

# Uso do fluconazol endovenoso no tratamento da endoftalmite fúngica endógena: relato de caso

*Intravenous fluconazole use in the treatment of fungic endogenous endophthalmitis: case report*

Patrícia de Freitas Dotto<sup>1</sup>  
 Luciana Duarte Rodrigues<sup>2</sup>  
 Maria de Lourdes Brandão Fernandes<sup>3</sup>  
 Bettina Barbosa Duque Figueira<sup>4</sup>  
 Walter Yukihiko Takahashi<sup>5</sup>  
 José Carlos Eudes Carani<sup>6</sup>  
 Pedro Durães Serracarbassa<sup>7</sup>

## RESUMO

Os autores descrevem um caso de endoftalmite endógena por *Candida albicans*, em recém-nascido prematuro, refratária ao tratamento com anfotericina B endovenosa e que apresentou resolução com o uso do fluconazol endovenoso. Ressaltam ainda os aspectos clínicos da endoftalmite endógena por *Candida albicans* por meio de revisão da literatura.

**Descritores:** Candidíase; Endoftalmite/quimioterapia; Infecções oculares fúngicas/quimioterapia; Prematuro; *Candida albicans*/isolamento & purificação; Fluconazol/uso terapêutico

## INTRODUÇÃO

A *Candida albicans* é o agente etiológico mais comum relacionado a endoftalmite fúngica endógena<sup>(1-4)</sup>, demonstrando-se altamente patogênica quando comparada a outras espécies<sup>(5)</sup> na evolução desta doença. Nas últimas décadas, o aumento da incidência de endoftalmite fúngica endógena<sup>(6)</sup> sofreu influência de vários fatores, como a difusão da antibioticoterapia<sup>(7-8)</sup>, a cateterização intravenosa<sup>(9-12)</sup>, o emprego da nutrição parenteral prolongada<sup>(13)</sup>, a imunossupressão causada por doença sistêmica ou induzida por terapia imunossupressiva<sup>(4,14-16)</sup>, o uso de drogas ilícitas<sup>(17)</sup> e a prematuridade ao nascimento<sup>(18-24)</sup>.

Os fungos têm emergido como importantes patógenos nas unidades de terapia intensiva neonatal, constituindo 0,9% do total de admissões, atingindo em especial os recém-nascidos prematuros de muito baixo peso, com incidência de infecção sistêmica de 2 a 5%<sup>(25)</sup>.

O acometimento ocular na infecção fúngica sistêmica tem sido relatado em frequências que variam de 9<sup>(26)</sup> a 45%<sup>(27)</sup>.

As características oftalmológicas associadas ao quadro clínico do paciente e a positividade da cultura extra-ocular para *Candida* sp são consideradas diagnósticas de endoftalmite fúngica. No entanto, nos recém-nascidos prematuros de muito baixo peso, estas culturas costumam ser negativas e o diagnóstico é usualmente baseado no aspecto fundoscópico da lesão<sup>(28)</sup>.

Atualmente novos métodos diagnósticos e opções utilizadas no tratamento das infecções fúngicas intra-oculares<sup>(29-31)</sup> surgem como alternativas ao uso da anfotericina B.

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, branco, prematuro, referido ao Serviço de Oftalmologia do HC-USP aos 42 dias de vida para avaliação oftalmológica devido à infecção fúngica sistêmica, no 28º dia de tratamento com anfoteri-

<sup>1</sup> Médica Pós-Graduada em Oftalmologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). São Paulo (SP).

<sup>2</sup> Médica Pós-Graduada em Oftalmologia pela Faculdade de Medicina da USP. São Paulo (SP).

<sup>3</sup> Médica do Serviço de Neonatologia do Hospital Municipal Carmo Caricchio.

<sup>4</sup> Médica do Serviço de Neonatologia do Hospital Municipal Carmo Caricchio.

<sup>5</sup> Médico Assistente Doutor da Clínica Oftalmológica da Faculdade de Medicina da USP. São Paulo (SP).

<sup>6</sup> Médico Assistente Doutor da Clínica Oftalmológica da Faculdade de Medicina da USP. São Paulo (SP).

<sup>7</sup> Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da USP. São Paulo (SP).

