

INFECÇÃO POR HSV-1, DO CORTICOIDE AO TRANSPLANTE: RELATO DE CASO.

HSV-1 INFECTION, FROM CORTICOID TO TRANSPLANT: CASE REPORT.

Alessandra Poline **DE OLIVEIRA**², Bernardo **REICHERT**², Hamilton **MOREIRA**^{3,4,5},
Lucas **SHIOKAWA**^{3,6}, Rodrigo Caporrino **MOREIRA**¹, Thiago Ceschin **MAESTRI**¹.

Rev. Méd. Paraná/1593

De Oliveira AP, Reichert B, Moreira H, Shiokawa L, Moreira RC, Maestri TC. Infecção por HSV-1, do Corticoide ao Transplante: Relato de Caso. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):66-71.

RESUMO - **INTRODUÇÃO:** O herpes vírus simples está presente em cerca de 67% da população até os 50 anos. O herpes vírus tipo I apresenta, geralmente, repercussões acima da região umbilical, como por exemplo a ceratite herpética, que necessita de um diagnóstico e tratamento precoce, a fim de diminuir a morbidade da doença. **OBJETIVO:** Relatar o caso de um paciente com histórico de ceratite herpética que evoluiu com um quadro de perfuração corneana devido ao uso indiscriminado de corticoide. **RELATO DE CASO:** homem, 57, vem ao consultório com queixas de incômodo e vermelhidão em olho direito. Este com diagnóstico prévio de herpes com recidiva de endotelite e ceratite herpética, e por isso iniciado Maxidex®, colírio, por conta. À biomicroscopia de olho direito indicou úlcera geográfica grande associada a uma área de afinamento central importante da córnea. Colírio suspenso com início de antiviral. Ao retorno, foi confirmando a perfuração corneana e o transplante corneano foi imediatamente indicado. **CONCLUSÃO:** O caso ilustra a importância da orientação correta ao paciente, reforçando a necessidade de acompanhamento oftalmológico constante especialmente nos casos de pacientes com herpes recorrente, ou imunossupressão visto as peculiaridades de suas diferentes formas e a rápida instalação de complicações oculares da infecção herpética tal como as consequências do uso indiscriminado de corticoides.

DESCRITORES - Ceratite herpética, Corticoide, Transplante de córnea.

INTRODUÇÃO

Segundo a OMS, o herpes vírus simples (HSV) acomete cerca de 67% da população mundial abaixo de 50 anos, o que representa cerca de 3,7 bilhões de pessoas infectadas. Esse número apresentou uma acelerada curva de crescimento nos últimos 5 anos.

O HSV pode ser dividido em tipo I com predomínio de infecção e repercussão acima da região umbilical, como por exemplo a ceratite herpética; e tipo II, que é relacionado a infecção e repercussão abaixo da cintura. A infecção primária causada pelo HSV-1, em sua maioria, é assintomática e auto-limitada. Desse modo, o vírus migra ao gânglio trigêmio, tornando-se latente. Eventualmente, esse agente pode ser reativado através de alguns fatores desencadeantes, como: infecções febris, exposição

solar, estresse, entre outros. Isso ocorre por meio de mecanismos fisiopatológicos ainda não bem elucidados (FREITAS; AVARENGA; LIMA, 2001). Após a reativação o vírus migra para os tecidos periféricos (mucosa, córnea, íris) caracterizando a infecção recorrente (VALERIO; LIN, 2019).

Com relação as repercussões oftalmológicas causadas pelo HSV-I, pode-se mencionar o acometimento das estruturas oculares externas, dentre elas a ceratite herpética (LIESEGANG, 2001). Essa doença corneana apresenta múltiplas manifestações, podendo ser neonatal, primária ou recorrente, que requerem tratamentos direcionados e distintos entre si. Isso coloca o oftalmologista frente a uma doença de difícil diagnóstico e tratamento (FREITAS; AVARENGA; LIMA, 2001).

