados dentro de três grupos, um de *Fusarium* sp., outro de *Candida* sp. e o terceiro com *Aspergillus* sp. e outros filamentosos), tempo de duração dos sintomas até admissão no HSG, separadas em dois grupos, aqueles com menos de 15 dias e aqueles com 15 dias ou mais, história de trauma com vegetal, história de trauma não vegetal, uso de lente de contato, história de transplante de córnea prévio, história de facectomia prévia, história de outras cirurgias oculares prévias, exceto facectomia e transplante de córnea, história de doenças oculares prévias, tratamento com corticosteroide tópico, tratamento com corticosteroide oral, das variáveis clínicas foram consideradas aquelas apresentadas à admissão dentre elas: diâmetro do infiltrado corneano em sua maior extensão separados em dois grupos, aqueles com mais de 5mm e aqueles com 5mm ou menor, presença de hipópio e AV em LogMAR, separados em dois grupos: aqueles com AV >2,0 e aqueles com AV ≤2,0. Além disso, a análise de regressão logística univariada foi utilizada para calcular os valores da Razão das Chances, ou *Odds Ratio* (OR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Quando uma variável preditora (fator de risco ou variável independente) continha mais de duas categorias, uma delas foi utilizada como referência na comparação para as demais. Nesta análise, a categoria de referência recebeu o valor 1 para o cálculo da Razão das Chances (ou seja, OR = 1,00). Ressalta-se que as variáveis do tipo categóricas foram dicotomizadas, isto é, transformadas em variável do tipo *Dummy* e utilizada para explicar o efeito que diferentes níveis ou categorias de uma variável não métrica (variável categórica) obteve na previsão da variável dependente ou desfecho de interesse. Os níveis das categorias foram substituídos pelos valores 0 ou 1, onde, 1 significou presença de uma determinada característica e 0 significou ausência da característica.

5.2- Regressão logística binária múltipla

O modelo de regressão logística binária múltipla ou multivariada (101) foi utilizado para identificar quais as variáveis independentes influenciavam, de forma conjunta, a ocorrência do evento de interesse ou variável desfecho. As variáveis independentes com o valor de probabilidade de significância (p) das análises de regressão logística univariada abaixo do valor 0,30 ($p < 0,30$) foram pré-selecionadas como possíveis fatores de risco (variáveis independentes) para a variável desfecho (ocorrência de transplante de córnea terapêutico e/ou perfuração ocular). Na aplicação desta análise os fatores de risco ou variáveis independentes não significativos ($p \geq 0,05$) foram retirados do modelo inicial, um a um, de acordo com o valor da probabilidade de significância (p), sendo retiradas da maior probabilidade (p) à menor probabilidade não estatisticamente significativa, até se chegar a um modelo final somente com os fatores de risco estatisticamente significativos ($p < 0,05$), exceto para a variável idade do paciente. Para confirmar tais retiradas das variáveis independentes não significativas, o teste da Razão de Verossimilhança foi aplicado para verificar se essas retiradas de fatores de risco, realmente, não interferiam significativamente na variável desfecho e, portanto, a redução de variáveis preditoras do modelo inicial não prejudicaria na predição da variável desfecho. Apesar de a variável idade do paciente não ser estatisticamente significativa ($p \geq 0,05$), a retirada dessa variável contribuiu para a perda de um melhor ajuste do modelo logístico final, quando avaliados os parâmetros de bondade de ajuste, ou seja, uma redução relativamente expressiva da medida dos pseudos R^2 de Cox & Snell e de Nagelkerke (principal). Portanto, a idade foi mantida no modelo final. As medidas que avaliam a bondade de ajuste do modelo logístico, *pseudo- R^2* de Cox & Snell e de Nagelkerke, são utilizadas com objetivo de avaliar se o conjunto de variáveis independentes utilizado para explicar uma determinada variável desfecho do tipo categórica dicotômica é ou não suficiente, ou seja, valores de *pseudo- R^2* , próximos de zero (0) indicam um modelo com baixo poder de predição e valores mais próximos de 1, indicam um modelo com alto poder de predição da variável desfecho. Ressalta-se, porém, que os valores dos *pseudos- R^2* de Cox & Snell nem sempre têm como máximo o valor 1, pois o valor máximo depende das características do modelo de regressão logística gerado. O *pseudo- R^2* de

Nagelkerke foi utilizado por esse motivo uma vez que seu cálculo é corrigido para que esta estatística possa atingir até o valor 1.

As variáveis categóricas com mais de duas categorias foram dicotomizadas da mesma forma descrita para análise de regressão univariada.

A forma funcional do modelo de regressão logística utilizada foi a seguinte:

$$p(x) = \frac{e^{\beta_0 + \sum \beta_i x_i}}{1 + e^{\beta_0 + \sum \beta_i x_i}}, \text{ onde } \beta_i \text{'s são os coeficientes estimados para os fatores de risco}$$

x_i 's são as respostas aos fatores de riscos

O Teste de *Wald* (*Qui-quadrado de Wald*) foi utilizado para verificar, individualmente, se o fator tinha ou não efeito na resposta observada. Portanto as hipóteses são:

$$H_0: \beta_i = 0$$

$$H_1: \beta_i \neq 0$$

5.3- Tamanho amostral na utilização de análise multivariada

Em análises multivariadas, tem-se a recomendação de considerar um número mínimo de 10 unidades amostrais (melhor seria entre 15 a 20 casos) para cada variável considerada no modelo inicial multivariado (102). Na utilização da análise de regressão logística binária múltipla seriam recomendados pelo menos 15 casos (na presente pesquisa, 15 pacientes) para cada uma das variáveis independentes (fatores de risco) selecionadas para o modelo inicial. Como uma amostra de 97 pacientes completos foram avaliados nas análises multivariadas no presente estudo, o máximo de fatores de risco a serem avaliados seriam de seis. Considerando-se 10 unidades amostrais para cada variável no modelo inicial multivariado, o máximo de fatores de risco a serem avaliados seria de nove, conforme foi realizado.

5.4- Nível de significância estatística (p)

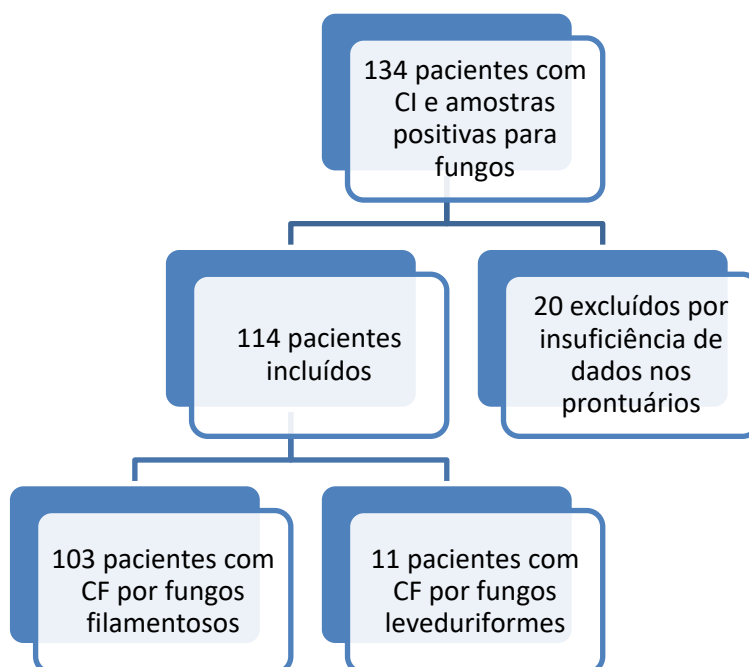
Todos os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$), tendo, portanto, pelo menos 95% de confiança nas conclusões apresentadas.

6- RESULTADOS

6.1- Achados epidemiológicos:

Durante o período do estudo, de janeiro de 2015 a dezembro de 2020, 134 amostras de raspados corneanos, de material aspirado da câmara anterior ou de fragmentos de córnea, de pacientes com ceratite infecciosa foram positivas para fungos. Desses pacientes, 114 foram incluídos para análise dos prontuários. Os outros 20 casos (17,5%) foram excluídos por dados insuficientes nos prontuários. Figura 1. A distribuição por gênero se deu conforme o Gráfico1, a taxa homem-mulher foi de 4,4:1. A média de idade foi de 47,3 anos \pm 15,9 (mediana: 49 anos; variando de 0,8 a 83 anos e IC95% da média de 44,3 a 50,2) Gráfico 2 . A maioria (79,2 %, 38/48 pacientes) eram trabalhadores ou residentes de zonas rurais.

Figura 1. Pacientes com ceratite fúngica comprovada laboratorialmente de 2015-2020 no Hospital São Geraldo / Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais incluídos para análise de prontuários.



CI, ceratite infecciosa; CF, ceratite fúngica.

Gráfico 1 - Distribuição por gênero nos pacientes com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo.

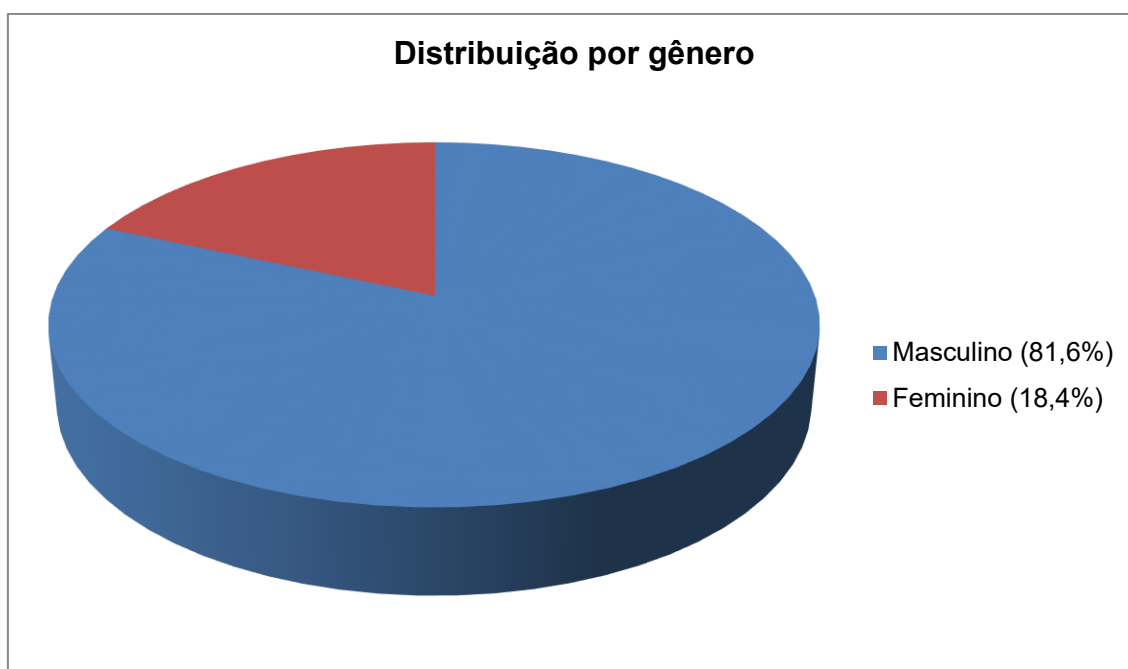
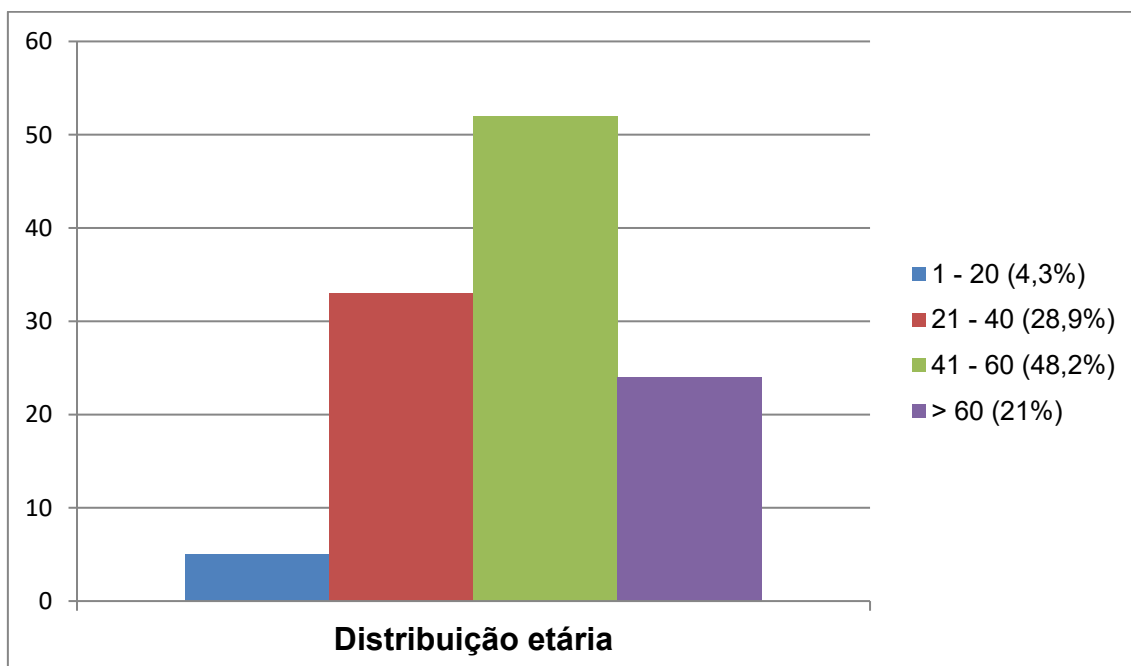


Gráfico 2 - Distribuição etária dos pacientes com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo.