**Endereço para correspondência:** Pedro D. Serracarbassa - Av. Brigadeiro Faria Lima 1903, cj. 43 São Paulo (SP) CEP 01472-001 E-mail: serracar@brfree.com.br

Recebido para publicação em 17.08.2004  
 Versão revisada recebida em 13.01.2005  
 Aprovação em 23.03.2005

**Nota Editorial:** Após concluída a análise do artigo sob sigilo editorial e com a anuência do Dr. Eduardo Cunha de Souza sobre a divulgação de seu nome como revisor, agradecemos sua participação neste processo.

cina B. A idade gestacional conceptual foi 36 semanas e o peso ao nascimento 1.730 g, sendo pequeno para idade gestacional, com apgar:5-8, desconforto respiratório precoce, sepsis neonatal precoce e tardia, anemia, plaquetopenia, meningite, candidíase sistêmica e abscessos em couro cabeludo e no membro superior direito. Permaneceu sob ventilação mecânica por 33 dias, nutrição parenteral prolongada por 27 dias e flebotomia por 16 dias. Recebeu antibioticoterapia sistêmica (penicilina/amicacina; vancomicina/imipenem) nos primeiros trinta dias de vida. A anfotericina B foi associada no 14º dia de vida (dose acumulada de 26,25 mg/kg), após isolamento de *Candida albicans* na hemocultura e no produto de drenagem dos abscessos cutâneos. As culturas de ponta de cateter da flebotomia, da secreção contida no tubo de ventilação mecânica e da sonda nasogástrica foram negativas.

A avaliação oftalmológica foi realizada no 42º dia de vida. No momento da avaliação, o paciente apresentava estado geral regular, mas os sinais sistêmicos demonstravam melhora clínica progressiva desde a instituição da anfotericina B. No exame ocular externo, observou-se hiperemia discreta em AO, com nítido aumento da Po do OD à digitopressão e aumento dos diâmetros corneano e axial. À biomicroscopia, o olho direito apresentava hiperemia conjuntival 2-3+/4+, com injeção ciliar, aumento do diâmetro corneano e edema estromal 2+/4+, flare 2+/4+, seclusão pupilar e opacificação total do cristalino; o olho esquerdo apresentava discreta injeção ciliar, córnea lisa, branca e transparente, ausência de reação de câmara anterior, pupila regular e cristalino transparente. A fundoscopia do olho direito foi impossibilitada pela opacidade de meios e a câmara posterior foi avaliada através da ultrasonografia. À oftalmoscopia binocular indireta do olho esquerdo observou-se vítreíte 2-3+/4+ e lesão esbranquiçada no pólo posterior, nasal à papila e anteriorizada ao plano retiniano. A ultra-sonografia do olho direito foi compatível com aumento do comprimento axial, turvação vítrea em pólo posterior e aumento da escavação e do olho esquerdo, com presença de debris inflamatórios densos no pólo posterior e discreto espessamento da coróide. Foi instituído fluconazol na dosagem de 7mg/kg/dia e suspensa a anfotericina B. O paciente foi submetido à reavaliação oftalmológica semanal, incluindo a ultra-sonografia em AO (Figuras 1 e 2). No 7º dia de tratamento com fluconazol, observou-se diminuição da turvação vítrea e floculação no vítreo, sobre a retina, no pólo posterior do olho esquerdo. No 15º dia de tratamento com fluconazol, o olho direito apresentava-se calmo, com regressão do edema corneano, ausência de hiperemia conjuntival e câmara anterior sem reação. A ultra-sonografia apresentava vítreo anecóico e a escavação permanecia aumentada. A oftalmoscopia do olho esquerdo era compatível com a normalidade, com desaparecimento da lesão.

## DISCUSSÃO

A *C. albicans* pode ser adquirida tanto verticalmente, por via ascendente ou transvaginal, como horizontalmente, estando presente em 64% dos recém-nascidos prematuros de muito baixo