O diagnóstico clínico etiológico precoce, de

Trabalho realizado no Hospital Médicos de olhos SA, Curitiba, PR.

1 - Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade Evangélica Mackenzie de Medicina do PR. (FEMPAR).

2 - Acadêmicos da Universidade Positivo (UP).

3 - Médicos do serviço de oftalmologia do Médicos de olhos SA.

4 - Professor da cadeira de oftalmologia na FEMPAR.

5 - Orientador.

6 - Co-orientador.

cada manifestação da ceratite herpética, adjunto ao início imediato do tratamento apropriado podem decrescer, drasticamente, a morbidade da doença. Quando não bem conduzida, essa doença pode levar a opacificação severa da córnea. Nos casos mais graves, tanto a infecção quanto a inflamação exacerbada levam a perfuração corneana pela necrose tecidual (FREITAS; AVARENGA; LIMA, 2001).

OBJETIVO

Relatar o caso de um paciente com histórico de ceratite herpética de repetição que evoluiu com um quadro de perfuração de córnea devido ao uso indiscriminado de corticoide.

RELATO DO CASO

Paciente masculino, 57 anos, aposentado, vem ao atendimento do Médicos de Olhos SA (julho/2019) com queixas de dor leve e sensibilidade a luz olho direito (OD) há 3 dias, associado a embaçamento visual ocular. Relatava que possuía diagnóstico de herpes há cerca de 10 anos, com último episódio de reativação 4 meses antes desta consulta. Neste episódio, o tratamento estabelecido foi a administração de aciclovir 2g/dia, via oral (VO), por 20 dias. Após esse período iniciou-se profilaxia com aciclovir 800mg/dia, VO, por 4 meses. Paciente em uso de timolol. Ao exame oftalmológico foi identificada pressão intra-ocular (PIO) acima do normal (>21mmHg). Na biomicroscopia ocular (BIO) identificaram-se edema localizado e precipitados ceráticos (PKS) em OD. Como os sinais indicavam o acometimento endotelial corneano (endotelite), foi indicada administração de Maxidex® 1mg/ml, colírio, de 4/4h por 7 dias e de 12/12h do sétimo ao décimo quarto dia, e a profilaxia com aciclovir 800mg/dia, via oral, foi mantida. Solicitou-se que o paciente mantivesse o tratamento com timolol e que retornasse ao consultório após 2 semanas.

Ao retorno (agosto/2019), a BIO já não demonstrava edema corneano. Foi prescrito Maxidex®, colírio, de 12/12h por 7 dias, reduzindo para uma vez ao dia do 7º ao 14º dia de tratamento, sendo mantido o uso de aciclovir 800mg/dia, via oral. Indicou-se retorno em 2 semanas para seguimento.

Na consulta subsequente (agosto/2019), paciente queixou-se novamente de incômodo em OD. A BIO de OD confirmou novamente edema corneano leve. Assim, foi instituído Maxidex®, colírio, com desmame mais lento, inicialmente de 8/8h por 20 dias, passando para 12/12h por 20 dias e retornando para uma vez ao dia por 20 dias, e foi mantido o uso de aciclovir 800mg/dia, via oral. Solicitou-se o retorno do paciente em 3 semanas.

Ao regresso (setembro/2019), paciente queixa-se de sensação de corpo estranho associado a sensibilidade à luz em OD. BIO de OD identifica ceratite epitelial

dendrítica clássica. Dado esse achado, foi suspenso o uso de Maxidex®, colírio, e implementado Hervirax® 30mg/g, pomada, 5 vezes ao dia por 10 dias, associado a lubrificação ocular com Hyabak®, 3 vezes ao dia.

Na reavaliação da semana seguinte (setembro/2019), BIO de OD indicou epitélio corneano fechado associado a edema. Hervirax® e Hyabak® foram mantidos, e acrescentou-se Maxidex®, colírio, uma vez ao dia até a próxima consulta. Solicitou-se retorno em uma semana.

