

SOCIEDADE BRASILEIRA DE LENTE DE CONTATO E CÓRNEA (SOBLEC)

Ceratite fúngica

*Fungalkeratitis*Paulo Ricardo de Oliveira ⁽¹⁾, Silvia Martins Resende ⁽²⁾, Flávia Chaves de Oliveira ⁽³⁾, Adriana Chaves de Oliveira ⁽³⁾

INTRODUÇÃO

A ceratite fúngica é um problema oftalmológico importante em várias partes do mundo. Muitos casos podem progredir para infecção fulminante e alguns pacientes tornam-se cegos a despeito do tratamento agressivo. A sua prevalência é maior nas regiões de clima quente ¹ e geralmente está associada com traumatismo, doença corneana pré-existente, uso de esteróides e antibióticos ou de lentes de contato². Apesar do progresso no diagnóstico e tratamento, a ceratite fúngica continua sendo um desafio para os oftalmologistas.

Os fungos nutrem-se de matéria orgânica morta (saprofíticos) e viva (parasitários) e suas células possuem vida independente não se reunindo para formar tecidos verdadeiros ³. Quanto ao seu aspecto em cultivo, são classificados em filamentosos e leveduriformes, mas alguns deles podem apresentar dimorfismo em cultura.

Os fungos filamentosos são microorganismos multicelulares que produzem hifas septadas ou não septadas. Os fungos septados filamentosos podem ser pigmentados ou dematiáceos e não pigmentados ou hialinos ³. Fungos com hifas não septadas pertencem ao grupo dos Zigomicetos e incluem *Mucor spp*, *Rhizopus spp* e *Absidia spp*, entre outros. Os principais fungos filamentosos pigmentados são: *Curvularia spp*, *Alternaria spp*, *Dreschlera spp*, *Cladosporium spp*, e *Phialophora spp*. Entre os não-pigmentados destacam-se *Fusarium spp*, *Aspergillus spp*, *Acremonium spp*, e *Penicillium spp*. As colônias filamentosas podem ser algodonosas, aveludadas ou pulverulentas; ao conjunto de hifas dá-se o nome de micélio. A maioria dos casos de ceratite fúngica, em todo o mundo, é causada por fungos filamentosos septados não pigmentados.

Os fungos leveduriformes são microorganismos unicelulares e apresentam-se como células esféricas ou ovais, cres-

cem por brotamento e o aspecto morfológico e características fisiológicas são os elementos mais importantes na sua identificação. A *Candida spp*, é o principal representante deste grupo.

Os principais dimórficos são *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitides*, *Paracoccidioides brasiliensis* e *Sporothrix schenckii* ³. Estes fungos formam micélios quando crescem a 25° C e leveduras quando crescem a 37° C ¹.

EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA

Fungos são microorganismos largamente encontrados na natureza. Seus esporos produzidos em grande número estão amplamente disseminados e são muito resistentes, tendo grande capacidade de germinar e subexistir em muitos substratos orgânicos ⁴.

O ambiente domiciliar tem sido pesquisado quanto à presença de fungos e um estudo em Oklahoma ⁵ identificou 44 gêneros, sendo os tipos predominantes *Alternaria*, *Hormodendrum*, *Pullularia*, *Penicillium* e *Epicoccum*. Outros estudos têm confirmado a capacidade de fungos filamentosos sobreviverem na natureza a despeito de temperaturas intensamente baixas ⁶.

A grande variedade de fungos presentes no meio ambiente e a sua ocasional recuperação de córneas humanas tem causado alguma confusão na literatura científica. Tem sido difícil para oftalmologistas, atuando individualmente, acumular uma grande experiência em ceratite fúngica, considerando sua ocorrência relativamente pouco comum nas regiões temperadas do mundo ⁴. Entretanto, oftalmologistas trabalhando em países tropicais têm começado a relatar suas experiências, envolvendo um número considerável de casos, aumentando o conhecimento geral sobre o assunto.

Fungos têm sido isolados no saco conjuntival em olhos sadios em frequências que variam de 0 a 28% ^{4, 7}, mostrando grande variação conforme a área geográfica considerada.