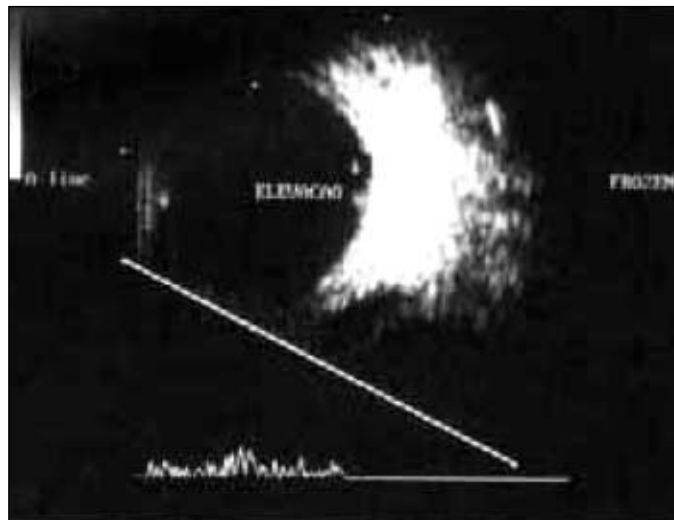


Figura 1 - Ecografia do olho direito. Aumento do comprimento axial, turvação vítrea no pólo posterior e aumento da escavação

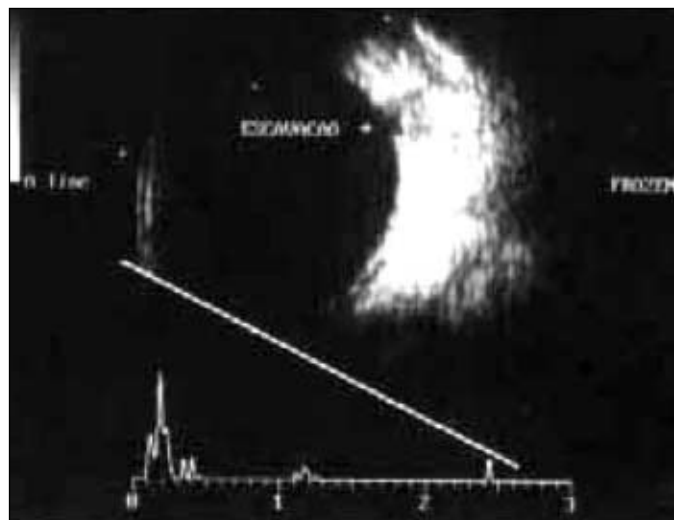


Figura 2 - Ecografia do olho esquerdo. Pontos hiperecogênicos móveis, de baixa refletividade sobre o pólo posterior (figura 2)

peso após a 4ª semana de vida. Apenas 8% chegam a apresentar sepsse fúngica e a maioria permanece assintomática<sup>(32)</sup>.

Por ser um habitante normal do trato gastrointestinal e regiões mucocutâneas, o crescimento da *C. albicans* é normalmente inibido pelas bactérias presentes no intestino<sup>(3)</sup>. Nas patologias onde a antibioticoterapia sistêmica prolongada é requerida, como no presente caso, há alteração da flora intestinal viabilizando a proliferação fúngica e sua disseminação por via hematogênica<sup>(33)</sup>. Os sinais sistêmicos associados a infecções fúngicas disseminadas em prematuros de muito baixo peso incluem temperatura corporal instável, hiperglicemia, dificuldade respiratória, distensão abdominal e hipotensão<sup>(33)</sup>. Frequentemente, estas crianças são tratadas com nutrição parenteral, uso de cateteres e antibióticos de largo espectro. A prematuridade de nascimento do paciente e a exposição a

vários fatores de risco como cateterização venosa, sondagem gástrica e ventilação mecânica propiciaram um ambiente favorável ao desenvolvimento da infecção fúngica<sup>(1)</sup>.

O acometimento ocular foi denotado por injeção conjuntival, injeção ciliar, precipitados ceráticos, células inflamatórias na câmara anterior e membrana pupilar. Estes sinais e outros, como membrana ciclítica, edema do nervo óptico e perivasculite podem fazer parte do quadro clínico da endoftalmite fúngica endógena<sup>(34)</sup>. O sinal oftalmológico característico é a presença de lesão branca, elevada, de superfície lisa e pouco delimitada, envolvendo a coróide e retina, localizada no pólo posterior, podendo ser única ou múltipla. Muitas vezes, essas lesões são circundadas por hemorragias intra-retinianas, levando ao aspecto das “manchas de Roth”, e associadas a opacidades vítreas branco-amareladas, conectadas por traves, semelhante a “colar de pérolas”<sup>(22)</sup>. Neste paciente só foram observadas opacidades vítreas floculares, não sendo possível quantificar o grau de comprometimento retiniano. As lesões da retina e coróide podem dar lugar a cicatrizes fibrosas com possível formação de membranas neovasculares, membrana epirretiniana, tração vítreo-retiniana e descolamento de retina<sup>(34)</sup>. Raramente há opacificação do cristalino<sup>(20)</sup>, como observado neste caso. O diagnóstico presuntivo de endoftalmite endógena no presente caso foi estabelecido a partir do quadro clínico ocular e da positividade para *C. albicans*, tanto da hemocultura quanto da cultura do produto de drenagem dos abscessos. A ultra-sonografia ocular foi útil na detecção de envolvimento do segmento posterior e também na monitorização da evolução do processo infeccioso, principalmente do olho direito, onde a opacificação total do cristalino impossibilitou a oftalmoscopia. São descritos ecos de baixa refletividade e alta mobilidade no vítreo, grandes vacúolos intravítreos e espessamento da hialóide posterior na maioria dos casos de endoftalmite fúngica<sup>(35)</sup>.