O tempo entre o início dos sintomas da CF relatado pelos pacientes e sua entrada no serviço de urgência do HSG foi em média de 17,9 dias \pm 17,5 (mediana: 14 dias; variando de 0 a 90 dias e IC95% da média de 14,6 a 21,2); sendo que 48,2% (53/110) se apresentaram com mais de 15 dias de sintomas. Destes 34% (18/53)

tinham infiltrados maiores que 5 mm contra 17 (17/57; 30%) pacientes dentre aqueles que se apresentaram com até 15 dias de sintomas.

Precedendo a primeira visita ao HSG, 76/110 (69%) pacientes usaram antibióticos tópicos, 33/110 pacientes (30%) haviam feito uso de corticoides tópicos, 11/110 (10%) pimaricina tópica, 8/110 (7,3%) anfotericina B tópica, e destes, três pacientes usaram associação de anfotericina B e pimaricina. Onze haviam usado antifúngico sistêmico (sete pacientes usaram cetoconazol, dois usaram fluconazol, um usou anfotericina B endovenosa e um usou itraconazol); 5/111(4,5%) pacientes usaram corticosteroide sistêmico e seis pacientes receberam agentes antivirais, dois por via tópica e quatro por via oral. Tais medicações foram utilizadas de forma combinada ou isolada. Tabela1.

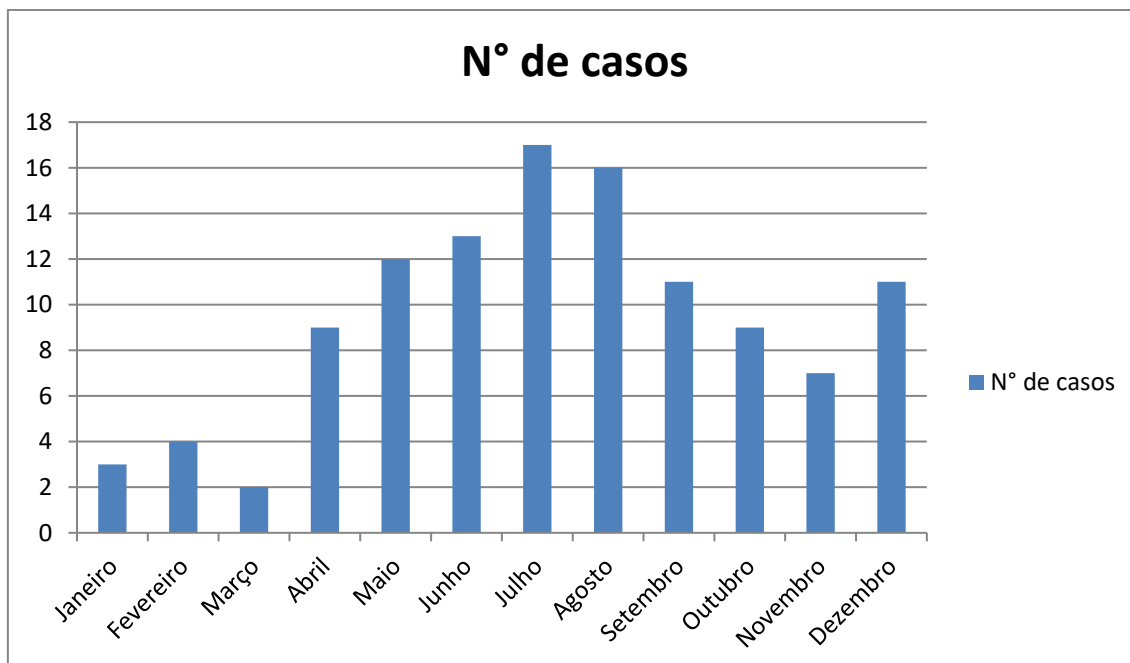
Tabela 1 - Medicação tópica utilizada antes da admissão dos pacientes com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo de 2015 a 2020 (n=83).

	AF	ATB	AV	St	Total
-	1	40	0	6	47
+AF	NA	8	0	0	8
+ATB	8	NA	1	20	29
+AV	0	1	NA	0	1
+St	0	20	0	NA	20
+ ATB + AV	0	NA	NA	0	0
+ ATB + AF	NA	NA	0	6	6
+Outros	7	7	0	1	15
Total	16	76	1	33	NA

AF, antifúngico; ATB, antibiótico; AV, antiviral; St, corticoide; NA, não aplica

Com relação à época de admissão dos pacientes com CF no serviço de urgência do HSG, houve maior concentração dos casos dando entrada no 3º trimestre (38,6%), particularmente entre os meses de maio a setembro (60%); apenas 7,9% ocorreram no 1º trimestre. Gráfico 3.

Gráfico 3 - Frequência mensal de admissão de pacientes com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo/HC-UFMG de 2015 a 2020.



História de trauma ocular recente foi registrada em 59,1% dos pacientes (65/110) e, em 41,3% destes (28/65), o trauma se deu com material vegetal.

Doenças oculares prévias ao episódio de CF foram encontradas em 17 pacientes (15%, 17/113), sendo que, em oito pacientes, a infecção se deu por fungos leveduriformes. A presença de doenças oculares prévias ocorreu em 72,7% (8/11 casos) dos pacientes com CF por levedura. As doenças oculares prévias incluíram glaucoma (quatro pacientes), alterações palpebrais (três pacientes), descolamento de retina (dois pacientes), uveítes (dois pacientes), ceratocone (um paciente), ceratopatia neurotrófica (dois pacientes), ceratopatia bolhosa (um paciente), herpes ocular (três pacientes), dentre outras. Um total de 15 pacientes (13,2%, 15/113) tinha história de cirurgias oculares prévias. Destes pacientes, oito (7,1%, 8/113) tinham sido submetidos a transplante de córnea prévio, nove pacientes (8%, 9/113) facectomizados prévios e os que tinham sido submetidos a outras cirurgias oculares foram quatro (3,5%). Em um caso (após facectomia) a infecção ocorreu como uma complicação da cirurgia, após período de duas semanas. Três eram usuários de lente de contato (2,7%, 3/111), em todos eles a etiologia da ceratite foi por fungos filamentosos (um *Paecylomices sp.* e, dois, *Fusarium sp.*).

Doenças sistêmicas foram observadas em 43/107 pacientes (40,1%), sendo as mais prevalentes a hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e asma, relatados por 23,6% (25/106), 11,3% (12/106) e 5,7% (6/106) dos pacientes, respectivamente.

Tabela 2.

Tabela 2 - Fatores de risco oculares e sistêmicos em pacientes com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo de 2015 a 2020.

Fatores de risco	Nº. de pacientes (%)
Trauma ocular	65/110 (59,1%)
Doenças sistêmicas	43/107 (40,1%)
Corticosteroides tópicos	33/110 (30%)
Doenças oculares prévias	17/113 (15%)
Facectomia prévia	9/113 (8%)
Transplante de córnea prévio	8/113 (7,1%)
Uso de corticosteroides sistêmicos	5/111 (4,5%)
Outras cirurgias oculares prévias	4/113 (3,5%)
Uso de lentes de contato	3/111 (2,7%)

6.2- Achados Clínicos:

No exame clínico à admissão no HSG, a média do maior diâmetro em extensão do infiltrado estromal, medido em milímetros, foi de 4,4 mm ($\pm 2,0$ dp e IC95% da média de 4,0; 4,9), nos 95 pacientes em que foi registrada a medida no prontuário. Medidas maiores que 5 mm foram encontradas em 34,6% (36/104) dos pacientes. Outros achados à admissão foram; infiltrados satélites, descritos em 17/113 pacientes (15%), bordas do infiltrado corneano hifadas em 5/113 casos (4,4%), placa endotelial em 11/113 casos (9,7%), perfuração em 17 olhos (15,0%) e hipópio foi descrito em 42/112 casos (37,5%). Tabela 3. Hipópio, em algum momento da evolução foi observado em 64/112 pacientes (57,1%).

Tabela 3 - Presença de sinais clínicos à admissão dos pacientes com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo de 2015 a 2020.

Sinais clínicos	Nº. de pacientes (%)
Hipópio	42/112 (37,5%)
Infiltrados satélites	17/113 (15%)
Perfuração	17/113 (15%)
Placa endotelial	11/113 (9,7%)
Bordas hifadas	5/113 (4,4%)

Dos 114 olhos, apenas 13 (11,4%) haviam tido suspeita diagnóstica de CF anterior à entrada no serviço e 44 (38,6%) já na primeira visita ao serviço do HSG.

A acuidade visual inicial medida em 110 dos pacientes envolvidos foi $> 2,0$ (LogMAR) em 62 casos (56,4%) e $\leq 2,0$ (LogMAR) em 48 casos (43,6%). Tabela 4.

Tabela 4 - Acuidade visual inicial nos pacientes com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo de 2015 a 2020.

AV inicial (LogMAR)	Nº. de pacientes (%)	
0	2/110 (1,8%)	
0,1	4/110 (3,6%)	
0,2	2/110 (1,8%)	
0,3	2/110 (1,8%)	
0,4	3/110 (2,7%)	
0,5	2/110 (1,8%)	
0,6	1/110 (0,9%)	$\leq 2,0$ LogMAR = 48/110 (43,6%)
0,7	4/110 (3,6%)	
0,9	2/110 (1,8%)	
1	2/110 (1,8%)	
1,3	2/110 (1,8%)	
1,4	2/110 (1,8%)	
2	20/110 (18,2%)	
2,3	31/110 (28,2%)	
SPL	2/110 (1,8%)	$> 2,0$ LogMAR = 62/110 (56,4%)
PL	29/110 (26,4%)	

AV, acuidade visual; SPL, sem percepção luminosa; PL percepção luminosa

6.3- Achados microbiológicos:

Os fungos filamentosos foram os mais prevalentes (103/114 casos; 90,3%), sendo que o *Fusarium* foi o gênero mais frequente entre os filamentosos (72/103; 70%) seguido de *Aspergillus* (20/103; 19,4%). Em apenas um paciente foram isoladas duas espécies de fungo diferentes (*Fusarium* sp. e *Scedosporium apiospermum*). Dos fungos leveduriformes, tivemos 11 casos de *Candida* sp. (9,6%), sendo entre eles sete casos de *Candida albicans* (63,7%), um de *Candida parapsilosis* (9,1%) e três casos sem identificação da espécie (27,3%). Tabela 5.

Tabela 5 - Espectro de espécies de fungos isolados nos pacientes com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo de 2015 a 2020.

Fungos patógenos identificados	Nº. de agentes etiológicos (%)
Fungos filamentosos	104 (91,2%)
- <i>Fusarium</i> sp.	70 (60,8%)
<i>Fusarium solani</i>	2 (1,7%)
- <i>Aspergillus</i> sp.	2 (1,7%)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	13 (11,3%)
<i>Aspergillus flavus</i>	3 (2,6%)
<i>Aspergillus terreus</i>	2 (1,7%)
- <i>Scedosporium apiospermum</i>	4 (3,4%)
- <i>Paecilomyces</i> sp.	3 (2,6%)
- <i>Chrysosporium</i> sp.	2 (1,7%)
- <i>Curvalaria</i> sp.	2 (1,7%)
- Dematiceo (negro) não identificado	1 (0,8%)
Fungos leveduriformes	11 (9,5%)
- <i>Candida</i> sp.	3 (2,6%)
<i>Candida albicans</i>	7 (6%)
<i>Candida parapsilosis</i>	1 (0,8%)

Cento de quinze agentes etiológicos de 114 casos de CF

Em 18 pacientes (15,8%; 18/114 casos) houve coinfeção bacteriana, sendo que a maior prevalência foi por *Staphylococcus epidermidis* (10 casos, 55,5% daqueles com coinfeção). Tabela 6.

Tabela 6 - Presença de coinfeção bacteriana nos pacientes com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo de 2015 a 2020.

Bactéria (coinfeção)	<i>Fusarium</i> sp.	<i>Aspergillus</i> sp.	<i>Candida</i> sp.	Total
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	4	2	8
+ <i>staphylococcus warneri</i>			1	1
+ <i>Corynebacterium</i>	1			1
<i>Staphylococcus</i> sp.(coagulase negativo)	2			2
<i>Corynebacterium</i>	1	1		2
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1
<i>Staphylococcus hominis</i>		1		1
<i>Staphylococcus capitis</i>	1			1
<i>Streptococcus</i> sp. (alfa hemolítico, não pneumococo)			1	1
	8	6	4	18

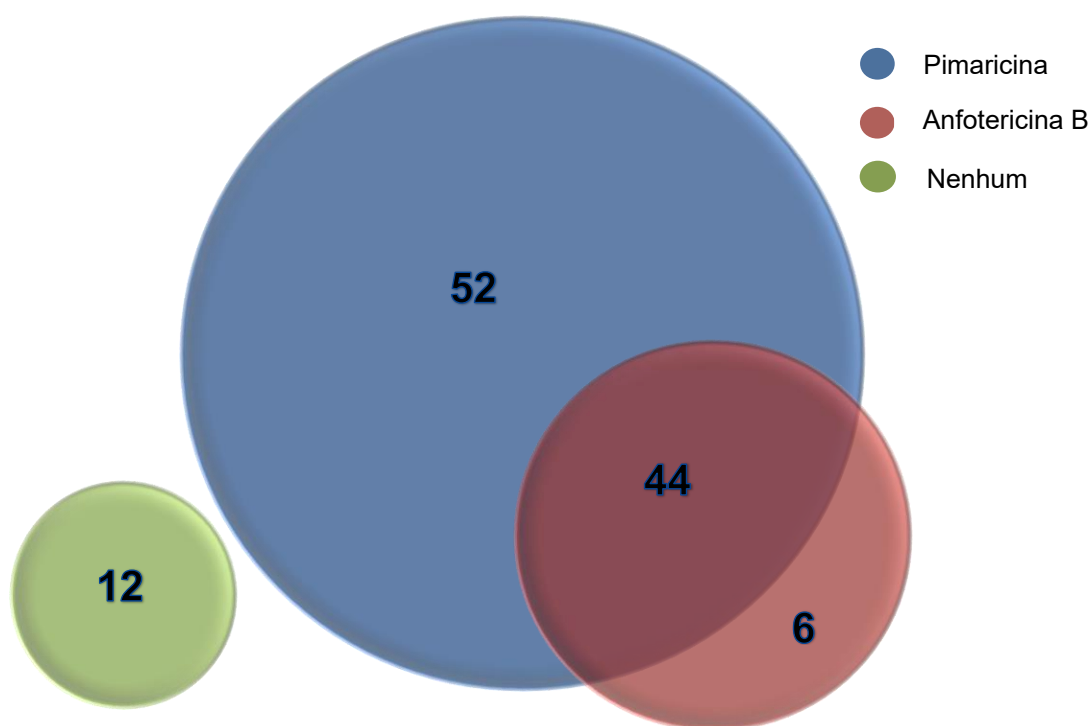
A positividade das amostras na cultura para fungos aconteceu em média com 7,8 dias de incubação (mediana: 5 dias), variando de 1 a 34 dias. O resultado da microscopia direta por Gram foi positiva em 6,1% dos casos (7/114 casos), sendo que todos eles também foram positivos na cultura.