Os organismos mais comumente encontrados na conjuntiva incluem *Aspergillus*, *Candida*, *Rhodotorula*, *Penicillium*, *Acremonium*, *Cladosporium*, *Fusarium* e *Alternaria* ⁸⁻⁹.

⁽¹⁾ Pós-graduando, doutorado, da Clínica Oftalmológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Oftalmologista do Hospital de Olhos de Goiás.

⁽²⁾ Residente do 2º ano de Oftalmologia, do Hospital da Fundação Banco de Olhos de Goiás.

⁽³⁾ Acadêmica – Faculdade de Medicina de Valença – Rio de Janeiro.

O espectro de organismos culturados de olhos doentes não difere marcadamente daqueles de olhos sadios.

A ceratite fúngica é encontrada principalmente na população rural, onde trabalhadores estão expostos a traumatismo corneano com matéria orgânica contendo fungos.

Vários tipos de fungos causam ceratite, havendo influência de diferentes fatores como condições climáticas, hábitos e costumes da população. O *Fusarium solani* é o principal agente causador de ceratite fúngica em regiões de clima quente, enquanto em clima frio, predominam as leveduras, sendo a *Candida albicans* a mais freqüente³. Em nosso meio, o *Fusarium spp*, participa em mais da metade dos casos, sendo quase cinco vezes mais freqüente do que a *Candida spp*, o segundo agente mais comum³. A *Candida spp*, o *Aspergillus spp*, e o *Fusarium spp* são os principais agentes etiológicos de úlcera corneana³.

PATOGÊNESE

Os fungos normalmente não penetram na córnea íntegra e apesar da presença de muitos saprófitas compondo a microbiota conjuntival normal, existe a necessidade da ruptura do epitélio corneano para que ocorra a penetração dos mesmos.

A virulência do fungo é devido a sua capacidade de resistir às defesas do hospedeiro e de penetrar através da membrana de Descemet íntegra, atingindo a câmara anterior. Pode ainda causar necrose tecidual através da produção de enzima⁴. A resposta inflamatória resultante contribui para o dano tecidual.

Alguns fatores de risco, freqüentemente, estão associados à ceratite fúngica, sendo o trauma, o mais comum¹⁰. A cirurgia ocular, como também, a manipulação da ferida operatória estão inclusas entre os fatores de risco para o desenvolvimento de ceratômico. Na atualidade, um grande número de pessoas são submetidas diariamente à cirurgia refrativa e a ceratite fúngica, embora rara, é uma complicação potencialmente grave, já tendo sido relatada após PRK¹¹ e LASIK¹².

O uso tópico de esteróides está associado com o desenvolvimento e a piora de ceratite fúngica. A fagocitose tem um papel importante na defesa antifúngica e os corticosteróides inibem esta função dos neutrófilos e macrófagos¹³.

Outro fator de risco é o uso de lentes de contato^{2,14}. O fungo pode crescer dentro da matriz da lente hidrofílica e a erosão do epitélio causada pelo atrito da lente contra a córnea, pelo manuseio inadequado, ou ainda, como reação tóxica a produtos utilizados na sua manutenção, pode proporcionar a porta de entrada que o microorganismo necessita para invadir a córnea. O risco está presente nos usuários de lentes de contato refrativas e cosméticas e principalmente naqueles que fazem uso terapêutico, em que os olhos já se apresentam doentes, com suas defesas comprometidas, facilitando a instalação de uma infecção.

Doenças sistêmicas em crianças, tais como mal nutrição e diarreia crônica são fatores predisponentes¹.

