



Fatores de Risco e Tratamento de Infecções Fúngicas em UTI

Alberto Chebabo

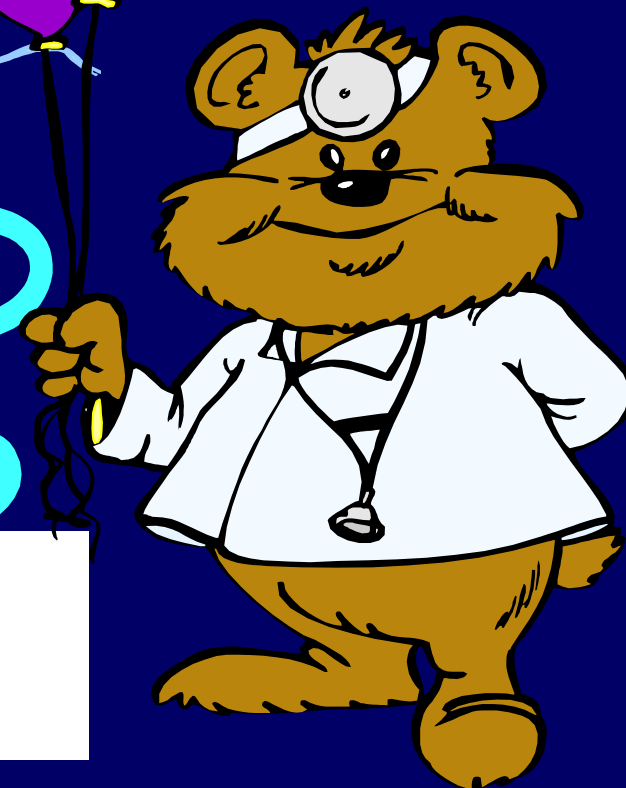
Chefe do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias – HUCFF/UFRJ
Diagnósticos da América/DASA – RJ