Apesar dos vários fármacos disponíveis no mercado atualmente, a anfotericina B ainda é o antifúngico de eleição<sup>(36)</sup>. A droga está disponível apenas para administração por via intravenosa. A disfunção renal é o mais importante efeito tóxico e costuma ser reversível quando cessada a terapia<sup>(37)</sup>. O tratamento sistêmico, em doses de 0,25 mg/kg a 1,5 mg/kg ao dia, é geralmente indicado nos casos de candidíase associada à coriorretinite sem opacidades vítreas. A vitrectomia via pars plana e a injeção intravítrea de 5 a 10 mg de anfotericina B são as opções terapêuticas nos casos de opacidades vítreas moderadas ou severas. Nos casos de opacidades vítreas leves, sem associação com candidemia, considera-se somente o tratamento com injeções intravítreas da droga<sup>(38)</sup>. Especula-se que níveis subterapêuticos intravítreos, alcançados quando a anfotericina B é administrada por via endovenosa, sejam os responsáveis pelo fracasso terapêutico nos casos de infecções intra-oculares persistentes com envolvimento vítreo<sup>(38-39)</sup>. Entretanto, o quadro clínico sistêmico e o risco anestésico do paciente impossibilitaram a realização da injeção intravítrea ou vitrectomia. Dentre as opções terapêuticas<sup>(28)</sup>, o fluconazol<sup>(40)</sup> apresenta-se altamente eficaz contra as espécies de *Candida* e de outros fungos,

podendo ser administrado por via oral, na dosagem de 200 a 400 mg ao dia, ou por via intravenosa.

No entanto, a penetração intravítrea do fluconazol administrado por via sistêmica é controversa na literatura<sup>(41)</sup>. Estudos mostraram que a monoterapia com fluconazol sistêmico foi eficaz no tratamento da endoftalmite endógena fúngica, com ou sem vitrectomia concomitante, inclusive com total desaparecimento das lesões<sup>(6,41-44)</sup>. Sendo assim, optou-se por esta modalidade terapêutica. Na falência terapêutica da anfotericina B, a eficácia do fluconazol foi atribuída a um sinergismo entre as duas drogas<sup>(2)</sup>. Entretanto, modelos experimentais de endoftalmite por *Candida* em coelhos sugerem baixa eficácia do fluconazol sistêmico nos casos de endoftalmite decorrentes de candidíase disseminada, ocorrendo falência terapêutica entre 25-37,5%<sup>(45-47)</sup>.

Ressalta-se aqui a importância da avaliação oftalmológica dos recém-nascidos com sepse fúngica, especialmente quando há acometimento meníngeo, pelo risco de complicações oculares potencialmente debilitantes que requerem intervenção precoce e porque a piora do quadro clínico ocular pode ocorrer a despeito da melhora sistêmica do paciente.

Mesmo sendo a anfotericina B, atualmente, o antifúngico mais eficaz disponível, casos de resistência à droga são descritos. O uso de fluconazol endovenoso mostrou-se eficaz no tratamento da endoftalmite fúngica endógena no presente caso, sem a necessidade de vitrectomia e/ou injeção intravítrea. Estudos futuros são necessários no intuito de avaliar a eficácia desta modalidade terapêutica.

---

#### ABSTRACT

---

The authors describe a case of endogenous *Candida albicans* endophthalmitis in one extremely low birth-weight newborn refractory to endovenous amphotericin B treatment that presented resolution with the use of endovenous fluconazole. Clinical aspects of endogenous *Candida albicans* endophthalmitis are also pointed out by a review of the literature.