6.4- Evolução, tratamentos e complicações:

Dos 114 pacientes, 102 (89,5%) receberam tratamento com antifúngico tópico; em 96 (94,1%) olhos foi utilizada pimaricina e, em 50 olhos (49%), anfotericina B. Apenas seis pacientes usaram a anfotericina B isolada (quatro desses casos eram de *Candida* sp. e dois casos de *Fusarium* spp.); no restante, a anfotericina B foi invariavelmente associada a pimaricina. Gráfico 4. Em 12 pacientes (10,5%) não foi feito uso de antifúngicos tópicos, destes, quatro casos (33,3%) foram submetidos ao transplante de córnea terapêutico, dois imediatamente à admissão e outros dois após quatro e nove dias, um paciente usou antifúngico oral (itraconazol), associado a injeções intraestromais de anfotericina B, cinco casos foram tratados com moxifloxacino tópico, em um deles associado à vancomicina e um caso usou gatifloxacino associado a pomada de acetato de retinol com metionina, aminoácidos e cloranfenicol. Em um paciente houve perda de seguimento. Nos seis pacientes

que não receberam tratamento antifúngico específico, nem cirúrgico, a medicação antibiótica foi iniciada antes da identificação etiológica (dois pacientes apresentaram infecção por *Candida* sp., dois por *Fusarium* sp. e dois por *Aspergillus* sp.) e em cinco deles havia coinfeção bacteriana pela cultura. Todos, os seis foram acompanhados até a cicatrização.

Gráfico 4- Número de pacientes com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo que receberam tratamento com antifúngicos tópicos de 2015 a 2020.



Antifúngico sistêmico foi utilizado por 88/113 pacientes (77,9%), sendo que os antifúngicos mais utilizados foram o voriconazol, itraconazol e cetoconazol, com 52 casos usando os dois primeiros e 21 casos o último (associados ou não), e apenas seis pacientes usando fluconazol. Gráficos 5 e 6.

Gráfico 5- Número de pacientes com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo que receberam tratamento com antifúngicos sistêmicos de 2015 a 2020.

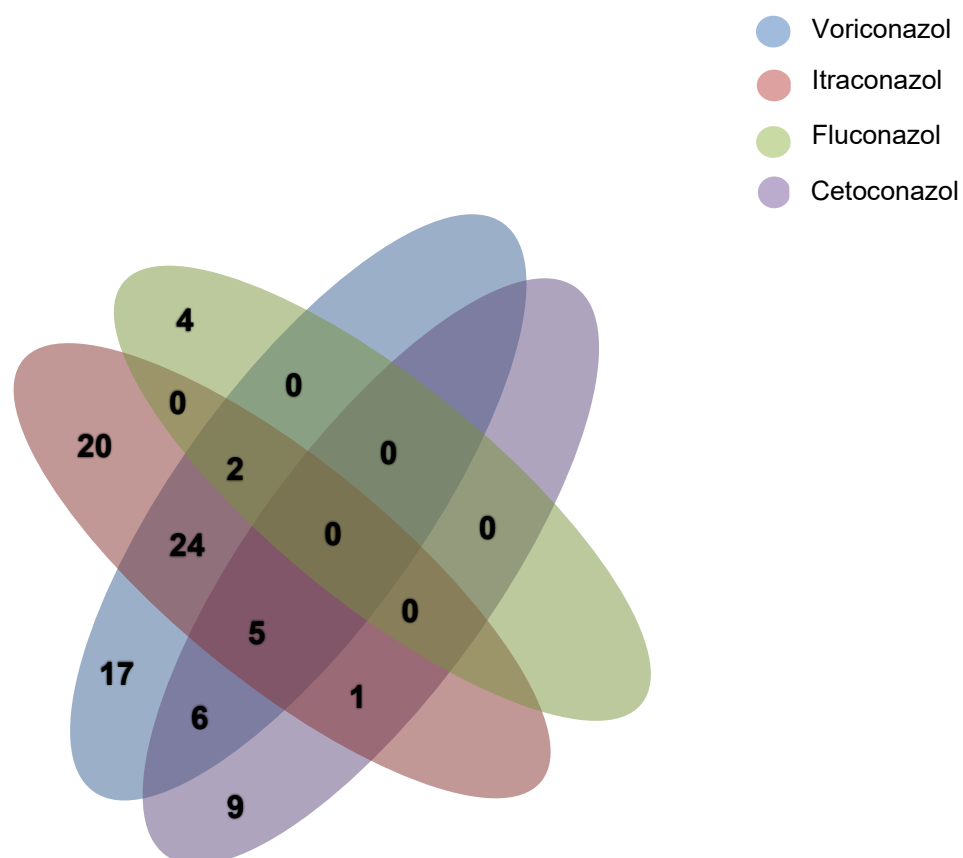
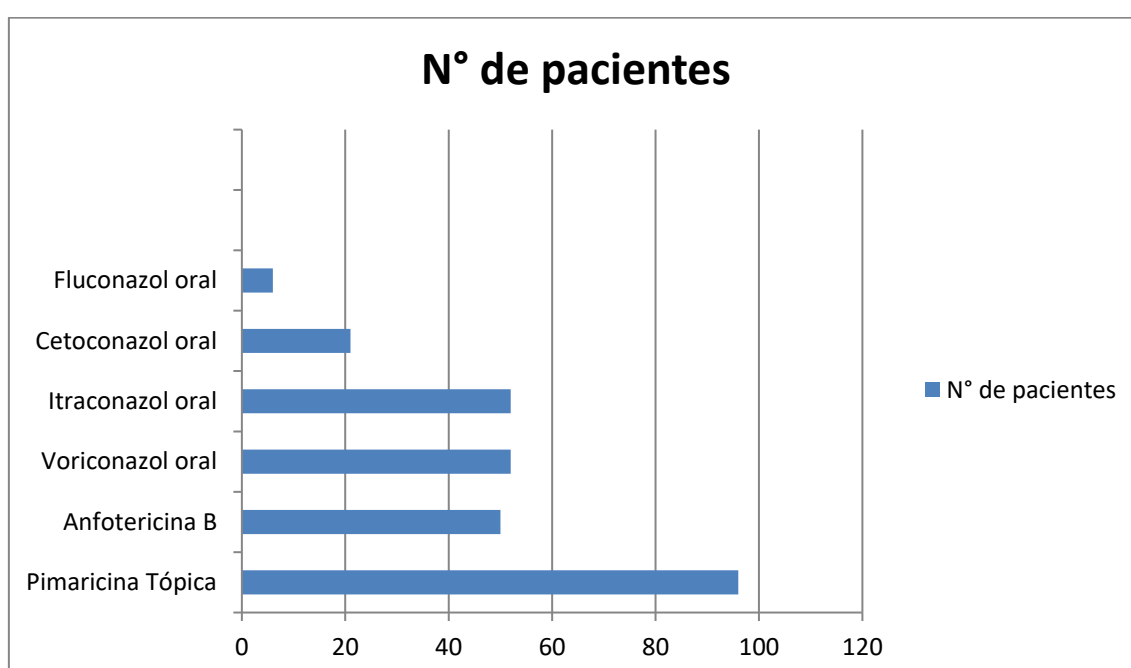


Gráfico 6 - Tratamento farmacológico dos pacientes com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo de 2015 a 2020.



Transplante de córnea terapêutico foi necessário em 54/113 pacientes (47,8%). Em 35 desses casos (64,8%) a etiologia da infecção foi por *Fusarium sp.*, em oito casos (14,8%) *Aspergillus sp.* e sete casos (12,9%) *Candida sp.* *Paecilomyces sp.* e *Scedoporium apiospermum* foram isolados em dois casos cada (3,7%). A média de tempo entre a primeira visita ao HSG e a cirurgia de ceratoplastia penetrante foi de 18,1 dias \pm 15,8 dp (mediana: 14 dias, variando de 1 a 75 dias e IC95% da média de 13,8; 22,4). Houve recidiva da infecção no enxerto em 12 olhos (22,2%), em média 13 dias após o transplante, todos eles por fungos filamentosos (na seguinte distribuição: oito por *Fusarium sp.*, dois por *Aspergillus fumigatus*, um por *Paecilomyces sp.* e um por *Scedoporium apiospermum*).

Outros procedimentos utilizados no tratamento da CF foram a lavagem de câmara anterior com anfotericina B e injeção intraestromal, também de anfotericina B, em 15,9% (18/113) e 6,2% (7/113) dos pacientes, respectivamente.

Além da necessidade de transplante de córnea, houve complicações da CF em 56/111 pacientes (50,5%), incluindo perfuração da córnea em 38,9% (44/113), endoftalmite em 6,3% (7/111), hipertensão ocular/glaucoma em 27% (30/111) e catarata em 33,3% (34/102). Não foram registrados casos de evisceração ou de enucleação durante o período estudado. Tabela 7. No tratamento cirúrgico das complicações, além do transplante de córnea, foram realizados, durante a fase aguda da doença: facectomia em seis pacientes (5,3%), injeção intravítrea de anfotericina B em seis pacientes, tamponamento com adesivo de cianoacrilato em dois pacientes e ciclocrioterapia em outros dois pacientes. Trabeculectomia, tarsorrafia, blefarorrafia, vitrectomia via pars plana, injeção intravítrea de voriconazol foram realizados em um paciente cada.

Tabela 7 - Complicações relacionadas à ceratite fúngica nos pacientes do Hospital São Geraldo de 2015 a 2020.

Complicações	Nº. de pacientes (%)
Perfuração	44/113 (39,9%)
Catarata	34/102 (33,3%)
Glaucoma secundário/ Hipertensão ocular	30/111 (27%)
Endoftalmite	7/111 (6,3%)
Evisceração/Enucleação	0/111 (0%)

O tempo de cicatrização da CF foi em média de 40 dias \pm 31,4dp (mediana: 36,5 dias, variando de 2 a 188 dias e IC95% da média de 34,0; 46,0), e o tempo de acompanhamento foi em média 11,4 meses (mediana: sete meses), variando de 0,3 a 67 meses.

A acuidade visual (AV) logo após a cura ficou $> 2,0$ (LogMAR) em 58 pacientes (61,1%) e $\leq 2,0$ em 37 pacientes (38,9%), dos 95 pacientes com AV registrada no prontuário. Tabela 8.

Tabela 8 - Acuidade visual após a cura nos pacientes com ceratite fúngica no Hospital São Geraldo de 2015 a 2020.

AV após a cura (LogMAR)	Nº. de pacientes (%)	
0	3/95 (3,2%)	
0,1	2/95 (2,1%)	
0,2	1/95 (1,1%)	
0,3	2/95 (2,1%)	
0,4	8/95 (8,4%)	
0,5	3/95 (3,2%)	
0,6	3/95 (3,2%)	$\leq 2,0$ LogMAR = 37/95 (38,9%)
0,7	1/95 (1,1%)	
0,9	1/95 (1,1%)	
1	0/95 (0%)	
1,3	1/95 (1,1%)	
1,4	0/95 (0%)	
2	12/95 (12,6%)	
2,3	30 (31,6%)	
SPL	1/95 (1,1%)	$> 2,0$ LogMAR = 58/95 (61,1%)
PL	27/95 (28,4%)	

AV, acuidade visual; SPL, sem percepção luminosa; PL percepção luminosa

6.5- Fatores preditores de risco para perfuração e/ou transplante de córnea terapêutico:

Um total de 57/113 pacientes (50,4%) evoluiu com desfecho ruim (perfuração e/ou necessitaram de transplante de córnea terapêutico). A análise univariada comparou as características iniciais desses pacientes com aqueles sem esse desfecho, conforme demonstrado na tabela 9.