A imunidade celular do hospedeiro é de grande impor-

tância na defesa contra uma infecção fúngica. Pessoas imunodeprimidas estão mais expostas à ceratite fúngica. Uma pequena inoculação de fungo na córnea de um portador de HIV pode levar à perda da visão e do olho¹⁵.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Certos sinais podem ajudar a identificar uma ceratite fúngica. Entre estes estão o espessamento do epitélio, infiltrados, muitas vezes associados com lesões satélites, a presença de uma placa endotelial e hipópio¹⁶. Um anel imune pode ser visto¹, o qual representa uma reação imunológica a antígenos fúngicos³. A presença de lesão corneana com aspecto seco é sugestiva de ceratite por fungos filamentosos. No caso de leveduras, as margens não são hifadas e são melhor definidas, mostrando um infiltrado denso.

A reação inflamatória geralmente apresenta início insidioso com infiltrado esbranquiçado ou branco-acinzentado, lesões finas ou granulares, de localização intra-epitelial ou estromal e pouca reação celular de câmara anterior. O epitélio pode estar intacto, elevado ou ulcerado³. Com a evolução da lesão, os fungos se aprofundam no tecido corneano aumentando a área de necrose. A doença pode evoluir lentamente, mas pode também ser rapidamente progressiva com perfuração da córnea e endoftalmite³.

A ceratite fúngica pode apresentar-se com sintomas e sinais que não permitem distingui-la de uma ceratite bacteriana, parasitária ou viral, sendo necessária a realização de citologia e culturas para afastar ou confirmar a presença de fungos. O curso da ceratite fúngica é crônico, requerendo semanas ou meses de tratamento.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Como acontece em todos os casos de ceratite infecciosa, a investigação laboratorial é fundamental, uma vez que o aspecto clínico freqüentemente não permite o diagnóstico seguro. O tratamento inadvertido com corticosteróides de uma ceratite fúngica não reconhecida, pode piorar consideravelmente a sua evolução.

O material deve ser colhido através de raspados em diversos locais da úlcera, incluindo as margens e o centro. A espátula de Kimura deve ser utilizada na colheita. Devem ser feitos esfregaços em pelo menos três lâminas para coloração pelo GRAM e pelo GIEMSA³⁻⁴. A positividade do exame pelo GRAM é menor do que pelo GIEMSA, o qual contrasta mais o citoplasma fúngico, com as paredes celulares sendo vistas por contraste. As estruturas fúngicas coram-se em azul-púrpura.

Uma vez que ceratite bacteriana e ceratite fúngica podem ser clinicamente similares, o material colhido deve ser semeado em meios que permitirão o crescimento de fungos ou bactérias⁴. Uma boa conduta é rotineiramente inocular duas placas de ágar-sangue: uma para manter à temperatura

ambiente para o crescimento de fungos e a outra à temperatura de 35° a 37° C para o crescimento de bactérias. Uma placa de ágar-Sabouraud contendo gentamicina (50mg/ml) e sem cicloheximida que inibe os fungos saprofitos, também seria inoculada e incubada à temperatura ambiente. A inoculação do material na placa deve ser cuidadosa, evitando contaminação e em forma de estrias ou em forma de C para melhor evidência dos fungos³.

Os fungos crescem no ágar-sangue e no Sabouraud geralmente em três dias, porém deve-se esperar até três semanas para desprezar a cultura. O BHI ("Brain-Heart-Infusion") é um meio de cultura que também pode ser utilizado na identificação de fungos. É ideal para cultura de aquoso e fragmentos corneanos obtidos por biópsia, podendo aumentar o crescimento de um inóculo de baixa viabilidade³.

Se os raspados corneanos forem negativos e a suspeita clínica for alta, está indicada a realização de biópsia corneana¹⁷, a qual pode ser feita através da retirada de um pequeno fragmento de tecido corneano à lâmpada de fenda ou através da remoção mais profunda de tecido utilizando um trépano corneano. O último procedimento deve ser feito utilizando-se um microscópio cirúrgico¹⁸. O tecido obtido deve ser dividido, sendo uma parte utilizada para estudo histopatológico e a outra para realização das culturas necessárias. Se a biópsia também for negativa e a lesão atingir o estroma profundo, a paracentese da câmara anterior deve ser feita, especialmente se houver hipópio¹⁹. Entretanto, é importante lembrar que ao ser realizada a paracentese, bactérias ou fungos podem ser inoculados na câmara anterior¹⁸.