**Keywords:** Candidiasis; Endophthalmitis/drug therapy; Eye infections, fungal/drug therapy; Infant, premature; *Candida albicans*/isolation & purification; Fluconazole/therapeutic use

---

#### REFERÊNCIAS

---

1. Clinch TE, Duker JS, Eagle RC Jr, Calhoun JH, Augsburger JJ, Fischer DH. Infantile endogenous *Candida* endophthalmitis presenting as cataract. *Surv Ophthalmol.* 1989;34(2):107-12.
2. Essman TF, Flynn HW Jr, Smiddy WE, Brod RD, Murray TG, Davis JL, et al. Treatment outcomes in a 10-year study of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1997;28(3):185-94.
3. Neves RA, Rigueiro MP, Bordon AF, Burnier M Jr. Endoftalmite micótica endógena: aspectos clínicos e histopatológicos de 3 casos. *Arq Bras Oftalmol.* 1990;53(1):20-2.
4. Heinemann MH, Bloom AF, Horowitz J. *Candida albicans* endophthalmitis in a patient with AIDS: Case report. *Arch. Ophthalmol.* 1987;105(9):1172-3.
5. Fujita NK, Henderson DK, Hokey LJ, Guze LB, Edwards JR Jr. Comparative

- ocular pathogenicity of *Cryptococcus neoformans*, *Candida glabrata*, and *Aspergillus fumigatus* in the rabbit. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1982;22(3):410-4.
6. Samiy N, D'amico DJ. Endogenous fungal endophthalmitis. *Int Ophthalmol Clin.* 1996;36(3):147-62.
  7. Seelig MS. The role of antibiotics in the pathogenesis of *Candida* infections. *Am J Med.* 1966;40(6):887-917.
  8. Baley JE, Annable WL, Kliegman RM. *Candida* endophthalmitis in the premature infant. *J Pediatr.* 1981;98(3):458-61.
  9. Klein JJ, Watanakunakorn C. Hospital-acquire fungemia: Its natural course and clinical significance. *Am J Med.* 1979;67(1):51-8.
  10. Dellon AL, Stark WJ, Chretien PB. Spontaneous resolution of endogenous *Candida* endophthalmitis complicating intravenous hyperalimentation. *Am J Ophthalmol.* 1975;79(4):648-54.
  11. Rose HD. Venous catheter-associated candidemia. *Am J Med Sci.* 1978;275(3):265-9.
  12. Henderson DK, Edwards JE Jr, Montgomerie JZ. Hematogenous *Candida* endophthalmitis in patients receiving parenteral hyperalimentation fluids. *J Infect Dis.* 1981;143(5):655-61.
  13. McDonnell PJ, McDonnell JM, Brown RH, Green WR. Ocular involvement in patients with fungal infections. *Ophthalmology.* 1985;92(5):706-9.
  14. Bodey GP. Infections in cancer patients. *Cancer Treat Rev.* 1975;2(2):89-128.
  15. Wingard JR, Merz WG, Saral R. *Candida tropicalis*: a major pathogen in immunocompromised patients. *Ann Intern Med.* 1989;91(4):539-43.
  16. Clift RA. Candidiasis in the transplant patient. *Am J Med.* 1984;77(Suppl 4D):34-8.
  17. Getnick RA, Rodrigues MM. Endogenous fungal endophthalmitis in a drug addict. *Am J Ophthalmol.* 1974;7(5):680-3.
  18. Annable WL, Kachmer ML, DiMarco M, DeSantis D. Long-term follow-up of *Candida* endophthalmitis in the premature infant. *J Pediatric Ophthalmol Strabismus.* 1990;27(2):103-6.
  19. Enzenauer RW, Calderwood S, Levin AV, Elder JE, Morin JD. Screening for fungal endophthalmitis in children at risk. *Pediatrics.* 1992;90(3):451-7.
  20. Todd Johnston W, Cogen MS. Systemic candidiasis with cataract formation in a premature infant. *JAAPOS.* 2000;4(6):386-8.
  21. Stern JH, Calvano C, Simon JW. Recurrent endogenous candidal endophthalmitis in a premature infant. *JAAPOS.* 2001;5(1):50-1.
  22. Palmer EA. Endogenous *Candida* endophthalmitis in infants. *Am J Ophthalmol.* 1980;89(3):388-95.
  23. Gago LC, Capone A Jr, Trese MT. Bilateral presumed endogenous *Candida* endophthalmitis and stage 3 retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(4):611-3.
  24. Deconinck H, Libert J, Biarent D, Caspers-Velu LE. Endogenous mycotic endophthalmitis in an infant. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 1991;241:77-83.
