

Uso do voriconazol oral no tratamento da endoftalmite fúngica endógena bilateral: caso clínico

Audrey Sampaio¹, Pinto Ferreira²

¹Interna do internato complementar de oftalmologia do Centro Hospitalar Lisboa Central

²Médico assistente graduado de oftalmologia do Centro Hospitalar Lisboa Central, departamento de Uveítes

RESUMO

Os autores descrevem um caso de endoftalmite fúngica bilateral, presumida por *Candida*, após cirurgia abdominal (hemicolecomia por divertículos) complicada por fistula enterocutânea e utilização de cateteres intravenosos. O doente foi submetido a tratamento com voriconazol oral, com bom resultado anatómico e funcional. São descritos os aspectos clínicos da endoftalmite fúngica, e a opção terapêutica do uso do voriconazol oral, com resultado eficaz sem a necessidade de vitrectomia e/ou injeções intra-vítreas.

Palavras-chave

Endoftalmite endógena, *Candida*, voriconazol, complicações pós-operatórias.

ABSTRACT

The authors describe a case of bilateral endogenous fungal endophthalmitis, presumed by *Candida* after abdominal surgery (hemicolecotomy) complicated by enterocutaneous fistula and use of intravenous catheters. The patient underwent treatment with oral voriconazole, with good anatomical and functional results. The clinical features are described of fungal endophthalmitis, and the therapeutic option of using oral voriconazole with effective results without the need for vitrectomy and/or intra-vitreous injections.

Key-words

Fungal endophthalmitis, *Candida*, voriconazole, eye infections

INTRODUÇÃO

A endoftalmite endógena é uma grave infecção intra-ocular, que resulta da disseminação hematogénica dos microorganismos, provenientes de focos infecciosos distantes. É uma condição relativamente rara, respondendo por cerca de 2 a 8% de todos os casos de endoftalmítes. Os fungos são os agentes mais comuns na endoftalmite endógena, sendo a *Candida albicans* a espécie mais frequente¹. O acometimento ocular na infecção fúngica sistémica tem

sido reportado em frequências variáveis de 9 a 45%^{1,2,3}. São conhecidos diversos factores de risco para esta patologia, dentre eles: doenças crónicas com debilidade orgânica, diabetes mellitus, prematuridade, cirurgias de grande porte, especialmente abdominais, uso de drogas ilícitas, nutrição parenteral, uso de cateteres intravenosos, bem como anti-bioterapia prolongada e terapia imunossupressora⁴. Nas últimas décadas têm-se observado um aumento nos casos, devido a grande difusão da antibioterapia bem como das terapias imunossupressoras.

Durante muitas décadas o tratamento de eleição para a candidemia e endoftalmite fúngica foi a anfotericina B, no entanto nos últimos anos diversos outros fármacos têm surgido como opção terapêutica, com melhores resultados anatómicos e funcionais, bem como menores efeitos colaterais.

RELATO DE CASO

Doente do sexo masculino, 65 anos, raça branca, recorreu ao serviço de urgência por diminuição gradual da acuidade visual bilateral, associada à moscas volantes, desde há 1 mês. Referia ainda ligeira dor ODE.

Como antecedentes pessoais relevantes referiu ter sido submetido à cirurgia abdominal há 45 dias, hemicolecotomia por divertículos. A cirurgia foi complicada por fístula entero-cutânea, o que levou o doente a novo internamento, onde esteve sob antibioterapia prolongada, nutrição parenteral e cateter intravenoso.

Nega outras doenças concomitantes.

Ao exame oftalmológico:

Acuidade visual corrigida ODE de 3/10. À biomicroscopia apresentava queratite estriada ODE, tyndall ++/4+ ODE, TODE 20mmHg. Pseudofaquia bilateral.

Fundoscopia: OD vitrite +++/4+, com floculações vítreas, com difícil visualização das estruturas retinianas. OE vitrite ++/4+, vários focos de coriorretinite, com aspecto em manchas de algodão, sendo a maior localizada junto à arcada temporal inferior, e algumas hemorragias intrarretinianas. (Figura 1)

Perante o caráter indolente da infecção, associado ao quadro clínico fundoscópico sugestivo de endoftalmite fúngica, mais os fatores de risco para esta patologia, propusemos o diagnóstico de endoftalmite endógena fúngica. O doente foi internado, e antes da instituição da terapêutica foram realizadas hemoculturas e urinocultura, as quais foram negativas. Ao pesquisar o prontuário do doente, verificamos uma cultura positiva para *Candida albicans* da ponta do cateter, a qual, na altura não foi valorizada. Diante das lesões características mais a cultura positiva, foi então realizado o diagnóstico presuntivo de endoftalmite endógena por *Candida*.

O doente recusou o tratamento com injeções intra-vítreas bem como a possibilidade de vitrectomia diagnóstica, pelo que foi decidido então tratá-lo com voriconazol oral, o qual apresenta uma boa disponibilidade oral, bem como intra-vítrea.