Tabela 9 - Modelo de regressão logística univariada

	Tx/Perfuração	Sem Tx/Perfuração	OR (95% IC)	p ^a
Sexo, N° (%)				
Masculino	45 (48,8)	48 (51,6)		
Feminino	12 (57,1)	9 (42,9)	1,4 (0,5-3,7)	0,470
Idade, média (IIQ), anos	49,5 (34,5-61,5)	45,1 (34,0-55,0)	1,02(0,99-1,04)	0,148
Trabalhadores ou residente de zona rural *, N° (%)	18 (47,4)	20 (52,6)	0,9 (0,2-3,6)	0,882
Hipertensão arterial sistêmica, N° (%)	16(64,0)	9 (36,0)	1,9 (0,8-4,8)	0,169
Diabetes Mellitus, N° (%)	7 (58,3)	5 (41,7)	1,3 (0,4-4,5)	0,636
Microrganismo, N° (%)				
<i>Fusarium</i> sp.	36 (50,0)	36 (50,0)	1,4 (0,6-3,2)	0,453
<i>Aspergillus</i> sp. / Outros**	13 (41,9)	18 (58,1)	1,0	
<i>Candida</i> sp.	8 (72,7)	3 (27,3)	3,7 (0,8-16,7)	0,089
Tempo de duração dos sintomas até admissão no HSG, N° (%)				
< 15 dias	24 (42,1)	33 (57,9)	1,0	
≥ 15 dias	30 (56,6)	23 (43,4)	1,8 (0,8-3,8)	0,130
Diâmetro do infiltrado corneano ^c, N° (%)				
> 5mm	27 (75,0)	9 (25,0)	5,9 (2,4-14,5)	<0,001^b
≤ 5mm	23 (33,8)	45 (66,2)	1,0	
Hipópio, N° (%)				
Sim	27 (64,3)	15 (35,7)	2,6 (1,2-5,7)	0,017^b
Não	29 (40,8)	42 (59,2)	1,0	
História de trauma com vegetal, N° (%)				
Sim	13 (46,4)	15 (53,6)	0,9 (0,4-2,2)	0,830
Não	40 (48,8)	42 (51,2)	1,0	
História de trauma não vegetal, N° (%)				
Yes	22 (59,5)	15 (40,5)	2,0 (0,9-4,4)	0,094
No	31 (42,5)	42 (57,5)	1,0	

	Tx/Perfuração	Sem Tx/Perfuração	OR (IC 95%)	p
Uso de lente de contato, N° (%)				
Sim	1 (33,3)	2 (66,7)	2,0 (0,2-22,7)	0,576
Não	54 (50,0)	54 (50,0)	1,0	
Transplante de córnea prévio, N° (%)				
Sim	5 (62,5)	3 (37,5)	1,8 (0,4-7,8)	0,452
Não	51 (48,6)	54 (51,4)	1,0	
Facectomia prévia, N° (%)				
Sim	7 (77,8)	2 (22,2)	3,9 (0,8-19,8)	0,097
Não	49 (47,1)	55 (52,9)	1,0	
Cirurgias oculares prévias (exceto facectomia e Tx), N° (%)				
Sim	3 (75,0)	1 (25,0)	3,2(0,3-31,4)	0,324
Não	53 (48,6)	56 (51,4)	1,0	
Doenças oculares prévias, No. (%)				
Sim	11 (64,7)	6 (35,3)	2,1 (0,7-6,1)	0,181
Não	45 (46,9)	51 (53,1)	1,0	
Tratamento inicial com corticosteroide tópico, No. (%)				
Sim	19 (57,6)	14 (42,4)	1,5 (0,7-3,5)	0,300
Não	36 (46,8)	41 (53,2)	1,0	
Tratamento inicial com corticosteroide oral, No. (%)				
Sim	2 (40,0)	3 (60,0)	0,7 (0,1-4,2)	0,664
Não	53 (50,0)	53,0 (50,0)	1,0	
Acuidade visual inicial, LogMAR, (%)				
>2,0	46 (74,2)	16 (25,8)	14,4 (5,6-37,1)	<0,001 ^b
≤2,0	8 (16,7)	40 (83,3)	1,0	

Base de dados: 114 pacientes (transplante de córnea e/ou perfuração: Sim : 57 casos e Não : 57 casos)

Abreviações: OR, odds ratio (razão das chances)

IC95%, intervalo de confiança de 95% da odds ratio (razão das chances).

p : probabilidade de significância do teste do Qui-quadrado de Wald (Regressão Logística).

Tx : transplante de córnea

Notas:

^a Análise univariada para determinar fatores preditores do desenvolvimento de perfuração corneana ou necessidade de transplante de córnea terapêutico

^b Características estatisticamente significativas na análise univariada

^c Medida da maior extensão do infiltrado corneano em milímetros.

- Os percentuais apresentados foram calculados em relação ao total de casos da linha.

* Ocorrência de muitos casos sem informação na variável.

** incluído apenas filamentosos

- A diferença entre os totais apresentados para cada variável e o total de casos esperados de respostas refere-se à quantidade de casos sem informação.

Na análise de regressão logística simples/univariada apresentada na tabela 9, houve associação significativa ($p < 0,05$) para o desenvolvimento de perfuração corneana e/ou necessidade de transplante de córnea com o tamanho do infiltrado corneano > 5 mm na maior extensão, presença de hipópio e AV inicial $> 2,0$ (LogMAR).

No que tange ao tamanho do infiltrado, 75% dos pacientes com infiltrado >5 mm no maior diâmetro evoluíram com perfuração e/ou transplante terapêutico de córnea, contra 33,8% daqueles com infiltrados ≤ 5 mm. Dessa forma, pacientes com tamanho do infiltrado superior a 5 mm tiveram 5,9 vezes mais chance de passar por transplante terapêutico de córnea e/ou ter o olho perfurado do que pacientes com infiltrados ≤ 5 mm ($2,4 \leq OR \leq 14,5$). No que diz respeito à presença de hipópio, 64,3% daqueles com hipópio no exame inicial evoluíram com perfuração e/ou transplante de córnea terapêutico, contra 40,8% daqueles sem hipópio. Pacientes com hipópio inicial apresentou 2,6 vezes mais chance de passar por transplante terapêutico e/ou ter o olho perfurado do que aqueles sem hipópio ($1,2 \leq OR \leq 5,7$). Conforme mostrado na tabela 9, 74,2% dos pacientes com AV inicial superior a 2,0 (LogMAR) evoluíram com perfuração e/ou transplante terapêutico de córnea, contra 16,7% daqueles com AV inicial $\leq 2,0$ (LogMAR). Pacientes com AV inicial $> 2,0$ (LogMAR) à admissão tiveram 14,4 vezes mais chance de passar por transplante terapêutico e/ou ter o olho perfurado do que pacientes com AV inicial $\leq 2,0$ LogMAR ($5,6 \leq OR \leq 37,1$).

No que se referem às demais variáveis levantadas na tabela 9, o resultado mostra que não houve associação estatisticamente significativa ($p \geq 0,05$) delas com a variável desfecho: ocorrência de transplante terapêutico e/ou perfuração ocular.

O resultado do modelo de regressão logística multivariado listado na tabela 10 mostrou que houve associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) apenas para infiltrados > 5 mm na maior extensão e AV inicial $> 2,0$ (LogMAR). Pacientes com tamanho do infiltrado superior a 5 mm tiveram 8,3 vezes mais chance de passar por transplante terapêutico de córnea e/ou ter o olho perfurado do que pacientes com infiltrados ≤ 5 mm ($2,2 \leq OR \leq 31,4$). Em relação aos pacientes com AV inicial $> 2,0$ (LogMAR), estes tiveram 14 vezes mais chance de passar por transplante terapêutico e/ou de ter o olho perfurado do que pacientes com AV inicial $\leq 2,0$ LogMAR ($4,3 \leq OR \leq 45,1$).

Tabela 10 - Modelo de regressão logística multivariada.

	β	Teste do Qui-quadrado de Wald	OR (IC 95%)	P^a
Constante	-4,257	12,437	–	< 0,001
Idade	0,039	3,729	1,0 (1,0-1,1)	0,053
Diâmetro do infiltrado^b > 5 mm				
	2,009	9,787	7,5 (2,1-26,2)	0,002
AV inicial, LogMAR >2,0				
	2,636	20,581	14 (4,5-43,6)	<0,001

Base de dados: 97 pacientes (Transplante de córnea e/ou Perfuração: sim : 43 casos e Não : 45 casos)

17 casos sem informações em alguma variável independente

Abreviações: **OR**, odds ratio (razão das chances)

IC95%, intervalo de confiança de 95% da odds ratio (razão das chances).

p, probabilidade de significância do teste do Qui-quadrado de Wald (Regressão Logística).

β , coeficiente estimado

AV, acuidade visual

Notas:

^aAnálise multivariada onde o p global do modelo foi <.001

^b Medida da maior extensão do infiltrado corneano em milímetros.

- *Pseudo R² (Cox & Snell)* = 0,403

- *Pseudo R² (Nagelkerke)* = 0,538

7- DISCUSSÃO

A ceratite fúngica é uma importante causa de perda visual em países tropicais e subtropicais em desenvolvimento. O clima quente e úmido e a maior atividade agrícola de grande parte da população fazem com que a CF seja mais comum nestes países do que naqueles de clima temperado e de maior urbanização (3, 5, 103). Pode haver grandes variações tanto na incidência como na etiologia das CF dentro de um mesmo país, principalmente naqueles que, como o Brasil, possuem dimensões continentais e grandes variações climáticas nas diversas regiões do país. Daí a importância de se determinar as características epidemiológicas regionais.

O presente estudo avaliou aspectos epidemiológicos e etiológicos das CF em um centro de referência terciário no estado de Minas Gerais, no sudeste brasileiro. Abordou também fatores de risco, aspectos clínicos, evolução e esquemas terapêuticos utilizados, além de ter analisado as características iniciais, apresentadas à admissão no serviço que poderiam estar associadas a um maior risco de perfuração e/ou transplante de córnea terapêutico.

No Serviço de Córnea do HSG verificou-se um aumento de 5 a 6 vezes no número de casos de CF nas últimas duas décadas. Um total de 114 casos foi identificado em seis anos de acompanhamento (de 2015 a 2020), enquanto estudo anterior realizado no mesmo local e no mesmo intervalo de tempo (de 1994 a 1999) encontrou apenas 20 casos (21). Este aumento pode estar relacionado a diversos fatores, dentre eles o aumento do uso de corticosteroides prévio, tendo sido de 5,9% no estudo anterior e de 30% dos pacientes neste trabalho, além do possível aumento do número de cirurgias oculares e melhora dos métodos diagnósticos. O uso prévio de antibióticos de largo espectro não parece ter sido um fator de contribuição já que neste estudo a taxa de pacientes que usaram ATB prévio foi de 69%, semelhante àquela encontrada no estudo anterior de 70,6%.

Neste estudo, a maior prevalência dos casos foi no sexo masculino (81,6%) e em pacientes de meia idade (média de idade de 47,3 anos). Esse achado é semelhante ao encontrado em estudos prévios (21, 27, 46) e pode ser atribuído ao maior envolvimento dos homens com atividades em ambientes externos e rurais, e daí maior vulnerabilidade a traumas corneanos.

Verificou-se que a maioria dos pacientes eram trabalhadores ou oriundos de zonas rurais, grande parte com baixas condições socioeconômicas e que exercem

atividade agrícola não mecanizada e não utilizam equipamentos de proteção individual, ficando mais expostos a traumas oculares, principalmente de origem vegetal. O trauma ocular foi o principal fator de risco encontrado em neste estudo, concordando com o que já foi demonstrado em alguns trabalhos (104-107). Isso demonstra também a importância da exposição ao meio rural e o maior risco de CF (108-111), principalmente em agricultores manuais, que além do trauma possuem alta prevalência de fungos na microbiota conjuntival de olhos saudáveis. Nesse sentido, Dalfré et al. isolaram fungos em 64% das amostras obtidas em trabalhadores rurais de MG (18).

O tempo entre início dos sinais e sintomas da doença e a admissão no serviço de urgência do HSG foi em média de 17,9 dias. Um atraso de 2 semanas ou mais foi visto em 48,2%, o que pode ser justificado pela dificuldade de acesso desses pacientes, a maioria residentes em zona rural, à um centro de atenção terciária. Muitos pacientes acabaram recebendo antibióticos e corticosteroides durante este período de atraso, e apenas 16/110 (14%) pacientes receberam tratamento antifúngico prévio, o que indica que há uma tendência dos oftalmologistas e generalistas de prescrever tratamento antibiótico empírico, sem cobertura antifúngica e apenas encaminhar para centro terciário quando da falência terapêutica. Na análise deste estudo, não ficou demonstrada forte associação entre o tempo de entrada no serviço maior que 2 semanas e maior taxa de perfuração e /ou transplante de córnea terapêutico.

Neste estudo observamos um maior número de casos de CF nos meses de maio a setembro, e um novo pico de casos em dezembro, o que mostra certa coincidência com a época de colheita do café, principal atividade agrícola do estado, que se inicia em abril e pode se estender até novembro. Além disso, há um aumento da atividade dos produtores rurais da região, nos meses de seca, em capineiras e canaviais, para alimentar o gado. Isso pode ser um fator importante ainda não considerado. Assim como no restante do país, o estado de Minas Gerais não apresenta estações do ano tão bem definidas, o que poderia justificar a prevalência maior de casos nos meses de inverno e não naqueles de maior umidade e temperatura, como já ficou demonstrado em estudos anteriores (23). No Brasil, em um estudo de Ribeirão Preto (São Paulo), Ibrahim et al. observaram aumento de casos de ceratites infecciosas, principalmente fúngicas entre os meses de maio e novembro, o que também coincide com o período de colheitas na região (112). No estudo de Marujo et al.,

realizado em centro terciário também no estado de São Paulo, sudeste do Brasil, não foi encontrado nenhum padrão de sazonalidade (24).

Um outro fator de risco para as CF são as doenças oculares prévias que foram mais prevalentes nos casos de ceratite por fungos leveduriformes. Tal fato já fora verificado em trabalhos anteriores (27, 113). É também fator de risco para CF previamente estabelecido o histórico de cirurgias oculares prévias (105). Neste estudo, apenas 15 pacientes (13,2%, 15/113) tinham sido submetidos a cirurgias anteriores, sendo a mais frequente a cirurgia de catarata, e nestes casos houve maior associação com pior evolução (perfuração e/ou transplante de córnea terapêutico) e em apenas um caso a infecção ocorreu como uma possível complicação da facectomia. Tal observação pode estar relacionada ao fato de estes pacientes provavelmente serem mais velhos, o que já poderia aumentar a chance de um pior prognóstico (114, 115).