A microscopia confocal também tem sido utilizada no diagnóstico de ceratite fúngica²⁰. Um alto grau de cooperação é necessário, pois movimentos oculares, mesmo pequenos, causam borrramento das imagens. Não é uma boa opção para crianças, pacientes muito debilitados e córneas perfuradas. Porém, quando utilizada por profissional experiente, possibilita a identificação de fungos na córnea, sendo útil no diagnóstico e na evolução da infecção, uma vez que pode detectar a redução ou aumento da quantidade desses microorganismos, durante o tratamento²⁰.

TRATAMENTO

A maioria dos agentes antifúngicos disponíveis são fungistáticos requerendo um tratamento prolongado, além de um hospedeiro imunocompetente, para erradicar a infecção. Fatores como as condições do hospedeiro, a capacidade de penetração das drogas no tecido corneano, a toxicidade às estruturas oculares e a sensibilidade do fungo ao medicamento têm grande importância no resultado do tratamento.

Muitos dos antifúngicos usados pelos oftalmologistas têm sido adaptados do uso sistêmico para o tópico ocular. Na verdade não existe ainda uma droga ideal para o tratamento da ceratite micótica²¹.

Existem três grupos de drogas antifúngicas utilizadas na

clínica oftalmológica: os polienos, os azóis e os derivados pirimidínicos.

Polienos

No grupo dos polienos estão a anfotericina B, a natamicina, também conhecida com pimaricina e a nistatina. Esses medicamentos agem ligando-se ao ergosterol da membrana celular fúngica, criando poros que alteram os mecanismos homeostáticos e causam a morte do fungo^{1, 3, 18}.

1- Anfotericina B

É produzida pelo *Streptomyces nodosus*, insolúvel em água e instável a 37° C. A solução preparada não deve ser exposta à luz e mantém sua eficácia por 1 semana, à temperatura de 36° C. Está disponível em preparação para uso endovenoso. É tóxica para o olho quando aplicada topicamente em altas concentrações²². A concentração mais usada é 0,15% em água destilada, instilada a cada 15 ou 30 minutos durante as primeiras 24 a 48 horas. Alguns autores recomendam o seu uso a 0,5% (5mg/ml)³. A remoção diária do epitélio e estroma anterior ajuda na penetração da droga, além de diminuir a população de fungos²³. A anfotericina B pode também ser usada por via subconjuntival, mas é muito dolorosa, pouco tolerada e pode causar sérias complicações como necrose de conjuntiva, nódulos conjuntivais transitórios, quemose e erosões epiteliais. O seu uso sistêmico é muito limitado em casos de ceratite fúngica porque sua penetração na córnea é mínima, estando mais indicada no tratamento de endoftalmite. Age principalmente contra leveduras, *Candida spp* e o *Cryptococcus ssp*, podendo agir também contra o *Aspergillus spp* e com menor eficácia contra o *Fusarium spp*. A anfotericina B pode ser administrada também através de irrigação contínua.

2- Natamicina (Pimaricina)

É usada sob a forma de colírio a 5%. É insolúvel em água sendo mantida em suspensão, devendo ser agitada antes do uso. A sua penetração na córnea é pequena e a desepitelização pode aumentar a sua eficiência. É bem tolerada, mas o seu uso prolongado pode causar inflamação conjuntival e ceratite punctata. A natamicina atua principalmente contra fungos filamentosos, especialmente o *Fusarium spp* e *Aspergillus spp*³.

3- Nistatina

É eficaz contra leveduras. Pode ser usada sob a forma de pomada a 3,5%, porém sua toxicidade e pouca penetração na córnea limita o seu uso.

Azóis

São considerados azóis os derivados imidazólicos e triazólicos. Os imidazólicos incluem o clotrimazol, o miconazol e o ketoconazol. Os triazólicos incluem o fluconazol e o itraconazol¹⁸. Esses dois grupos são considerados juntos

porque tem praticamente o mesmo espectro antifúngico e o mesmo mecanismo de ação. Agem inibindo a síntese do ergosterol e alterando a permeabilidade da membrana celular fúngica^{1, 3, 18, 21}.