Iniciou-se o tratamento com dose de ataque de 400mg de 12/12h, seguido de 200mg de 12/12h, com melhoria

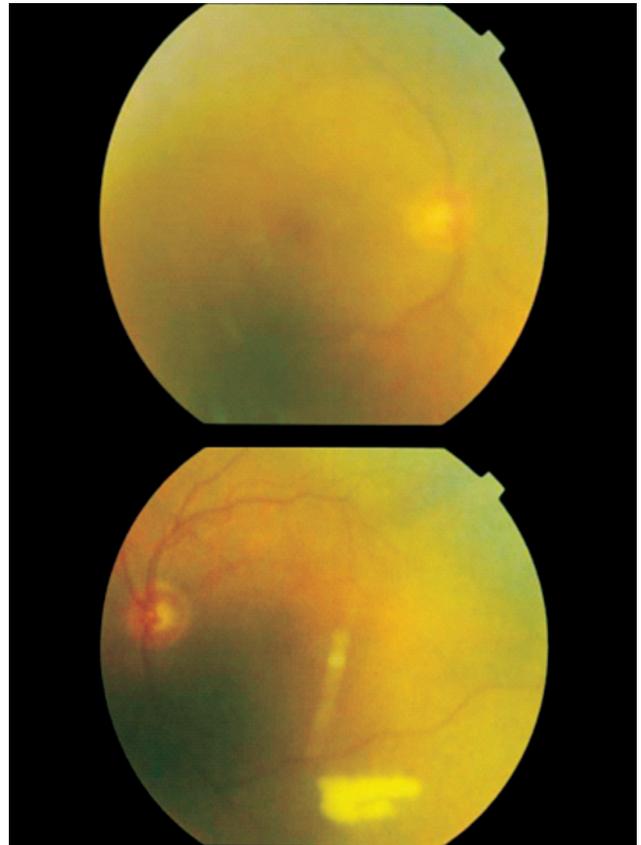


Fig. 1 | Vitrite ODE, com difícil visualização das estruturas retinianas.

substancial após 5 dias, apresentando MAVODE 5/10 e redução da vitrite. Manteve-se o tratamento por 3 semanas, após esse período os meios encontravam-se transparentes, com resolução da coriorretinite. A função hepática foi monitorizada regularmente. Foi realizado angiografia após 2 meses que demonstrou não haver lesões em atividade. A MAVC era de 10/10 ODE. (Figura 2)

DISCUSSÃO

Embora as endoftalmite fúngicas endógenas sejam raras dentre as causas de infecção intra-ocular, constituem uma patologia de grande importância clínica devido ao seu potencial devastador. A *Candida albicans*, a principal causa de endoftalmite fúngica, é um habitante normal do trato gastrointestinal e regiões mucocutâneas, e o seu crescimento é normalmente inibido pelas bactérias intestinais. A antibioterapia prolongada conduzirá a alterações da flora intestinal, propiciando a proliferação destes microorganismos e sua disseminação hematogénica. E o fato de ser um

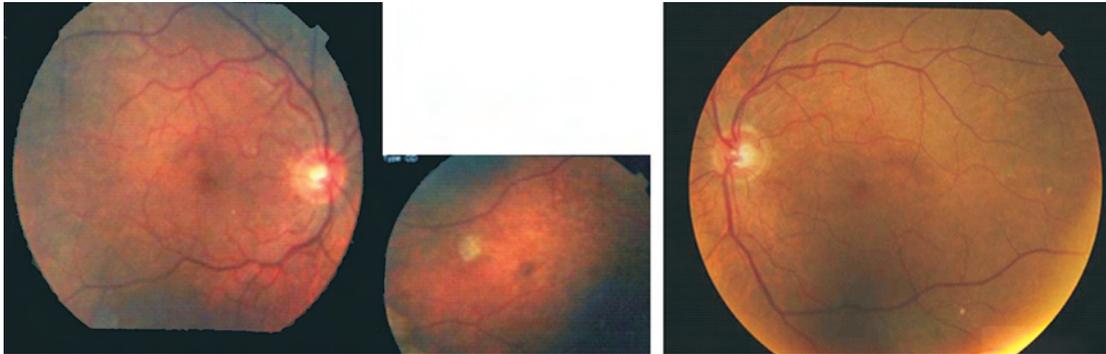


Fig. 2 | OD com cicatriz coriorretiniana, após 2 meses.

OE pequenas cicatrizes coriorretinianas, após 2 meses.

habitante natural do corpo humano, muitas vezes leva a que culturas positivas para este microorganismo sejam desvalorizadas, julgando-se tratar de contaminação, o que pode levar ao atraso do diagnóstico.

É fundamental importância a avaliação oftalmológica nos doentes com fungemia, para um diagnóstico precoce a fim de se melhorar o prognóstico visual.