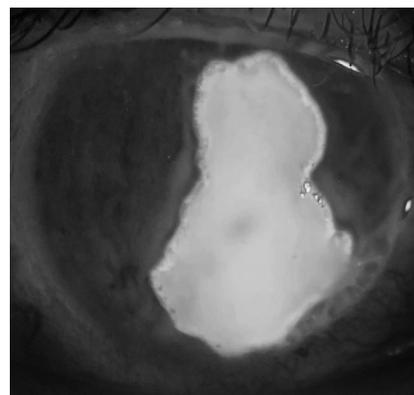
Na sequência (setembro/2019), BIO de OD mostrou epitélio corneano fechado sem edema de córnea. Manteve-se o uso de Maxidex® 1x/dia por 1 mês e Hyabak®, e foi suspenso o Hervirax®. O retorno foi agendado para dois meses depois da última consulta.

Paciente retornou após quatro meses (janeiro/2020) relatando piora significativa de OD. Na BIO de OD foi constatado epitélio corneano fechado, hiperemia conjuntiva leve, edema corneano central e leve PKS. A PIO do paciente se encontrava normal. Foi estabelecido o diagnóstico de endotelite. Indicou-se Maxidex®, colírio, de 3/3h por 7 dias, passando para 4/4h por 7 dias, e até o 21º dia com administração de 6/6h. Indicou-se retorno em três semanas.

Na reavaliação (fevereiro/2020) a BIO de OD do paciente indicou ótima cicatrização, sem edema e sem PKS. Foi prescrito Maxidex®, colírio, de 8/8h por 7 dias, passando para 12/12h por 7 dias, uma vez ao dia por 20 dias, e por fim, dias alternados por mais 20 dias. Paciente questionou se seria possível realizar transplante de córnea para melhora da visão, sendo orientado que o ideal seria aguardar 1 ano desde a última reativação.

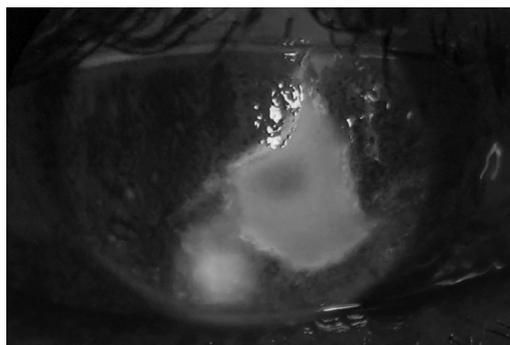
Após 3 meses (maio/2020) o paciente retorna ao consultório queixando-se de um leve incômodo e vermelhidão conjuntival. Relata que achava que o herpes havia recidivado e devido a isso iniciou a administração de Maxidex®, colírio, por conta. BIO de OD indica úlcera geográfica grande associada a uma área de afinamento central importante na córnea (Figura 1). O uso com Maxidex® suspenso imediatamente sendo prescrito Aciclovir 2g/dia, VO, e Hervirax® 30mg/g, pomada, 5 vezes ao dia e Hyabak® 3 vezes ao dia. Foi solicitado retorno em 5 dias.

FIGURA 1 - ÚLCERA GEOGRÁFICA



Na sequência (maio/2020), a BIO de OD indicou redução da úlcera, entretanto, o afinamento da área central da córnea agravou-se (Figura 2). Foi explicado sobre o possível risco de perfuração corneana, bem como seus sintomas. O tratamento foi mantido e o paciente foi orientado a retornar ao consultório em 3 dias ou imediatamente caso sentisse algum sintoma relacionado à perfuração.

FIGURA 2 - AUMENTO DO AFINAMENTO CENTRAL DA CÓRNEA



Na reavaliação (maio/2020), a BIO de OD constatou que a úlcera reduziu mais um pouco, mas que o afinamento grave da córnea se tornou paracentral (Figura 3). Foi solicitado tomografia de coerência óptica (OCT) da córnea direita que indicou espessura corneana mínima de 98µm na área acometida (Figura 4). O tratamento foi mantido e o paciente foi orientado a retornar em 5 dias.