Imidazólicos

1- Clotrimazol

É usado topicamente para infecções da pele por *Candida* em loção a 1% e para infecções genitais sob a forma de creme a 1%. O creme vaginal pode ser usado no olho^{1, 18}.

2- Miconazol

O miconazol é solúvel em água e pode ser administrado por via subconjuntival e tópica (1%), no tratamento de ceratites causadas por *Candida spp* e *Aspergillus spp*¹³. Pode ser usado por via endovenosa, porém a concentração corneana é muito baixa, sendo mais eficiente por via tópica. O epitélio diminui a penetração da droga na córnea, devendo ser removido.

3- Cetoconazol

Possui propriedades semelhantes ao do miconazol, entretanto, é menos tóxico e, ao contrário do miconazol, é absorvido no trato gastrointestinal¹⁸. Sob a forma de colírio pode ser usado em concentrações de 1% a 5%³. É solúvel em água somente em pH menor do que três, não sendo, portanto, disponível em forma parenteral. A administração sistêmica é relativamente segura, podendo, porém, produzir efeitos colaterais como anorexia, náuseas e vômitos^{3, 18}. Em homens, pode causar ginecomastia, impotência e diminuição da libido. É hepatotóxico. A maioria dos efeitos colaterais acontece após o uso de concentrações acima de 800mg/dia³.

O cetoconazol é particularmente eficaz contra *Candida spp*, *Aspergillus spp*, *Fusarium spp*, e *Curvularia spp*.

Triazólicos

1- Fluconazol

É solúvel em água, podendo ser administrado por via endovenosa, oral e tópica. A sua absorção por via oral é quase completa. Apresenta poucos efeitos colaterais e tem boa penetração tecidual²⁴. Pode ser usado oralmente em associação com a natamicina, em caso de ceratite fúngica filamentosa²⁵. Suas principais indicações são contra candidíase, criptococoses e coccidioomicoses^{3, 18}.

2- Itraconazol

É hidrofóbico e lipossolúvel, sendo que 90% do mesmo no soro está ligado a proteínas e assim, a sua penetração tecidual não é tão boa quanto a do fluconazol¹⁸.

Ceratites por *Fusarium* não responderam adequadamente ao tratamento com este medicamento²⁶. Dois casos de ceratite

por *Candida albicans* foram tratados com sucesso com Itraconazol oral (400mg/dia)²⁷.

Pirimidínicos

1- Flucitosina

Esta droga atua por incorporação ao RNA do fungo, interferindo na síntese de proteínas³. É ativa principalmente contra *Candida spp*, *Cryptococcus spp*, *Aspergillus spp*, *Penicillium spp*, e *Cladosporium spp*. Não é eficaz contra *Fusarium spp*. Após tratamento prolongado, pode acontecer o desenvolvimento de resistência a esta droga, devendo sempre ser usada em associação com outro antifúngico¹.

2- Sulfadiazina de prata a 1%

É pouco usada e pouco conhecida. Teria ação contra *Candida Albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* e *Fusarium Solani*³.

CORTICÓIDES E CERATITE FÚNGICA

A disseminação do uso de corticosteróides tem sido considerada uma causa do aumento do número de casos de ceratite fúngica²⁸. Não há dúvidas de que esses medicamentos promovem o crescimento dos fungos²⁹, favorecendo o seu processo de replicação, por comprometer os mecanismos de defesa do hospedeiro³⁰.

A utilização de colírios de corticosteróides ou de sua associação com antibióticos deve ser feita com grande cautela, quando infecção corneana não pode ser descartada ou não for possível um acompanhamento rigoroso do paciente. O seu uso na vigência de ceratite fúngica é contraindicado uma vez que o resultado pode ser desastroso.