Uso de lentes de contato foi infrequente em nossa amostra, relatado por apenas três pacientes, e em todos eles a infecção se deu por fungos filamentosos.

Neste estudo, 40% (43/107 casos) dos pacientes possuíam doenças sistêmicas, sendo a hipertensão arterial sistêmica (HAS) a mais prevalente e a que teve maior associação com risco de perfuração e/ou necessidade de transplante de córnea terapêutico, na análise de regressão logística univariada. Apesar de não ser considerada uma doença que causa imunossupressão, provavelmente esta associação se deve também a este grupo em geral ser de pacientes mais velhos.

Presença de hipópio em 37,2%, infiltrado estromal maior que 5 mm em 34,6%, baixa acuidade visual (pior que 2,0 LogMAR) em 56,4%, além de presença de perfuração ocular à admissão em 15% dos pacientes, sugerem que grande parte dos pacientes já se apresentaram com quadros avançados da infecção. Isto pode ter ocorrido tanto pela demora e dificuldade de acesso ao serviço oftalmológico especializado, já que grande parte dos pacientes são oriundos de zonas rurais, quanto por ser um serviço de atenção terciária de referência, e que acaba por receber casos mais graves. Tais características clínicas já foram correlacionadas com pior prognóstico em estudos anteriores (48, 94, 116).

No exame inicial, já no serviço de urgência do HSG, apenas 38,6% dos pacientes tiveram suspeita diagnóstica clínica de ceratite de etiologia fúngica o que seria esperado já que existe uma dificuldade de diferenciação clínica da etiologia das

ceratites microbianas, e por terem sido avaliados por não especialistas em córnea. (43, 44).

Os fungos mais prevalentes em nossa amostra foram os filamentosos (90,3% dos casos), concordando com estudos epidemiológicos já realizados, principalmente em países tropicais e subtropicais inclusive no Brasil, onde estes agentes são os mais frequentes causadores de CF (5, 48). A maior prevalência de *Fusarium* (70% dos casos de fungos filamentosos) seguido de *Aspergillus* (19,4%) também concorda com estudos anteriores no Brasil, e em Minas Gerais (21, 37, 117, 118). Comparando com estudo anterior (de 1994 a 1999) no mesmo serviço, houve aumento do número de casos de fungos leveduriformes (9,7% dos casos) e manteve-se a predominância de filamentosos, principalmente *Fusarium* e *Aspergillus*, que antes atingiam 60% e 30% dos casos (21).

A taxa de coinfeção bacteriana foi relativamente baixa, 15,8%, e na maioria das vezes por bactérias da flora conjuntival que podem ter contaminado a amostra.

A baixa positividade da microscopia direta pode ser atribuída a diversos fatores como o tamanho reduzido das amostras, qualidade da coleta e inoculação incorreta nas lâminas, além de causas do próprio laboratório, como a experiência do examinador. O tempo médio de positividade para fungo na cultura encontrado está de acordo com o já encontrado em estudos prévios que pode atingir 97% de positividade em uma semana.

A terapia medicamentosa das CF consiste em medidas não específicas e uso de agentes antifúngicos. No presente estudo, a pimaricina a 5% tópica foi a droga de primeira escolha. Esta apresenta baixa toxicidade e boa atividade contra fungos filamentosos, como já demonstrado na literatura (54, 56, 59, 66, 119, 120). Em apenas seis casos, foi usada anfotericina B tópica isolado, sendo que em quatro deles o agente etiológico era *Candida*. Para esses casos, a anfotericina B possui boa tolerabilidade e eficiência (56, 57). O uso de antibiótico tópico não associado ao antifúngico foi descrito em 12 casos, cinco deles foram submetidos a procedimentos cirúrgicos com resolução da infecção um paciente perdeu o seguimento antes da cicatrização da lesão, os outros seis casos (dois por *Candida*, dois por *Fusarium* e dois por *Aspergillus*) evoluíram com resolução da infecção, não tendo sido necessária mudança no tratamento. Tal fato pode ser explicado por suposta ação antifúngica de alguns antibióticos, como já relatado na literatura (89-91), além da

possibilidade de cultura falso-positiva, seja por colonização do paciente, contaminação da amostra ou mesmo análise inadequada (107).

Com relação ao uso de medicação antifúngica sistêmica, essa se fez necessária em 77,9% dos casos, demonstrando a maior gravidade dos quadros clínicos. O voriconazol foi a droga de escolha uma vez que a maior casuística das CF no HSG foi de ceratites por fungos filamentosos, principalmente *Fusarium* sp., e esta droga parece demonstrar melhor eficácia nestes casos (8, 76). Houve limitação de seu uso em pacientes em tratamento ambulatorial devido ao alto custo da medicação, sendo nestes casos feita opção por itraconazol e, em menor parte (cerca de 10%) usou-se o cetoconazol oral isolado. Verifica-se, portanto, uma mudança em relação ao estudo de Salera et al (21), em que foi usado cetoconazol oral isolado em 75% dos casos e não foi utilizado voriconazol.

A resposta terapêutica da CF se dá de forma lenta e gradual (1). Em nossa amostra, a média de tempo para cicatrização da infecção foi de 40 dias. Mesmo a despeito dos avanços no diagnóstico e tratamento medicamentoso das infecções fúngicas da córnea, alguns pacientes evoluem com progressão da infecção e necessitam de intervenção cirúrgica, na sua maioria, o transplante de córnea terapêutico. E neste contexto, podem evoluir com algumas complicações oculares, com perda visual significativa mesmo após a cura. Neste trabalho, mais de 60% dos pacientes ficaram com AV > 2,0 (LogMAR) após a cura. Alguns desses olhos poderão ser submetidos a um transplante óptico, em um segundo momento, para o reestabelecimento da função visual.

No presente estudo, 47,8% dos pacientes foram submetidos ao transplante de córnea terapêutico, na fase aguda da doença. Estudos anteriores na literatura mostraram taxas que variam de 11,9 a 65,7% (6, 93-96, 121-123). A alta taxa de transplante neste estudo provavelmente se deve ao fato de ter sido conduzido em centro de atenção terciária, onde os casos tendem a se apresentar mais graves que aqueles tratados na comunidade. Porém, em comparação com estudo anterior no mesmo serviço, houve uma redução importante na frequência de transplante terapêutico, já que outrora o transplante foi necessário em 70% dos casos(21). Tal fato pode ser explicado pela melhora no tratamento com novas medicações e abordagens cirúrgicas menos invasivas, além do melhor acesso aos serviços terciários no nosso país, como foi observado, em estudo anterior o período entre

início dos sinais e sintomas e a chegada ao Serviço de Córnea do HSG teve média de 26,5 dias, maior que neste estudo que foi de 17,9 dias. Muitas séries retrospectivas indicaram que o transplante terapêutico foi realizado, na maioria das vezes, dentro de 4 semanas da apresentação (6, 27, 94, 124), o que está de acordo com o encontrado neste estudo, com média de 18 dias.

A taxa de recorrência da infecção no enxerto (22,2%) encontrada neste estudo foi também semelhante àquela encontradas por Ibrahim et al (13) de 23% e por Bezerra et al (121) de 27,9%, no estado de São Paulo, mas mais alta do que a observada em outros estudos como de Xie et al, que mostrou taxa de 7,4% na China (96), de Sharma et al., com taxa de 12,6% (124), ou de Mundra et al. (94), com taxa de 10,1%, estes dois últimos na Índia. A maior taxa de recorrência nos estudos nacionais pode se justificar pelo viés de terem sido conduzidos em centros de referência, que recebem casos encaminhados em estágios mais avançados da doença. Comparativamente ao estudo anterior conduzido no HSG, de 1994 a 1999, houve uma redução considerável da taxa de recorrência, que outrora chegou a atingir 50%. É possível que essa menor recorrência esteja associada à frequente utilização de triazólico de última geração (voriconazol) no estudo mais recente. Todos os casos de recorrência nesta série foram por fungos filamentosos, confirmando sua maior patogenicidade, como já demonstrado (22, 54, 125). No entanto, no estudo de Mundra et al., o risco de reinfecção no enxerto se relacionou com o tamanho do infiltrado, mas não mostrou relação com a espécie de fungo(94).

A análise de regressão logística multivariada mostrou que a presença de infiltrados > 5 mm na maior extensão e AV inicial (LogMAR) > 2,0 no exame inicial foi mais associado à necessidade de transplante de córnea terapêutico e/ou evoluiu com perfuração. Outras características clínico-epidemiológicas, como a presença de hipópio, não se mostraram como fator de risco independente. Um estudo anterior encontrou associação com o tamanho e a profundidade do infiltrado, assim como presença de hipópio (116). Outro encontrou que infiltrados profundos, alta carga fúngica e infecção por *Fusarium sp.* foram fatores de risco estatisticamente significativos para perfuração (6). Em estudo de Lalitha et al., foram demonstrados como preditores de perfuração a presença de hipópio, infiltrados corneanos profundos e infecção por *Aspergillus sp.* (126).

Se pudermos identificar os pacientes com alto risco para desenvolverem perfuração e/ou necessitar de transplante de córnea terapêutico, poderemos iniciar tratamento

precoce mais agressivo, fazer um acompanhamento mais de perto, alocar melhor os recursos disponíveis para estes pacientes, principalmente onde há escassez deles, e até mesmo orientar melhor os pacientes sobre o prognóstico. Além disso, esse conhecimento poderia contribuir para a decisão do melhor momento para o transplante, tendo em vista que, como argumentado por alguns pesquisadores, a cirurgia mais precoce, com tamanho de enxerto menor e antes de acometer o limbo pode ter melhor prognóstico (96, 124).

8- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo possibilitou uma melhor compreensão do perfil etiológico, clínico e epidemiológico dos casos de CF atendidos no Setor de Córnea do Hospital São Geraldo/ HC-UFMG entre os anos de 2015 e 2020.

Como a CF é uma doença sem notificação compulsória, não se sabe sua real prevalência e incidência, embora a CF seja amplamente distribuída mundialmente. No Brasil há poucos estudos sobre as ceratomicoses e se concentram mais nas regiões sul e sudeste. Ressalta-se a importância de realizar estudos epidemiológicos, para que seja considerada a possibilidade de etiologia fúngica na prática clínica diante de casos de ceratite, levando em conta características clínicas, fatores de risco e epidemiologia local.

Este trabalho possui várias limitações. Primeiramente, por sua natureza retrospectiva, é esperada perda de alguns dados clínicos; assim, apenas fatores de risco registrados em prontuário foram incluídos. O número total de casos variou de acordo com o que foi obtido nos prontuários para cada item estudado. O estudo também identificou várias dificuldades no nosso sistema de banco de dados e no preenchimento de prontuários, o que pode levar a perda de dados para futuras pesquisas. A identificação dessas limitações é o primeiro passo para corrigi-las e aperfeiçoar o registro de dados no HSG, assim como criar protocolos para coleta, transporte e armazenamento das culturas. Finalmente, o estudo foi conduzido em uma única instituição de referência oftalmológica de atendimento terciário do estado de Minas Gerais, o que pode não refletir as características epidemiológicas de todo o estado. Por ser um importante centro acadêmico no estado/país, o HSG tem um

viés de ser referência para casos mais complexos/graves/refratários. Não obstante, este é o maior e mais recente estudo em CF relatado em Minas Gerais e pode ser comparado com outros centros em nosso país e no mundo.

Além disso, o estudo traz importantes perspectivas futuras, pois proporcionou a criação de um grande banco de dados, a partir do qual podem ser realizadas diferentes análises. Com base neste estudo, formulamos ainda um fluxo de tratamento dos pacientes com CF no HSG, Apêndice B, que poderá servir de base para outras pesquisas. O tratamento das ceratomicoses no geral é um desafio, considerando a baixa biodisponibilidade dos antifúngicos tópicos, que são os mais utilizados. Existe a demanda por um antifúngico mais eficaz, além da busca por alternativas de tratamento que visam contornar as limitações dos antifúngicos tópicos disponíveis. Além disso, é preciso mais estudos sobre o perfil de susceptibilidade dos agentes etiológicos aos antifúngicos disponíveis, que pode variar conforme a região. Os resultados podem ajudar o oftalmologista a fazer uma melhor escolha terapêutica.

A CF é uma doença grave, que demanda longos períodos de tratamento e até mesmo internação hospitalar, cirurgias como o transplante de córnea, com alto custo e conseqüente impacto para o sistema de saúde e resultados ainda frustrantes.

O conhecimento da situação epidemiológica e etiológica regional poderá fornecer dados para melhor conhecimento desta doença, o que ajuda tanto para a prevenção quanto na instituição de terapia apropriada precoce melhorando também o prognóstico visual e a qualidade de vida dos pacientes.

9- CONCLUSÃO

O presente estudo possibilitou a avaliação do perfil das CF em um dos maiores serviços de referência em córnea e DEO do país e mostra a relevância de estudos regionais, visto que cada local apresenta particularidades, com diferentes prevalências dos agentes etiológicos e demonstra a importância da realização desse tipo de pesquisa para adequar a abordagem dos pacientes à realidade local.

A maior incidência de CF ocorreu no sexo masculino, em jovens, na fase produtiva da vida, residentes ou trabalhadores rurais e nos meses de maio a setembro, coincidindo com época de aumento da atividade dos produtores rurais da região.

Fusarium sp. foi o patógeno predominante seguido de *Aspergillus* sp., em consonância ao encontrado em outras regiões de clima tropical do Brasil e do mundo.

Trauma ocular foi o principal fator de risco encontrado para o desenvolvimento da CF. Excluindo infiltrado estromal, a presença de hipópio foi o achado clínico mais comum. O tratamento clínico de escolha foi com pimaricina tópica e voriconazol oral e o tratamento cirúrgico principal foi o transplante de córnea. Em número significativo de casos houve perda da visão mesmo com tratamento apropriado. A principal complicação da CF foi a perfuração.