FIGURA 3 - AFINAMENTO PARACENTRAL

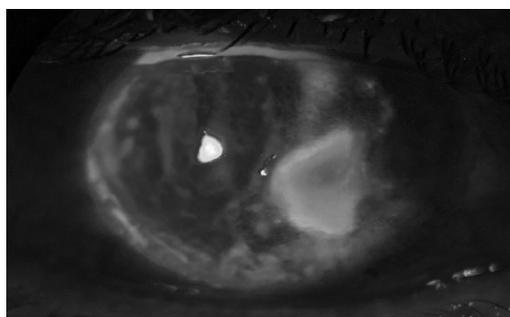
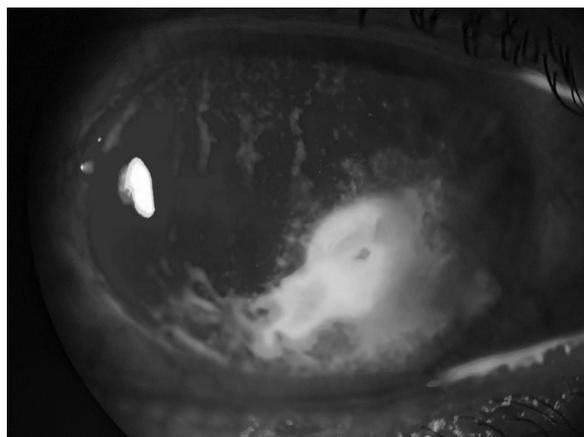


FIGURA 4 - OCT DE CÓRNEA



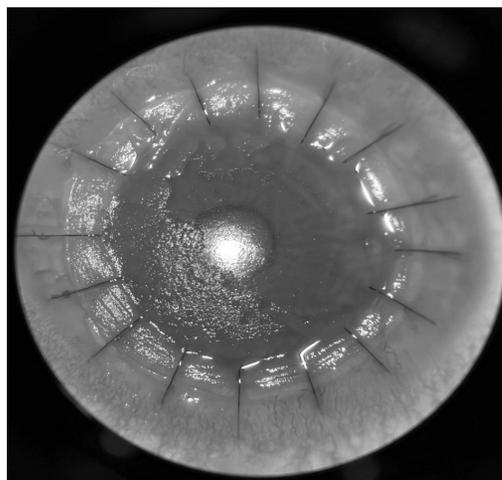
Ao retorno (maio/2020), apresentava Seidel positivo provocado pela digitopressão, confirmando a perfuração corneana. Assim, foi imediatamente indicado o transplante tectônico. (Figura 5)

FIGURA 5 - PERFURAÇÃO DE CÓRNEA



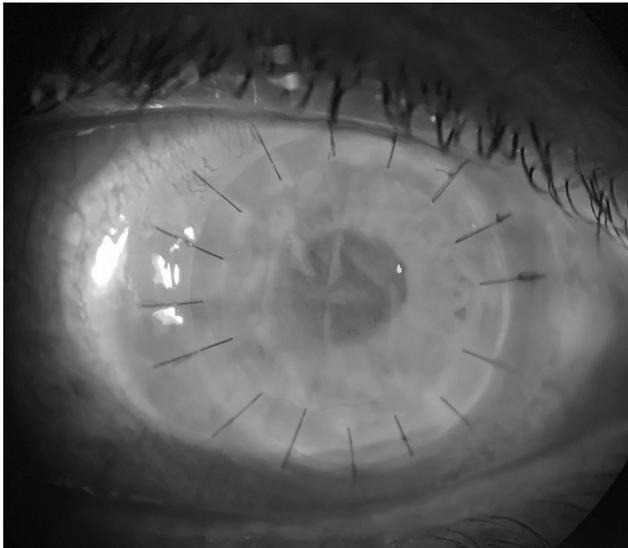
O transplante penetrante (maio/2020) foi realizado sem qualquer intercorrência. Em relação ao botão doador, havia contagem endotelial abaixo do ideal (sendo classificado como enxerto “Tectônico”), entretanto a qualidade macroscópica desta córnea era considerada boa. (Figura 6).