INDICADORES DE MELHORA

A melhora pode não ser visível durante vários dias após o início do tratamento médico. A falta de progressão da lesão pode ser o primeiro sinal de que a terapia está sendo efetiva. O arredondamento das margens e a diminuição do tamanho da lesão, bem como a redução da intensidade do infiltrado e desaparecimento das lesões satélites são indicativos seguros de melhora do quadro clínico¹⁸. O defeito epitelial pode demorar semanas para cicatrizar, o que pode ser devido a sua remoção diária durante o tratamento ou ainda à toxicidade das medicações tópicas²².

O tratamento de ceratite fúngica pode estender-se por semanas ou mesmo meses, sendo recomendável a associação de medicação tópica e sistêmica.

O uso sistêmico de cetoconazol deve ser acompanhado da realização de provas de função hepática mensalmente e do fluconazol de provas de função renal.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Quando o tratamento clínico falha em controlar e curar a ceratômicoze, está indicado o tratamento cirúrgico. A aplicação de cianoacrilato, o uso de retalho conjuntival ou mesmo um transplante penetrante pode ser necessário para manter a integridade do globo ocular e para prevenir uma endofalmite fúngica.

Uma perfuração corneana com orifício menor do que 2mm, sem hérnia de íris, pode ser temporariamente controlada com aplicação de cola de cianoacrilato ¹.

O uso de um recobrimento conjuntival pode facilitar a chegada de células imunocompetentes, para ajudar na erradicação da infecção ³¹. As possíveis desvantagens do recobrimento conjuntival são o efeito de barreira à penetração dos antifúngicos e a dificuldade em acompanhar a evolução da lesão ²². Quando utilizado, um tratamento antifúngico intensivo deve ser mantido.

Ao ser realizado um transplante penetrante, o botão de córnea retirado deve ter uma margem livre da doença de no mínimo 1mm ¹⁸. Esteróides não devem ser usados no período pós-operatório e se o transplante for rejeitado, um segundo será realizado mais tarde, para reabilitação óptica. O transplante lamelar não seria útil devido à tendência dos fungos se localizarem profundamente na córnea, determinando o insucesso do mesmo.

Se todas essas medidas falham e endoftalmite ocorre, vitrectomia e uso de anti-fúngicos intraoculares podem ser necessários. Se ainda assim não for possível controlar a infecção a evisceração ou enucleação pode ser necessária para evitar a sua propagação para o tecido orbitário ¹⁸.

CONCLUSÃO

As infecções fúngicas são uma importante causa de ceratite infecciosa em todo o mundo, especialmente nas áreas tropicais. O conhecimento dos fatores de risco, a conscientização dos oftalmologistas quanto à necessidade de diagnosticar a infecção o mais cedo possível, meios diagnósticos mais eficientes e novos antifúngicos tópicos e sistêmicos têm melhorado consideravelmente o prognóstico destes casos. Entretanto, muitos ainda evoluem desfavoravelmente e a ceratite fúngica continua sendo um desafio e mais pesquisas são necessárias para um diagnóstico rápido e seguro, além de um tratamento mais eficaz.