A presença de infiltrados > 5 mm na maior extensão e AV (LogMAR) > 2,0 no exame inicial foram os fatores preditores encontrados mais associados à ocorrência de perfuração e/ou à necessidade de transplante de córnea terapêutico.

10- FIGURAS

Figura 2 - Ceratite por *Fusarium* sp. A- 21/03/22; B-25/03/22 sem colírio apenas injeção intraestromal de anfotericina B; C- 05/04/22 com pimaricina; D- 11/04/22 repetição de injeção E- 25/04/22 F- 02/05/22

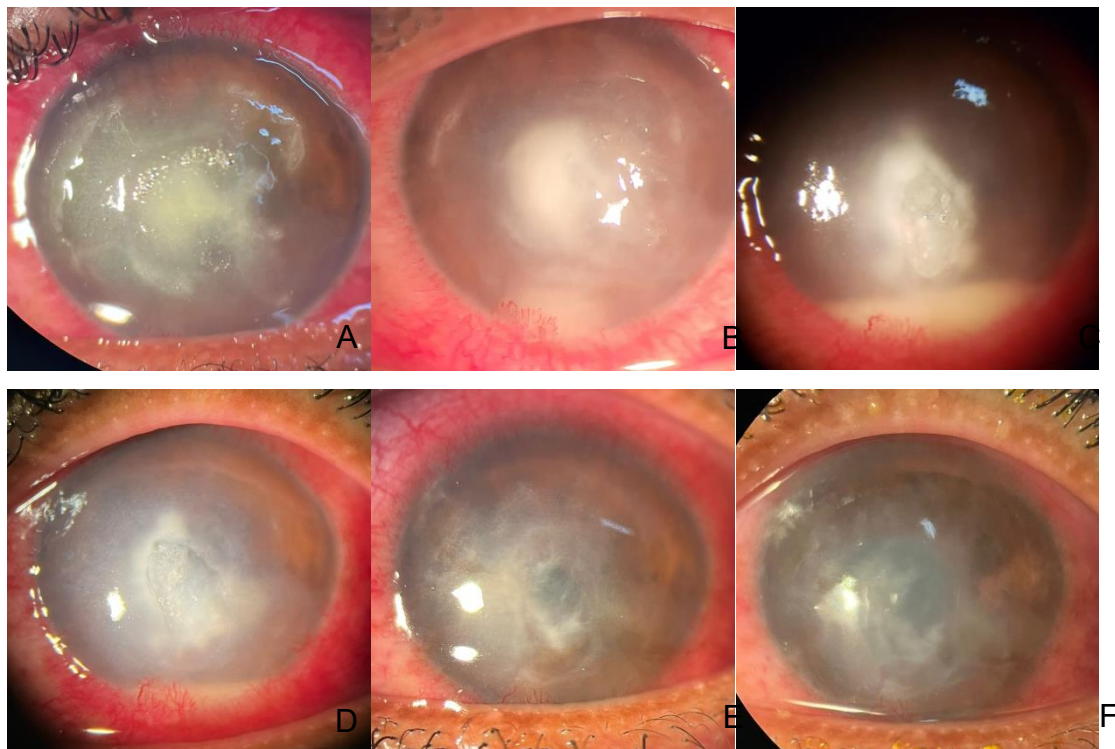


Figura 3 - A- ceratite por *Fusarium* sp.; B- Transplante de córnea terapêutico; C- 30 dias após transplante.



Figura 4 – A e B - Exame de microscopia direta; C- cultura de *Paecilomyces sp.*

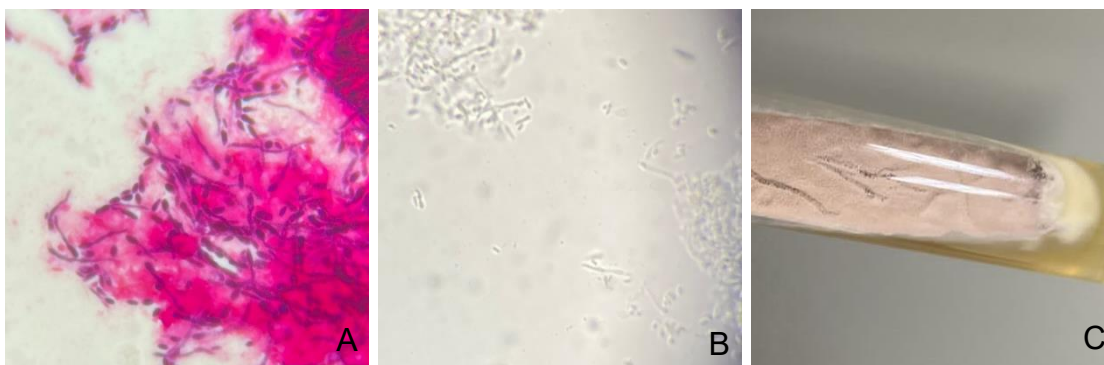
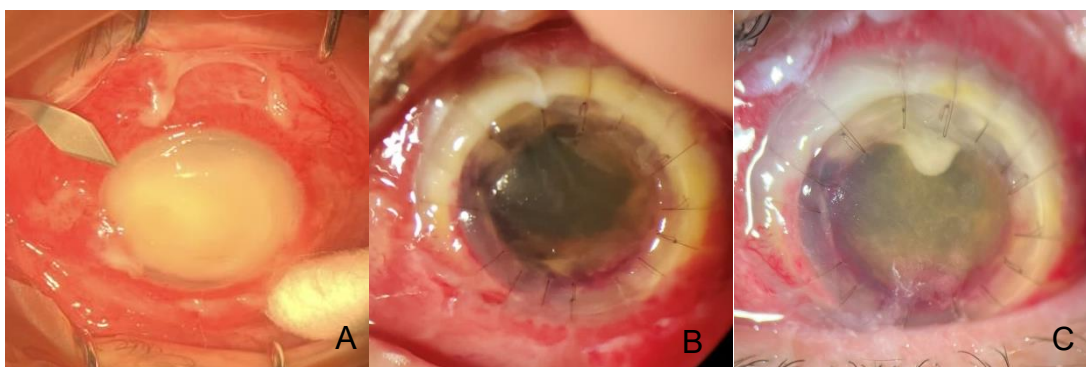


Figura 5 - **A-** Ceratite por *Fusarium sp.*, **B-** Pós operatório imediato de transplante de córnea terapêutico , **C-** recidiva de ceratite fúngica no enxerto



11- REFERÊNCIAS

1. Krachmer JH. *Cornea*. Nueva York (Estados Unidos): Mosby Elsevier; 2011.
2. Oliveira PRd, Paulo UdS, Resende SM, Goiás HdFBdOd, Oliveira FCd, Goiás HdFBdOd, et al. Ceratite fúngica. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2001;64:75-9. doi: 10.1590/S0004-27492001000100015.
3. AK L, PA T, M H, J K, E A, M J, et al. Aetiology of suppurative corneal ulcers in Ghana and south India, and epidemiology of fungal keratitis. *The British journal of ophthalmology*. 2002;86(11). doi: 10.1136/bjo.86.11.1211. PubMed PMID: 12386069.
4. Leber T-H. Keratomyces aspergillina als Ursache von Hypopyonkeratitis. 1879. doi: 10.1007/bf01960583.
5. L B, AK L, M G, MJ B, DW D. The global incidence and diagnosis of fungal keratitis. *The Lancet Infectious diseases*. 2021;21(3). doi: 10.1016/S1473-3099(20)30448-5. PubMed PMID: 33645500.
6. GK V, P G, U G, TJ N, RK J, R B, et al. Evaluation of agent and host factors in progression of mycotic keratitis: A histologic and microbiologic study of 167 corneal buttons. *Ophthalmology*. 2002;109(8). doi: 10.1016/s0161-6420(02)01088-6. PubMed PMID: 12153808.
7. MJ B, J P, E O, I A, JJ O, F O, et al. Microbial keratitis in East Africa: why are the outcomes so poor? *Ophthalmic epidemiology*. 2011;18(4). doi: 10.3109/09286586.2011.595041. PubMed PMID: 21780874.
8. NV P, T K, R R, S P, M S, M D, et al. Effect of Oral Voriconazole on Fungal Keratitis in the Mycotic Ulcer Treatment Trial II (MUTT II): A Randomized Clinical Trial. *JAMA ophthalmology*. 2016;134(12). doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.4096. PubMed PMID: 27787540.
9. PK M, N S, R N, V J, S D, RB V. Recent advances in diagnosis and management of Mycotic Keratitis. *Indian journal of ophthalmology*. 2016;64(5). doi: 10.4103/0301-4738.185592. PubMed PMID: 27380973.
10. PA T, AK L, M M. Characteristic clinical features as an aid to the diagnosis of suppurative keratitis caused by filamentous fungi. *The British journal of ophthalmology*. 2005;89(12). doi: 10.1136/bjo.2005.076315. PubMed PMID: 16299128.
11. VN P, L P, S M. Fungal keratitis: The Aravind experience. *Indian journal of ophthalmology*. 2017;65(10). doi: 10.4103/ijo.IJO_821_17. PubMed PMID: 29044053.
12. M M. Fungal keratitis. *International ophthalmology clinics*. 1998;38(4). doi: 10.1097/00004397-199803840-00011. PubMed PMID: 10081728.
13. MM I, R V, FM I, LS F, EM F, LM P, et al. Epidemiologic aspects and clinical outcome of fungal keratitis in southeastern Brazil. *European journal of ophthalmology*. 2009;19(3). doi: 10.1177/112067210901900305. PubMed PMID: 19396778.
14. R S, S D. Mycological profile of infectious Keratitis from Delhi. *The Indian journal of medical research*. 2006;123(2). PubMed PMID: 16575115.
15. Y A, B A, P K. Fungal keratitis: study of increasing trend and common determinants. *Nepal journal of epidemiology*. 2017;7(2). doi: 10.3126/nje.v7i2.17975. PubMed PMID: 29181230.
16. MJ B, R R, R M, S P, C S, M S. Microbial keratitis in South India: influence of risk factors, climate, and geographical variation. *Ophthalmic epidemiology*. 2007;14(2). doi: 10.1080/09286580601001347. PubMed PMID: 17464852.
17. G S, NH A, N N, R T, N S, T A, et al. Spectrum of mycotic keratitis in north India: Sixteen years study from a tertiary care ophthalmic centre. *Journal of infection and public health*. 2019;12(3). doi: 10.1016/j.jiph.2018.12.005. PubMed PMID: 30600158.
18. Dalfré JT, Vellano UJdR, Rodrigues JPB, Vellano UJdR, Donato BG, Vellano UJdR, et al. Microbiota fúngica da conjuntiva, da cana-de-açúcar e de anemófilos da região canavieira de Monte Belo - Minas Gerais. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2007;70:445-9. doi: 10.1590/S0004-27492007000300011.
19. N A, K T. Fungal flora of the conjunctival sac. *American journal of ophthalmology*. 1982;94(1). doi: 10.1016/0002-9394(82)90193-3. PubMed PMID: 7091285.

20. J W, AM G, R W, AM D, OA Y. Fungal flora of the conjunctival sac in health and disease. Influence of topical and systemic steroids. *The British journal of ophthalmology*. 1968;52(2). doi: 10.1136/bjo.52.2.127. PubMed PMID: 5642661.
21. Salera CM, Gerais UFdM, Tanure MAG, Gerais UFdM, Lima WTM, Gerais UFdM, et al. Perfil das ceratites fúngicas no Hospital São Geraldo Belo Horizonte - MG. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2002;65:9-13. doi: 10.1590/S0004-27492002000100003.
22. JJ H, MJ B, A L. Mycotic Keratitis-A Global Threat from the Filamentous Fungi. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*. 2021;7(4). doi: 10.3390/jof7040273. PubMed PMID: 33916767.
23. CC L, P L, M S, NV P, SD M, NR A, et al. Seasonal trends of microbial keratitis in South India. *Cornea*. 2012;31(10). doi: 10.1097/ICO.0b013e31825694d3. PubMed PMID: 22868629.
24. FI M, FE H, MC Y, AL H-L, Dd F, EH S. [Distribution of infectious keratitis in a tertiary hospital in Brazil]. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2013;76(6). doi: 10.1590/s0004-27492013000600011. PubMed PMID: 24510086.
25. MM I, R dA, AS L, GD VdC, FM I, LT M, et al. A new method to predict the epidemiology of fungal keratitis by monitoring the sales distribution of antifungal eye drops in Brazil. *PloS one*. 2012;7(3). doi: 10.1371/journal.pone.0033775. PubMed PMID: 22457787.
26. R T, A S, OP M, A C, V T, AK G. Mycotic keratitis in India: a five-year retrospective study. *Journal of infection in developing countries*. 2010;4(3). doi: 10.3855/jidc.309. PubMed PMID: 20351459.
27. RH R, D M, EC A. The changing spectrum of fungal keratitis in south Florida. *Ophthalmology*. 1994;101(6). doi: 10.1016/s0161-6420(94)31225-5. PubMed PMID: 8008340.
28. S D, R K, S S. Epidemiological features and laboratory results of bacterial and fungal keratitis: a five-year study at a rural tertiary-care hospital in western Maharashtra, India. *Singapore medical journal*. 2012;53(4). PubMed PMID: 22511050.
29. HS O, SSM F, D M, JKG D, SJ T, MJ B. Altered Patterns of Fungal Keratitis at a London Ophthalmic Referral Hospital: An Eight-Year Retrospective Observational Study. *American journal of ophthalmology*. 2016;168. doi: 10.1016/j.ajo.2016.05.021. PubMed PMID: 27287820.
30. PA T, J K. Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2013;19(3). doi: 10.1111/1469-0691.12126. PubMed PMID: 23398543.
31. J M. Fungal keratitis as an indicator of HIV infection in Africa. *Tropical doctor*. 1999;29(3). doi: 10.1177/004947559902900303. PubMed PMID: 10448232.
32. PA T. Mycotic keratitis--an underestimated mycosis. *Journal of medical and veterinary mycology : bi-monthly publication of the International Society for Human and Animal Mycology*. 1994;32(4). doi: 10.1080/02681219480000321. PubMed PMID: 7983569.
33. MA T, EJ C, S S, CJ R, PR L. Spectrum of fungal keratitis at Wills Eye Hospital, Philadelphia, Pennsylvania. *Cornea*. 2000;19(3). doi: 10.1097/00003226-200005000-00010. PubMed PMID: 10832689.
34. DC C, GB G, K OD, KA W, J N-W, CY R, et al. Multistate outbreak of *Fusarium* keratitis associated with use of a contact lens solution. *JAMA*. 2006;296(8). doi: 10.1001/jama.296.8.953. PubMed PMID: 16926355.
35. AC A-d-C, H I-R, M M, D Y, M T-S, H M, et al. [Fungal keratitis in the State of Paraná-Brazil: clinical, epidemiological and diagnostic findings]. *Revista iberoamericana de micologia*. 2001;18(2). PubMed PMID: 15487911.
36. CS F, MO M, MSK S, AZ A, AWCA V, MAG T, et al. Trends in the epidemiological and microbiological profiles of infectious keratitis in southeastern Brazil. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2022. doi: 10.5935/0004-2749.20230050. PubMed PMID: 35319661.
37. Furlanetto RL, Andreo EGV, Finotti LGA, Arcieri ES, Ferreira MA, Rocha FJ. Epidemiology and Etiologic Diagnosis of Infectious Keratitis in Uberlândia, Brazil: <https://doi.org/10.1177/112067211002000312>. 2018. doi: 10.1177_112067211002000312.