FIGURA 6 - INTRAOPERATÓRIO



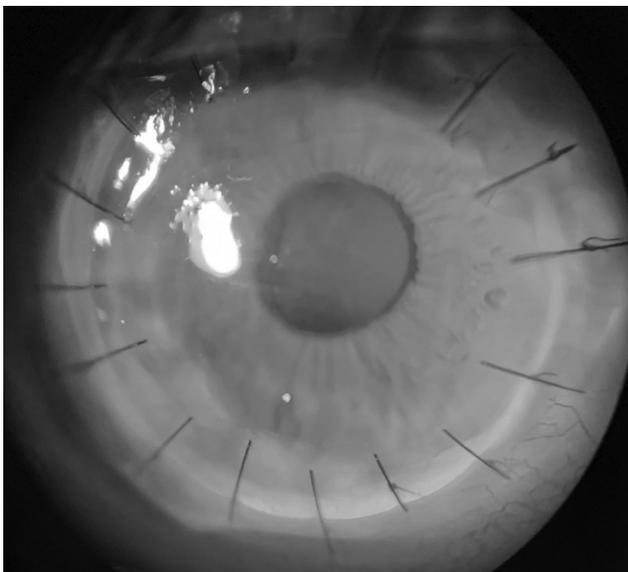
Ao 4º dia de pós-operatório (maio/2020) foi identificado edema de córnea (+++/4) e tonometria normal. O planejamento é de se usar colírio antibiótico por 14 dias, aciclovir dose terapêutica (2g/dia) por 14 dias seguido de redução para dose profilática (800mg/dia) por no mínimo 6 meses, e Maxidex®, colírio, de acordo com resposta inflamatória (inicialmente de 6/6h). (Figura 7).

FIGURA 7 - EDEMA +++/4



Ao 16° de pós-operatório (junho/2020) foi assinada uma melhora importante do edema (+/4). O tratamento profilático com aciclovir (800mg/dia) foi mantido e a administração de Maxidex, colírio, teve sua frequência aumentada (4/4h). (Figura 8).

FIGURA 8 - EDEMA +/4



DISCUSSÃO

A infecção pelo HSV-1 ocorre através da interação com gotículas de saliva ou por meio do contato com vesículas ativas. Entretanto, apesar de mais de 60% da população ser portadora latente do vírus, apenas 4 % desenvolvem a forma clínica da doença, tendo como manifestação mais comum o surgimento súbito de erupções ao redor da boca. O acometimento ocular primário não é comum, e quando ocorre é manifestado por conjuntivite associada a adenopatia pré-auricular e vesículas na região periocular (SMOLIN; THOFT, 1994).

Após a infecção primária o vírus segue rumo ao gânglio trigeminal via neurônios sensoriais por fluxo axoplasmático retrógrado. Depois de 2 a 3 semanas o agente entra em estado latente e assim permanece até a sua reativação. Esse processo é desencadeado, por exemplo, por febre, exposição a radiação UV, hormônios e estresse emocional ou físico (ROIZMAN; WHITLEY 2013). Como resultado, o vírus, agora ativo, migra do gânglio - pelos ramos periféricos mandibular, maxilar e oftálmico do trigêmeo - para a boca, nariz e olhos respectivamente (SMOLIN; THOFT, 1994).

Assim, surge a infecção ocular recorrente pelo HSV-1, que é dividida em três principais manifestações: ceratite epitelial, ceratite estromal e endotelite. Essas apresentações podem ocorrer individualmente ou associadas (SMOLIN; THOFT, 1994).