Os achados oftalmológicos característicos são turvação visual, dor, sendo esta menos intensa que nas endoftalmite bacterianas e fotofobia. Miodesopsias são frequentes. A lesão característica por *Candida* é a lesão branca, única ou múltipla, pouco definida, envolvendo coróide e retina, por vezes circundadas por hemorragias intra-retinianas, levando ao aspecto das “manchas de Roth”, e geralmente localizadas no polo posterior. As opacidades vítreas são tipicamente branco-amarelas com aspecto de colar de pérolas. O atingimento bilateral ocorre em aproximadamente em 25% dos casos. Após o processo de cicatrização as lesões coriorretinianas podem evoluir com neovascularização, membranas epirretinianas, tracção vítreo-retiniana e descolamento de retina⁵.

O tratamento dependerá se a infecção é sistêmica ou localizada. O tratamento sistêmico está indicado nos casos de candidíase associada à coriorretinite sem opacidades vítreas. Nos casos de opacidades vítreas moderadas a graves, preconiza-se o uso de injeções intra-vítreas de anti-fúngico, bem como o recurso à vitrectomia via pars plana. No entanto, nestes casos se houver associação com candidemia está indicado a associação com tratamento sistêmico.

Nos últimos anos os imidazoles e triazoles têm surgido como opções terapêuticas à anfotericina B no tratamento destas patologias, com menor toxicidade, melhor tolerabilidade e são eficazes contra diversas espécies de fungos. No entanto a penetração vítreo, após administração sistêmica era insatisfatória com a maioria deles. Uma recente alternativa é o voriconazol^{6,7}, um triazol, de segunda geração,

derivado do fluconazol, com 96% de biodisponibilidade oral e largo espectro de ação. Hariprasad *et al*⁸, reportaram boa penetração intra-ocular, seja no humor aquoso ou vítreo, após administração oral, com concentrações inibitórias mínimas satisfatórias para a maioria dos fungos em olhos não inflamados. A dose preconizada é de 400mg de 12/12h, como dose de ataque, seguida de 200mg de 12/12h. A dose para injeção intra-vítrea é de 100µg/0,1ml, e concentrações finais intra-vítrea de 25µg/ml, não demonstraram alterações electrorretinográficas/histológicas em ratos⁹. Neste caso em específico este anti-fúngico demonstrou excelente efectividade, com bom resultado funcional e anatómico, após administração oral, sem necessidade de injeção intra-vítrea e vitrectomia.

Por se tratar de uma patologia com potencial oftalmológico devastador, o seu diagnóstico deve ser precoce, com alto grau de suspeição nos doentes de risco, a fim de se tentar conseguir um melhor prognóstico visual. O voriconazol surge como uma alternativa eficaz, com melhor tolerabilidade e menor toxicidade, por vezes como também descrito neste caso, sem recurso a procedimentos mais invasivos¹⁰.

REFERÊNCIAS

1. Shah CP, Mkecy J, Spirn MJ, Maguire J. Ocular candidiasis: a review. *Br J Ophthalmol*. 2008 Apr;92(4):466-8.
2. Donahue SP, Grevin CM, Zuravleff JJ, Eller AW, Nguyen MH, Peacock JE Jr, et al. Intraocular candidiasis in patients with candidemia. Clinical implications derived from a prospective multicenter study. *Ophthalmology*. 1994 Jul;101(7):1302-9.
3. Parke DW 2nd, Jones DB, Gentry LO. Endogenous endophthalmitis among patients with candidemia. *Ophthalmology*. 1982 Jul;89(7):789-96

4. Pettit TH, Edwards JE Jr, Purdy EP, et al. Endogenous fungal endophthalmitis. In: Pepose JS, Holl GN, Wilhelmus KR, eds. *Ocular Infection and Immunity*. St Louis: Mosby; 1996:1262-1285.
5. Shah GK, Fischer D, Fineman MS, Sharma S, Maguire J. Subretinal neovascularization secondary to *Candida* endophthalmitis: long-term follow-up after submacular surgery. *Retina*. 1999;19(1):81-2.
6. Breit SM, Hariprasad SM, Mieler WF, Shah GK, Mills MD, Grand MG. Management of endogenous fungal endophthalmitis with voriconazole and caspofungin. *Am J Ophthalmol*. 2005 Jan;139(1):135-40.
7. Ghannoum MA, Kuhn DM. Voriconazole-better chances for patients with invasive mycoses. *Eur J Med Res* 2002;7:242-256.
8. Hariprasad SM, Mieler WF, Holz ER, Gao H, Kim JE, Chi J, Prince RA. Determination of vitreous, aqueous, and plasma concentration of orally administered voriconazole in humans. *Arch Ophthalmol*. 2004 Jan;122(1):42-7.
9. Hua G, Pennesi M, Shah K, et al. Intravitreal voriconazole: an electroretinographic and histopathologic study. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1687-1692.
10. Biju R, Sushil D, Georgy NK. Successful management of presumed *Candida* endogenous endophthalmitis with oral voriconazole. *Indian J Ophthalmol*. 2009 Jul-Aug;57(4):306-8.

Trabalho apresentado no 52º Congresso da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.

Todos os autores declaram não terem conflito de interesses

CONTACTO

audreysampaio@gmail.com

Alameda Santo António dos Capuchos, Departamento de Oftalmologia

1169-050 Lisboa