  25. Phillips G, Golledge C. Fungal infections in neonates. *J Antimicrob Chemother.* 1991;28(2):159-61.
  26. Donahue SP, Greven 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;101(7):1302-9.
  27. Chen JY. Neonatal candidiasis associated with meningitis and endophthalmitis. *Acta Paediatr Jpn.* 1994;36(3):261-5.
  28. Serracarbassa PD. Estudo experimental da toxicidade retiniana e eficácia da injeção intravítrea de espartanamicina B no tratamento da endoftalmite por *Candida albicans* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2000.
  29. Serracarbassa PD, Peyman GA, Liang C, Calixto N Jr, Nair MG. Toxicity and efficacy of intravitreal spartanamicin B in the treatment of *Candida albicans* endophthalmitis. *Int Ophthalmol.* 1998;22(1):53-8.
  30. Shahsavari M, Peyman GA, Niesman MR. Retinal toxicity and in vitro efficacy study of ciprofungin (LY121019). *Ophthalmic Surg.* 1990;21(10):726-8.
  31. Dunlap WA, Karacorlu M, Peyman GA, Nair MG, Rahimy M, Pedroza L. Retinal toxicity of intravitreally injected faerifungin. *Ophthalmic Surg.* 1994;25(5):303-3.
  32. Baley JE, Kliegman RM, Boxerbaum B, Fanaroff AA. Fungal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics.* 1986;78(2):225-32.
  33. Edwards JE Jr, Foos RY, Montgomerie JZ, Guze LB. Ocular manifestations of *Candida* septicemia: review of seventy-six cases of hematogenous *Candida* endophthalmitis. *Medicine (Baltimore).* 1974;53(1):47-75.
  34. 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.
  35. Dacey MP, Valencia M, Lee MB, Dugel PU, Ober RR, Green RL, et al. Echographic findings in infections endophthalmitis. *Arch Ophthalmol.* 1994;112(10):1325-33.
  36. Louria DB, Dineen P. Amphotericin B in the treatment of disseminated moniliasis. *JAMA.* 1960;174:273-9.
  37. Butler WT. Pharmacology, toxicity and therapeutic usefulness of amphotericin B. *JAMA.* 1966;195(5):371-5.
  38. Peyman GA, Raichand M, Bennett TO. Management of endophthalmitis with pars plana vitrectomy. *Br J Ophthalmol.* 1980;64(7):472-5.
  39. Griffin JR, Foos RY, Pettit TH. Relationship between *Candida* endophthalmitis, candidemia and disseminated candidiasis. In: 22° Concilium Ophthalmologicum. Paris 1974. p.661.
  40. Laatikainen L, Tuominen M, Von Dickhoff K. Treatment of endogenous fungal endophthalmitis with systemic fluconazole with or without vitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 1992;113(2):205-7.
  41. Smiddy WE. Treatment outcomes of endogenous fungal endophthalmitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 1998;9(3):66-70.
  42. Penk A, Pittrow L. [Status of fluconazole in the therapy of endogenous *Candida* endophthalmitis]. *Mycoses.* 1998;41(Suppl 2):41-4. Germany.
  43. Mistberger A, Graf B. [Endogenous candida endophthalmitis: a new therapy]. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1991;199(6):446-9. Germany.
  44. Luttrull JK, Wan WL, Kubak BM, Smith MD, Oster HA. Treatment of ocular fungal infections with oral fluconazole. *Am J Ophthalmol.* 1995;119(4):477-81.
  45. Nomura J, Ruskin J. Failure of therapy with fluconazole for candidal endophthalmitis. *Clin Infect Dis.* 1993;17(5):888-9.
  46. Filler SG, Crislip MA, Mayer CL, Edwards JE Jr. Comparison of fluconazole and amphotericin B for treatment of disseminated candidiasis and endophthalmitis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35(2):288-92.
  47. Gupta SK, Dhingra N, Velpandian T, Jaiswa I. Efficacy of fluconazole and liposome entrapped fluconazole for *C. albicans* induced experimental mycotic endophthalmitis in rabbit eyes. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78(4):448-50.

Visite o site eletrônico dos ABO

[www.aboonline.com.br](http://www.aboonline.com.br)