A ceratite epitelial herpética é caracterizada pelo afinamento do epitélio, bem como pelo aparecimento de úlceras com ramificações dendríticas ou em forma de mapa (geográfica). Essas alterações são causadas pela reação de células inflamatórias - leucócitos polimorfonucleares - e pelo próprio vírus que se espalha de célula a célula. Sinais e sintomas como lacrimejamento, irritação ocular, fotofobia e visão embaçada são comuns, podendo estar associados a uma conjuntivite. Ao exame oftalmológico é identificado sensibilidade reduzida ou ausente na córnea afetada. Na biomicroscopia pode-se observar ulcerações dendríticas ou geográficas, coradas com fluoresceína ou rosa bengala, na região central da córnea, que indicam ceratite epitelial herpética até que se prove ao contrário. Ocasionalmente, devido ao imunocomprometimento sistêmico ou ao uso inapropriado de corticoide, essas lesões podem se associar a um edema estromal severo, o que trás resultados assustadores à perda visual do paciente, levando a um pior prognóstico da doença (SMOLIN; THOFT, 1994; LOBO et al, 2019).

Já a ceratite estromal é uma inflamação principalmente mediada pelo sistema imune, embora partículas virais possam persistir em estados latentes ou ativos no estroma da córnea, ou espalhar-se por infecção epitelial - ceratite necrotizante. A replicação do vírus na córnea desencadeia a sinalização imune inata com a produção de citocinas pelas células epiteliais e estromais da córnea. Desse modo ocorre um influxo de células inflamatórias, predominantemente neutrófilos, que limitam a disseminação viral dentro do tecido. Entretanto, uma segunda onda de neutrófilos é ativada dias depois devido a resposta imune adaptativa iniciada pelas células T CD4+. Essa ativação adiciona citocinas e proteases extracelulares degradadoras da matriz celular, conduzindo a uma inflamação característica, bem como a destruição estromal (LOBO et al, 2019).

A endotelite geralmente ocorre em associação com a ceratite estromal, e pode ser precedida por episódios de ulceração dendrítica ou elevação da pressão intraocular. Além disso, essa manifestação é caracterizada por uma linha de PKS demarcando zonas edematosas e não

edematosas na córnea (SMOLIN; THOFT, 1994; LOBO et al, 2019).

O tratamento da herpes ocular é feito com corticoide tópico e antiviral oral ou pomada. No caso da ceratite epitelial, a agressão à córnea decorre da ação do vírus HSV-1. Então, a implementação do antiviral isolado é o tratamento de escolha, pois reduz a gravidade e duração da doença em 1 semana (VALERIO; LIN, 2019). O corticoide também pode ser associado para controle da inflamação, porém, somente após o fechamento do epitélio, já que seu uso inapropriado pode levar a disseminação e penetração do vírus com possível evolução para a doença estromal (LOBO et al, 2019). Quando o patógeno atinge a camada estromal ocorre a ativação do sistema complemento que, apesar de sua especificidade, leva a neovascularização, linfangiogênese, opacificação e cicatrização do tecido corneano (VALERIO; LIN, 2019; KOUJAH et al, 2018). Para o controle dessa resposta, além do uso do antiviral, é indicado o uso de corticoide tópico. Esse também deve ser feito de forma cuidadosa, devido ao risco de recorrência e piora da inflamação (KALEZIC et al, 2018). O tratamento da ceratite endotelial segue o modelo da estromal, devendo ser administrado antiviral seguido de corticoide após alguns dias (VALERIO; LIN, 2019).