38. J M, P L, NV P, M S, M D, SS DS, et al. Acanthamoeba, fungal, and bacterial keratitis: a comparison of risk factors and clinical features. *American journal of ophthalmology*. 2014;157(1). doi: 10.1016/j.ajo.2013.08.032. PubMed PMID: 24200232.
39. LJ X, XS S, J Z, SY S, LX X. Hypopyon in patients with fungal keratitis. *Chinese medical journal*. 2012;125(3). PubMed PMID: 22490405.
40. ST B, DA K, BJ M, TH P. Macroscopic pigmentation in a dematiaceous fungal keratitis. *Cornea*. 1991;10(3). doi: 10.1097/00003226-199105000-00014. PubMed PMID: 2055034.
41. SI AS, SA S, P R, NA K, SA A, AA S. Visual outcome in patients of keratomycosis, at a tertiary care centre in Larkana, Pakistan. *JPM The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2017;67(7). PubMed PMID: 28770882.
42. PA T. Fungal infections of the cornea. *Eye (London, England)*. 2003;17(8). doi: 10.1038/sj.eye.6700557. PubMed PMID: 14631389.
43. D S, B K. Suppurative keratitis and fungal keratitis. *Transactions of the Ophthalmological Society of New Zealand*. 1973;25. PubMed PMID: 4586700.
44. C D, TC P, TM L, NV P, L P, MR D, et al. The clinical differentiation of bacterial and fungal keratitis: a photographic survey. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2012;53(4). doi: 10.1167/iovs.11-8478. PubMed PMID: 22395880.
45. MJ B, R R, R M, S M, C S, M S. Microbiological diagnosis of infective keratitis: comparative evaluation of direct microscopy and culture results. *The British journal of ophthalmology*. 2006;90(10). doi: 10.1136/bjo.2006.096230. PubMed PMID: 16837544.
46. TJ L, RK F. Spectrum of microbial keratitis in South Florida. *American journal of ophthalmology*. 1980;90(1). doi: 10.1016/s0002-9394(14)75075-5. PubMed PMID: 7395957.
47. DB J, L W, R S, G R. Early diagnosis of mycotic keratitis. *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom*. 1970;89. PubMed PMID: 5276700.
48. U G, P G, M F, S S, S A, GN R. The epidemiological features and laboratory results of fungal keratitis: a 10-year review at a referral eye care center in South India. *Cornea*. 2002;21(6). doi: 10.1097/00003226-200208000-00004. PubMed PMID: 12131029.
49. S M, A M, K A, SA T, M S, S R, et al. Fungal keratitis: An overview of clinical and laboratory aspects. *Mycoses*. 2018;61(12). doi: 10.1111/myc.12822. PubMed PMID: 29992633.
50. M S, CA G, C G, V C, JM M, B A, et al. Epidemiology and aetiological diagnosis of corneal ulceration in Madurai, south India. *The British journal of ophthalmology*. 1997;81(11). doi: 10.1136/bjo.81.11.965. PubMed PMID: 9505820.
51. S D, S S, S K, SK S, B S, A M. Is inclusion of Sabouraud dextrose agar essential for the laboratory diagnosis of fungal keratitis? *Indian journal of ophthalmology*. 2010;58(4). doi: 10.4103/0301-4738.64122. PubMed PMID: 20534916.
52. K K, H F, T I, Y A, S K, C S. Safety of retrocorneal plaque aspiration for managing fungal keratitis. *Japanese journal of ophthalmology*. 2020;64(2). doi: 10.1007/s10384-020-00718-3. PubMed PMID: 31993800.
53. Mellado F, Chile Ud, Rojas T, Chile Ud, Cumsille C, Chile Ud. Queratitis fúngica: revisión actual sobre diagnóstico y tratamiento. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2013;76:52-6. doi: 10.1590/S0004-27492013000100016.
54. M S, A Z, I R, M G, R K, J P-D. Fusarium Keratitis-Review of Current Treatment Possibilities. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(23). doi: 10.3390/jcm10235468. PubMed PMID: 34884170.
55. DM OD, WS H, RD R, JA C. Corneal penetration of topical amphotericin B and natamycin. *Current eye research*. 1986;5(11). doi: 10.3109/02713688609029240. PubMed PMID: 3490954.
56. Müller GG, Campinas UEd, Kara-José N, Campinas UEd, Castro RSd, Campinas UEd. Antifungals in eye infections: drugs and routes of administration. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 2013;72:132-41. doi: 10.1590/S0034-72802013000200014.
57. Z A, D M, A G. Current Thoughts in Fungal Keratitis: Diagnosis and Treatment. *Current fungal infection reports*. 2013;7(3). doi: 10.1007/s12281-013-0150-110.1007/s12281-013-0150-1. PubMed PMID: 24040467.

58. SM H, WF M, TK L, WE S, JR G. Voriconazole in the treatment of fungal eye infections: a review of current literature. *The British journal of ophthalmology*. 2008;92(7). doi: 10.1136/bjo.2007.136515. PubMed PMID: 18577634.
59. NV P, T K, J M, R R, L P, M S, et al. The mycotic ulcer treatment trial: a randomized trial comparing natamycin vs voriconazole. *JAMA ophthalmology*. 2013;131(4). doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.1497. PubMed PMID: 23710492.
60. P S, D S, R N, PK M, M F, R G, et al. Pharmacologic therapy of mycotic keratitis. *Survey of ophthalmology*. 2019;64(3). doi: 10.1016/j.survophthal.2019.02.007. PubMed PMID: 30797882.
61. F O, GF Y, T K, Z C, UU I, SS E, et al. Efficacy of topical caspofungin in experimental fusarium keratitis. *Cornea*. 2007;26(6). doi: 10.1097/ICO.0b013e3180553b9d. PubMed PMID: 17592325.
62. A P, S M. Echinocandins in Ocular Therapeutics. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2017;33(5). doi: 10.1089/jop.2016.0186. PubMed PMID: 28437176.
63. Y M, M D, E G, H F, K T. Successful topical application of a new antifungal agent, micafungin, in the treatment of refractory fungal corneal ulcers: report of three cases and literature review. *Cornea*. 2005;24(6). doi: 10.1097/01.ico.0000154390.28254.54. PubMed PMID: 16015098.
64. CS F. Miconazole therapy for keratomycosis. *American journal of ophthalmology*. 1981;91(5). doi: 10.1016/0002-9394(81)90063-5. PubMed PMID: 6263095.
65. N S, P S, PK M, D S, G S, P B, et al. Management Algorithm for Fungal Keratitis: The TST (Topical, Systemic, and Targeted Therapy) Protocol. *Cornea*. 2019;38(2). doi: 10.1097/ICO.0000000000001781. PubMed PMID: 30334872.
66. NV F, JR E. Medical interventions for fungal keratitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(4). doi: 10.1002/14651858.CD004241.pub4. PubMed PMID: 25855311.
67. SK R, HN M, G R, P P. Fluconazole in filamentous fungal keratitis. *Cornea*. 1997;16(6). PubMed PMID: 9395885.
68. R F, AL P. Miconazole and ketoconazole as a satisfactory first-line treatment for keratomycosis. *American journal of ophthalmology*. 1986;101(5). doi: 10.1016/0002-9394(86)90953-0. PubMed PMID: 3706466.
69. PA T, CM K, DJ A, J R. Oral ketoconazole in Keratomycosis. *Indian journal of ophthalmology*. 1987;35(4). PubMed PMID: 3506929.
70. PA T, DJ A, CM K, J R. Oral itraconazole therapy for mycotic keratitis. *Mycoses*. 1988;31(5). doi: 10.1111/j.1439-0507.1988.tb03986.x. PubMed PMID: 2843767.
71. Y I. Oral ketoconazole therapy for keratomycosis. *American journal of ophthalmology*. 1983;95(3). doi: 10.1016/s0002-9394(14)78302-3. PubMed PMID: 6299103.
72. S P, A G, J R, N G, A C. Voriconazole for fungal corneal ulcers. *Ophthalmology*. 2012;119(5). doi: 10.1016/j.ophtha.2011.11.034. PubMed PMID: 22551602.
73. Raj N, Vanathi M, Ahmed NH, Gupta N, Lomi N, Tandon R. Recent Perspectives in the Management of Fungal Keratitis. *Journal of Fungi*. 2021;7(11):907. doi: 10.3390/jof7110907.
74. NV P, T K, R R, S P, R S, M S, et al. Adjunctive Oral Voriconazole Treatment of Fusarium Keratitis: A Secondary Analysis From the Mycotic Ulcer Treatment Trial II. *JAMA ophthalmology*. 2017;135(6). doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0616. PubMed PMID: 28426856.
75. A A, T L, J R-N. Update on the Management of Infectious Keratitis. *Ophthalmology*. 2017;124(11). doi: 10.1016/j.ophtha.2017.05.012. PubMed PMID: 28942073.
76. N S, D S, PK M, R S, T A, AD U, et al. Comparison of Oral Voriconazole Versus Oral Ketoconazole as an Adjunct to Topical Natamycin in Severe Fungal Keratitis: A Randomized Controlled Trial. *Cornea*. 2017;36(12). doi: 10.1097/ICO.0000000000001365. PubMed PMID: 28902012.
77. R R, P B, V V, S M, A R, S S, et al. Topical 5% Natamycin With Oral Ketoconazole in Filamentous Fungal Keratitis: A Randomized Controlled Trial. *Asia-Pacific journal of ophthalmology (Philadelphia, Pa)*. 2015;4(3). doi: 10.1097/APO.0000000000000035. PubMed PMID: 26065500.

78. H S, F D, N S, A K. The effects of intrastromal voriconazole injection and topical voriconazole in the treatment of recalcitrant *Fusarium* keratitis. *Cornea*. 2011;30(8). doi: 10.1097/ICO.0b013e3182100993. PubMed PMID: 21448063.
79. G P, N S, M G, JS T, RB V. Evaluation of intrastromal injection of voriconazole as a therapeutic adjunctive for the management of deep recalcitrant fungal keratitis. *American journal of ophthalmology*. 2008;146(1). doi: 10.1016/j.ajo.2008.02.023. PubMed PMID: 18436173.
80. S N, T K, S R, PP S, A A, J P, et al. Mycotic Antimicrobial Localized Injection: A Randomized Clinical Trial Evaluating Intrastromal Injection of Voriconazole. *Ophthalmology*. 2019;126(8). doi: 10.1016/j.ophtha.2019.03.020. PubMed PMID: 30904540.
81. N S, P A, R S, JS T, T V, RB V. Evaluation of intrastromal voriconazole injection in recalcitrant deep fungal keratitis: case series. *The British journal of ophthalmology*. 2011;95(12). doi: 10.1136/bjo.2010.192815. PubMed PMID: 21454381.
82. E G-V, CD S. Intracorneal injection of amphotericin B for recurrent fungal keratitis and endophthalmitis. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2005;123(12). doi: 10.1001/archophth.123.12.1721. PubMed PMID: 16344445.
83. J H, J Z, Y L, X H, W Z, J Y, et al. A Combination of Intrastromal and Intracameral Injections of Amphotericin B in the Treatment of Severe Fungal Keratitis. *Journal of ophthalmology*. 2016;2016. doi: 10.1155/2016/3436415. PubMed PMID: 27721986.
84. S Y, M T, A M. Efficacy of intracameral amphotericin B injection in the management of refractory keratomycosis and endophthalmitis. *Cornea*. 2007;26(4). doi: 10.1097/ICO.0b013e318030767e. PubMed PMID: 17457185.
85. Y S, Y Y, CG P, YH T, Q Z, JL Y, et al. Therapeutic efficacy of intracameral amphotericin B injection for 60 patients with keratomycosis. *International journal of ophthalmology*. 2010;3(3). doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2010.03.18. PubMed PMID: 22553567.
86. P G, A R, S R. Update on fungal keratitis. *Current opinion in ophthalmology*. 2016;27(4). doi: 10.1097/ICU.0000000000000272. PubMed PMID: 27093101.
87. N R, M V, NH A, N G, N L, R T. Recent Perspectives in the Management of Fungal Keratitis. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*. 2021;7(11). doi: 10.3390/jof7110907. PubMed PMID: 34829196.
88. MM K, MS E-S, AA S. Argon laser photocoagulation versus intrastromal voriconazole injection in treatment of mycotic keratitis. *International journal of ophthalmology*. 2016;9(2). doi: 10.18240/ijo.2016.02.07. PubMed PMID: 26949639.
89. AY M, R B, AE L. Cure Rate of Fungal Keratitis With Antibacterial Therapy. *Cornea*. 2017;36(5). doi: 10.1097/ICO.0000000000001170. PubMed PMID: 28306602.
90. AY M. Fungal keratitis responsive to moxifloxacin monotherapy. *Cornea*. 2012;31(10). doi: 10.1097/ICO.0b013e31823f766c. PubMed PMID: 22673848.
91. S D, P L, S H, AW F, V C, R V, et al. Activity of antibiotics against *Fusarium* and *Aspergillus*. *The British journal of ophthalmology*. 2009;93(1). doi: 10.1136/bjo.2008.142364. PubMed PMID: 18952649.
92. B Z, P W, LJ X, XY L, H Z, GG L. Amniotic membrane covering promotes healing of cornea epithelium and improves visual acuity after debridement for fungal keratitis. *International journal of ophthalmology*. 2014;7(5). doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2014.05.08. PubMed PMID: 25349793.
93. O BS, S E, M P, M A, S HP, A Y. Therapeutic Corneal Transplant for Fungal Keratitis Refractory to Medical Therapy. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2015;13(4). doi: 10.6002/ect.2014.0108. PubMed PMID: 25247377.
94. J M, R D, A M, G J, J J, S C, et al. Outcomes of therapeutic penetrating keratoplasty in 198 eyes with fungal keratitis. *Indian journal of ophthalmology*. 2019;67(10). doi: 10.4103/ijo.IJO_1952_18. PubMed PMID: 31546488.
95. L X, H Z, W S. Penetrating keratoplasty for corneal perforations in fungal keratitis. *Cornea*. 2007;26(2). doi: 10.1097/01.ico.0000248381.24519.0d. PubMed PMID: 17251805.
96. L X, X D, W S. Treatment of fungal keratitis by penetrating keratoplasty. *The British journal of ophthalmology*. 2001;85(9). doi: 10.1136/bjo.85.9.1070. PubMed PMID: 11520759.