REFERÊNCIAS

- Mabon M. Fungal keratitis. *Int Ophthalmol Clin* 1998;38:115-23.
- Wilhelmus KR, Robinson NM, Font RA, Hamill MB, Jones DB. Fungal Keratitis in contact lens wearers *Am J Ophthalmol* 1988;106:708-14.
- Vieira LA, Belfort Jr. R. Ceratite Micótica. In: Belfort Jr., Kara-José N. *Córnea clínica - cirúrgica*. São Paulo: Roca; 1996. p. 189-203.
- O'Day DM, Burd EM. Fungal keratitis and conjunctivitis. *Mycology*. In: Smolin G, Thoft RA. *The Córnea*. Boston: Little, Brown; 1994. p. 229-39.
- Levetin E, Horowitz LA. One-year survey of the airborne molds of Tulsa, Oklahoma: I. Outdoor survey. *Ann Allergy* 1978;41:21-4.
- Tkachyk SJ, Khan RS. Airborne mold survey - Edmonton. *J Asthma Res* 1977; 14:103-6.
- Fazakas S. Zusammenfassender Bericht uber meine ophthalmologischen Pilzunter suchungen. *Ophthalmologica* 1953;126-91.
- Wilson LA, Ahearn DG, Jones DB, Sexton RR. Fungi from the normal outer eye. *Am J Ophthalmol* 1969;67:52-6.
- Ando N, Takatori K. Fungal flora of the conjunctival sac. *Am J Ophthalmol* 1982;94:67-74.
- Rosa Jr RH, Miller D, Alfonso EC. The changing spectrum of fungal keratitis in south Florida. *Ophthalmology* 1994;101:1005-13.
- Dunphy D, Andrews D, Seamone C, Ramsey M. Fungal keratitis following excimer laser photorefractive keratectomy. *Can J Ophthalmol* 1999;34:286-9.
- Chung MS, Goldstein MH, Driebe Jr WT, Schwartz B. Fungal keratitis after laser in situ keratomilensis: a case report. *Cornea* 2000;19:236-7.
- Pineda II R, Dohlman CH. The role of steroids in the management of Acanthamoeba keratitis, fungal keratitis, and epidemic keratoconjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin* 1994;34:19-31.
- Churnes R, Cunningham RD. Fungal-contaminated soft contact lenses. *Ann Ophthalmol* 1983;15:724-7.
- Melle J. Fungal keratitis as an indication of HIV infection in Africa. *Trop Doct* 1999;29:133-5.
- Kaufman, HE. and Wood, RM: Mycotic Keratitis. *Am J Ophthalmol* 1965;59:993.
- Ishibashi Y, Kaufman HE. Corneal biopsy in the diagnosis of keratomycosis. *Am J Ophthalmol* 1986;101:288-93.
- Abad JC, Foster CS. Fungal keratitis. *Int Ophthalmol Clin* 1996; 36:1-15.
- Jones DB. Diagnosis and management of fungal keratitis. In: Tasman W, Jaeger EA editors. *Duane's Clinical Ophthalmology*. Philadelphia: J B Lippincott; 1993. p. 1-19.
- Winchester K, Mathers WD, Sutphin J E. Diagnosis of aspergillus keratitis in vivo with confocal microscopy. *Córnea* 1997;16:27-31.
- Mascaro VL. Os fungos estão aí! Atenção para o tratamento. *Oftalmologia em Foco*. Edição nº 66 – Abril/Maio de 2000.
- Foster CS, Lass JH, Moran-Wallace K, Giovanoni R. Ocular toxicity of topical antifungal agents. *Arch Ophthalmol* 1981;99:1081-4.
- O'Day DM, Head WS, Robinson RD, Clanton JA. Corneal penetration of topical amphotericin B and natamycin. *Curr Eye Research* 1986;5:877-82.
- Savani DV, Perfect JR, Cobo LM, Durack DT. Penetration of new azole compounds into the eye and efficacy in experimental Candida endophthalmitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:6-10.
- Thakar M. Oral Fluconazole Therapy for Keratomycosis. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72:765-7.
- Rajasekaran I, Thomas PA, Kalavathy CM, Joseph PC, Abraham DJ. Itraconazole therapy for fungal keratitis. *Indian J Ophthalmol* 1987;35:157-60.
- Klotz AS, Zahid M, Bartholomew WR, Revera PM, Butrus S. Candida albicans keratitis treated successfully with itraconazole. *Córnea* 1996;15:102-4.
- Jones BR. Principles in the management of oculomycosis. XXXI Edward Jackson memorial lecture. *Am J Ophthalmol* 1975;79:719-51.
- Zimmerman LE. Keratomycosis. *Surv Ophthalmol* 1963;8:1-25.
- Jones, DB: Pathogenesis of bacterial and fungal keratitis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1978;98:367-71.
- Polack FM, Kaufman HE, Newmark E. Keratomycosis: medical and surgical treatment. *Arch Ophthalmol* 1971;85:410-6.

Novidades na Internet!!!

Agora no site CBO você tem disponível todas as informações na íntegra dos Arquivos Brasileiros de Oftalmologia
<http://www.cbo.com.br/abo>