Com relação ao esquema terapêutico da ceratite epitelial, o antiviral tópico e oral tem a mesma eficácia, sendo possível a escolha de acordo com a preferência do paciente. Geralmente opta-se por via oral devido a comodidade e para evitar a potencial toxicidade às células epiteliais. Os agentes orais são: aciclovir 400mg, 5 vezes por semana ou Valaciclovir 500mg, 3 vezes por semana - a desvantagem do Valaciclovir é seu maior preço. O tratamento deve perdurar por uma semana após a cura das lesões. Já a solução tópica é feita com aciclovir 3%, 5 vezes ao dia. Seu uso deve ser mantido por 3 dias após o desaparecimento das feridas. Caso o aciclovir pomada não esteja disponível é possível fazer o uso de ganciclovir 0,15%, gel, 5 vezes por semana até a melhora epitelial, e depois 3 vezes ao dia por 1 semana (SUGAR, 2020).

Na ceratite estromal e endotelial o glicocorticoide mais usado é o acetato de prednisolona 1% em suspensão oftálmica 4 vezes por dia. Esse pode ser mantido por várias semanas dependendo da resposta imune, sendo que alguns pacientes necessitam de seu uso por meses ou até anos. O esquema terapêutico dos anti-

rais segue o modelo de tratamento da ceratite epitelial, sendo seu uso indicado até o cessamento do corticoide. Não há evidências que indiquem a associação de aciclovir oral e tópico simultaneamente.

A terapia profilática com antivirais crônicos reduz a taxa de reativação da doença e seu uso deve ser implementado de acordo com as características individuais de recorrência e gravidade da ceratite (SUGAR, 2020).

Desse modo, o caso supra citado ilustra como pode evoluir de forma desfavorável uma enfermidade relativamente comum nos ambulatórios de oftalmologia. Vários fatores podem favorecer o desfecho negativo: pacientes atópicos, imunodeprimidos, e até mesmo a toxicidade da medicação tópica usada no tratamento.

O paciente em questão apresentou-se em um primeiro momento com a manifestação endotelial refratária da doença, que responde muito bem a corticoides tópicos, por ser uma agressão fundamentalmente de origem imune. Por algum motivo, seja por imunossupressão desconhecida ou por características próprias do paciente, visto o histórico de recorrência constante da doença, ele evoluiu para a forma epitelial clássica. O manejo seguiu a literatura, suspendendo-se o corticoide e iniciando de forma agressiva o anti-viral (aciclovir). O paciente ao fazer o uso de corticoide tópico sem a orientação médica, devido ao reaparecimento dos sintomas, acabou estimulando a progressão da doença epitelial. Isso culminou no aparecimento da úlcera geográfica e de complicações que levaram ao afinamento e perfuração da córnea, levando a necessidade de transplante tectônico.

CONCLUSÃO

O caso ilustra a importância da orientação correta ao paciente, reforçando a necessidade de acompanhamento oftalmológico constante especialmente nos casos de pacientes com herpes recorrente, ou imunossupressão, visto as peculiaridades de suas diferentes formas e a rápida instalação de complicações oculares.

Com isso, ressalta-se as diferentes abordagens frente às diferentes apresentações de uma mesma doença, suas possíveis complicações e a importância de orientar o paciente de forma correta sobre o uso e riscos da medicação prescrita.

De Oliveira AP, Reichert B, Moreira H, Shiokawa L, Moreira RC, Maestri TC. HSV-1 Infection, From Corticoid to Transplant: Case Report. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):66-71.

ABSTRACT - INTRODUCTION: Herpes simplex virus is present in about 67% of the population up to 50 years of age. Herpes virus type I generally has repercussions above the umbilical region, such as herpetic keratitis, which requires early diagnosis and treatment in order to reduce the disease's morbidity. OBJECTIVE: To report the case of a patient with a history of herpetic keratitis who developed corneal perforation due to indiscriminate use of corticosteroids. CASE REPORT: man, 57, comes to the office with complaints of discomfort and redness in his right eye. This with previous diagnosis of herpes with recurrence of endothelitis and herpetic keratitis, and for this reason Maxidex®, eye drops, started. Biomicroscopy of the right eye indicated a large geographical ulcer associated with an important central thinning area of the cornea. Suspended eye drops with onset of antiviral. Upon return, the Korean perforation was confirmed and the corneal transplant was immediately indicated. CONCLUSION: The case illustrates the importance of correct patient guidance, reinforcing the need for constant ophthalmological monitoring especially in cases of patients with recurrent herpes, or immunosuppression given the peculiarities of its different forms and the rapid installation of ocular complications of herpetic infection as well as the consequences of indiscriminate use of corticosteroids.