97. HY H, B E, EJ S, R P, C H, SL E. Laboratory Results, Epidemiologic Features, and Outcome Analyses of Microbial Keratitis: A 15-Year Review From St. Louis. *American journal of ophthalmology*. 2019;198. doi: 10.1016/j.ajo.2018.09.032. PubMed PMID: 30308206.
98. JT H. Proper method for calculating average visual acuity. *Journal of refractive surgery (Thorofare, NJ : 1995)*. 1997;13(4). doi: 10.3928/1081-597X-19970701-16. PubMed PMID: 9268940.
99. C L, N F, B J, K S-B, M B. Resolving the clinical acuity categories "hand motion" and "counting fingers" using the Freiburg Visual Acuity Test (FrACT). *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2009;247(1). doi: 10.1007/s00417-008-0926-0. PubMed PMID: 18766368.
100. Johnson.Richard A. *BGK. Statistics: Principles and Methods*. New York1986.
101. Jr DH, Lemeshow S, Sturdivant R. *Applied logistic regression*2013.
102. HAIR JF, Black WC. *Análise multivariada de dados /: Bookman,;* 2009.
103. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. *Journal of Fungi*. 2017;3(4):57. doi: 10.3390/jof3040057.
104. N T, O P, S A, W C. Etiology and clinical outcomes of microbial keratitis at a tertiary eye-care center in northern Thailand. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet*. 2012;95 Suppl 4. PubMed PMID: 22696846.
105. U J, I B, K C. Fungal keratitis: changing pathogens and risk factors. *Cornea*. 2009;28(6). doi: 10.1097/ICO.0b013e318191695b. PubMed PMID: 19512908.
106. A C, K S. Spectrum of fungal keratitis in North India. *Cornea*. 2005;24(1). doi: 10.1097/01.ico.0000126435.25751.20. PubMed PMID: 15604861.
107. LA P, RA F, SJFE S. Correlation between pathogenic species and clinical findings, disease severity, and visual outcome in patients with fungal keratitis. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2019;82(1). doi: 10.5935/0004-2749.20190001. PubMed PMID: 30403261.
108. DJ D, NM L, RC C, RL L. Fungal keratitis at the University of Minnesota: 1971-1981. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1982;80. PubMed PMID: 7182962.
109. JT D, JP R, BG D, A GN, JL dC, DI dAO, et al. [Fungic microbiota of normal conjunctiva, sugarcane and anemophilous fungi of the region of Monte Belo - Minas Gerais]. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2007;70(3). doi: 10.1590/s0004-27492007000300011. PubMed PMID: 17768551.
110. Andrade AJMd, Paulo UFdS, Vieira LA, Paulo UFdS, Höfling-Lima AL, Paulo UFdS, et al. Laboratorial analyses of fungal keratitis in a University Service. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2000;63:59-63. doi: 10.1590/S0004-27492000000100012.
111. T K, A B. Fungal keratitis in patients with corneal ulcer attending Minilik II Memorial Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC ophthalmology*. 2016;16(1). doi: 10.1186/s12886-016-0330-1. PubMed PMID: 27576913.
112. MM I, R V, FM I, P MW, RT C, RS C, et al. Epidemiology and medical prediction of microbial keratitis in southeast Brazil. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2011;74(1). doi: 10.1590/s0004-27492011000100002. PubMed PMID: 21670899.
113. SL W, M C-A, L K, P K, D M, MM L. The clinical and microbiological features and outcomes of fungal keratitis over 9 years in Sydney, Australia. *Mycoses*. 2020;63(1). doi: 10.1111/myc.13009. PubMed PMID: 31556179.
114. IJ vdM, J vR, CP N, H VC, AJ G, L R. Age-related risk factors, culture outcomes, and prognosis in patients admitted with infectious keratitis to two Dutch tertiary referral centers. *Cornea*. 2008;27(5). doi: 10.1097/ICO.0b013e318165b200. PubMed PMID: 18520502.
115. NV P, T K, J M, M S, CE O, CM T-K, et al. Predictors of outcome in fungal keratitis. *Eye (London, England)*. 2012;26(9). doi: 10.1038/eye.2012.99. PubMed PMID: 22744392.
116. NV P, T K, R R, S P, R S, M S, et al. Predictors of Corneal Perforation or Need for Therapeutic Keratoplasty in Severe Fungal Keratitis: A Secondary Analysis of the Mycotic Ulcer Treatment Trial II. *JAMA ophthalmology*. 2017;135(9). doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.2914. PubMed PMID: 28817744.

117. Höfling-Lima AL, Paulo UFdS, Forseto A, Paulo UFdS, Duprat JP, Paulo UFdS, et al. Laboratory study of the mycotic infectious eye diseases and factors associated with keratitis. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2005;68:21-7. doi: 10.1590/S0004-27492005000100005.
118. GG M, N K-J, RS C. [Epidemiological profile of keratomycosis at the HC-UNICAMP]. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2012;75(4). doi: 10.1590/s0004-27492012000400005. PubMed PMID: 23258654.
119. DB J, R S, G R. Mycotic keratitis in South Florida: a review of thirty-nine cases. *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom*. 1970;89. PubMed PMID: 5276698.
120. S Q, GQ Z, J L, X W, LT H, ZD D, et al. Natamycin in the treatment of fungal keratitis: a systematic review and Meta-analysis. *International journal of ophthalmology*. 2015;8(3). doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.03.29. PubMed PMID: 26086015.
121. Bezerra FM, Paulo UFdS, <http://orcid.org/0000-0002-4655-2594>, Höfling-Lima AL, Paulo UFdS, <http://orcid.org/0000-0003-0338-3951>, et al. Fungal keratitis management in a referral cornea center in Brazil. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 2020;79:315-9. doi: 10.5935/0034-7280.20200067.
122. KE N, A W, K N, E W. A single-centre retrospective observational study of fungal keratitis in Poland with a review of findings in Europe. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*. 2020;27(3). doi: 10.26444/aaem/109414. PubMed PMID: 32955212.
123. Ximenes KF, Fortaleza HGd, Vasconcelos KFX, Fortaleza HGd, Monte FQ, Fortaleza HGd. Epidemiologia de ceratites fúngicas tratadas com ceratoplastia penetrante através de achados histopatológicos. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 2016;75:195-204. doi: 10.5935/0034-7280.20160041.
124. N S, M J, SV S, P M, T A, G S, et al. Outcomes of therapeutic penetrating keratoplasty from a tertiary eye care centre in northern India. *Cornea*. 2014;33(2). doi: 10.1097/ICO.0000000000000025. PubMed PMID: 24322798.
125. G W, S S, K K, A H, M R, OA C, et al. Fusarium Keratitis in Germany. *Journal of clinical microbiology*. 2017;55(10). doi: 10.1128/JCM.00649-17. PubMed PMID: 28747368.
126. P L, NV P, A K, K M, M S. Risk factors for treatment outcome in fungal keratitis. *Ophthalmology*. 2006;113(4). doi: 10.1016/j.optha.2005.10.063. PubMed PMID: 16581414.

12- ANEXOS

12.1- 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-UFGM

Pesquisador: Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 01915218.8.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFGM

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 UFGM. 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 (endoftalmite, 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-UFGM, 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 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

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



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 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

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



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 estereis 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 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

**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 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

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

13- APÊNDICE

13.1- Apêndice A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E MICROBIOLÓGICO 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 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

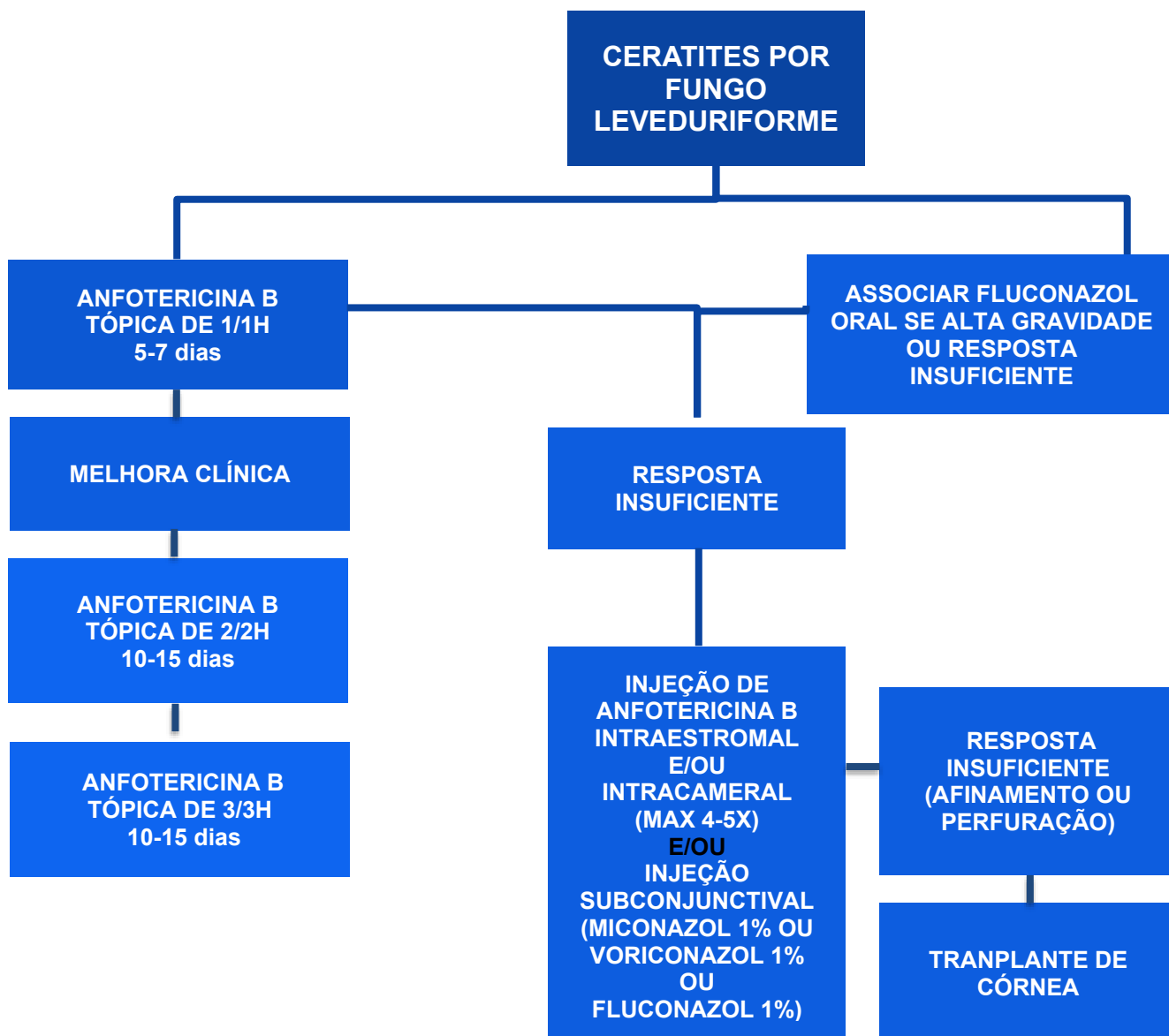
Assinatura da paciente ou responsável

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

13.2- Apêndice B

Fluxogramas de tratamento de ceratite fúngica no Hospital São Geraldo 2022



Consideramos alta gravidade: se diâmetro do infiltrado estromal > 5mm medido em sua maior extensão, profundidade > 2/3 do estroma, acometimento de limbo ou esclera, bilaterais, associadas à endoftalmite.