KEYWORDS - Herpetic keratitis, Corticosteroids, Corneal transplantation.

REFERÊNCIAS

1. FREITAS, D.; ALVARENGA, L.; LIMA, AL. H. Ceratite Herpética. Arq. Bras. Oftalmol., São Paulo, v. 64, n. 1, p. 81-86, Feb. 2001. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492001000100016>.
2. HARRIS, K. D.. Herpes Simplex Virus Keratitis. Home Healthcare Now, [s.l.], v. 37, n. 5, p. 281-284, 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/nhh.0000000000000791>.
3. KALEZIC, T.; MAZENeta, M.; KUKLINSKI, E.; ASBELL, P. Herpetic eye disease study. Current Opinion In Ophthalmology, [s.l.], v. 29, n. 4, p. 340-346, jul. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/icu.0000000000000482>.
4. KALOGEROPOULOS, D.; GEKA, A; MALAMOS, K.; KANARI, M.; KALOGEROPOULOS, C. New Therapeutic Perceptions in a Patient with Complicated Herpes Simplex Virus 1 Keratitis: a case report and review of the literature. American Journal Of Case Reports, [s.l.], v. 18, p. 1382-1389, 27 dez. 2017. International Scientific Information, Inc.. <http://dx.doi.org/10.12659/ajcr.906506>.
5. KOUJAH, L.; SURYAWANSHI, R. K.; SHUKLA, D. Pathological processes activated by herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in the cornea. Cellular And Molecular Life Sciences, [s.l.], v. 76, n. 3, p. 405-419, 16 out. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-018-2938-1>.
6. LIESEGANG, T. J.. Herpes Simplex Virus Epidemiology and Ocular Importance, Cornea: January 2001 - Volume 20 - Issue 1 - p 1-13
7. LOBO, A.; AGELIDIS, A. M.; SHUKLA, D. Pathogenesis of herpes simplex keratitis: the host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation. The Ocular Surface, [s.l.], v. 17, n. 1, p. 40-49, jan. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2018.10.002>.
8. RAJASAGI, N. K.; ROUSE, B. T. Application of our understanding of pathogenesis of herpetic stromal keratitis for novel therapy. Microbes And Infection, [s.l.], v. 20, n. 9-10, p. 526-530, out. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2017.12.014>.
9. REMEIJER, I.; OSTERHAUS, A; VERJANS, G. Human herpes simplex virus keratitis: the pathogenesis revisited. : the pathogenesis revisited. Ocular Immunology And Inflammation, [s.l.], v. 12, n. 4, p. 255-285, jan. 2004. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/092739490500363>.
10. ROOZBAHANI, M.; HAMMERSMITH, K. M.. Management of herpes simplex virus epithelial keratitis. Current Opinion In Ophthalmology, [s.l.], v. 29, n. 4, p. 360-364, jul. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/icu.0000000000000483>.
11. SMOLIN, G.; THOFT, R. A. The Córnea. 3 edição. Philadelphia, United States: Lippincott Williams and Wilkins, 01 Jan 1994.
12. SUGAR, A. Herpes simplex keratitis: management. UpToDate. 2020. Disponível em: < https://www.uptodate.com/contents/herpes-simplex-keratitis?search=ceratite&source=search_result
13. VALERIO, G. S.; LIN. C. C.. Ocular manifestations of herpes simplex virus, Current Opinion in Ophthalmology. November 2019 - Volume 30 - Issue 6 - p 525-531 doi: 10.1097/ICU.0000000000000618