Infecção Fúngica Invasiva



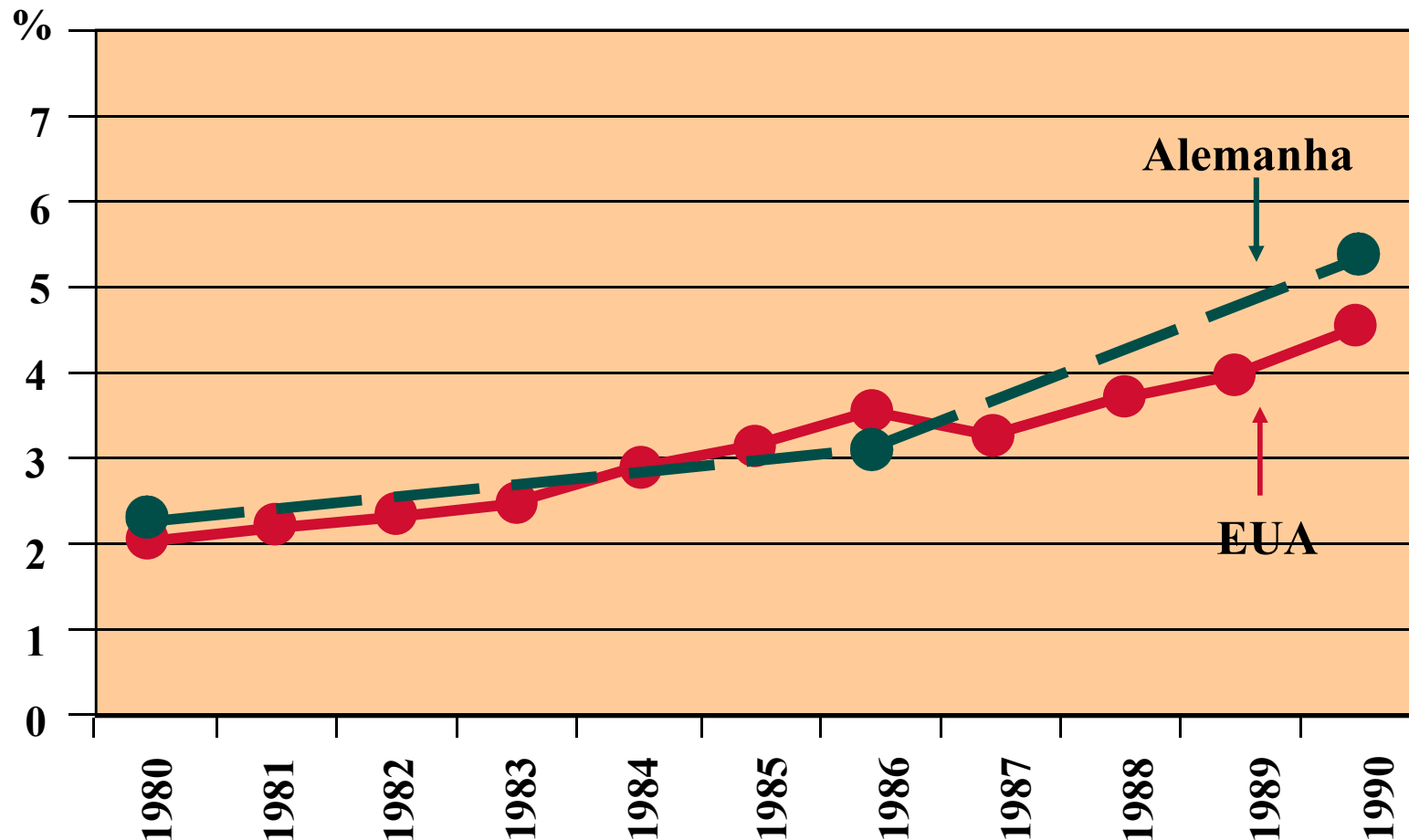


Fatores Predisponentes para
Infecção Fúngica Invasiva



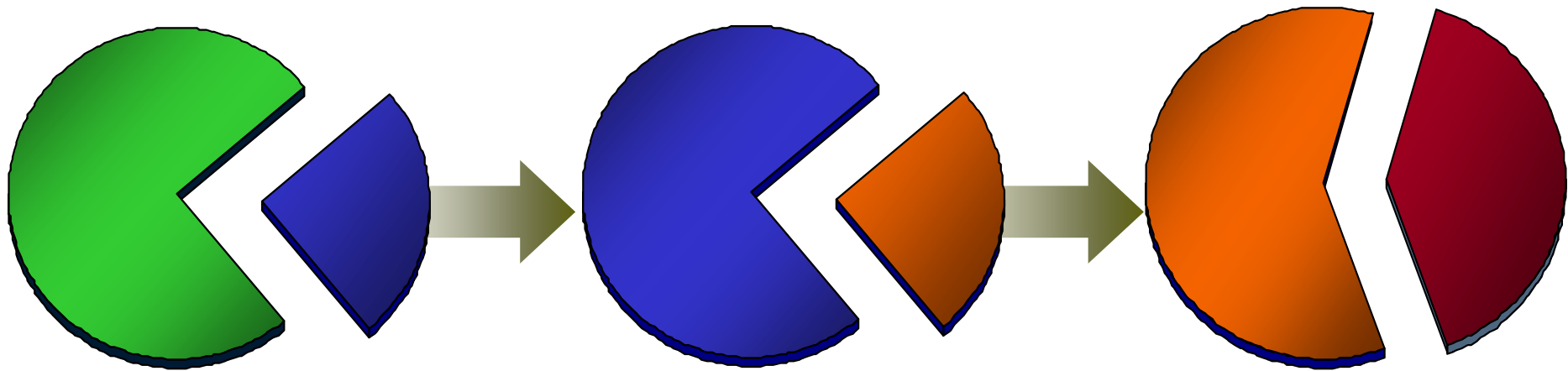


Aumento nas taxas de infecções fúngicas hospitalares



Distribuição de Patógenos em ICS em Hospitais Terciários

Variáveis	SÉRIES			
Autor	RICHARDS e cols. (EUA)	VINCENT e cols. (EUROPA)	PFALLER e cols. (EUA)	COLOMBO e cols. (Brasil)
Ano	1993	1995	1999	2006
Agentes	1º S. coag. neg. 2º Enterobacterias 3º <i>S. aureus</i> 4º <i>Candida</i> sp 5º <i>Enterococcus</i> sp. 6º Outros	1º Enterobacterias 2º <i>S. aureus</i> 3º <i>P. aeruginosa</i> 4º S. coag. neg. 5º <i>Candida</i> sp. 6º Outros	1º S. coag. neg. 2º <i>S. aureus</i> 3º <i>Enterococcus</i> sp 4º <i>Candida</i> sp 5º Outros	1º S. coag. neg. 2º <i>S. aureus</i> 3º <i>K. pneumoniae</i> 4º <i>Candida</i> sp 5º Outros



Pacientes de risco

- ▶ Cirurgia
- ▶ Leucopenia
- ▶ Queimados
- ▶ Prematuros
- ▶ Idosos (> 70)

Exposição

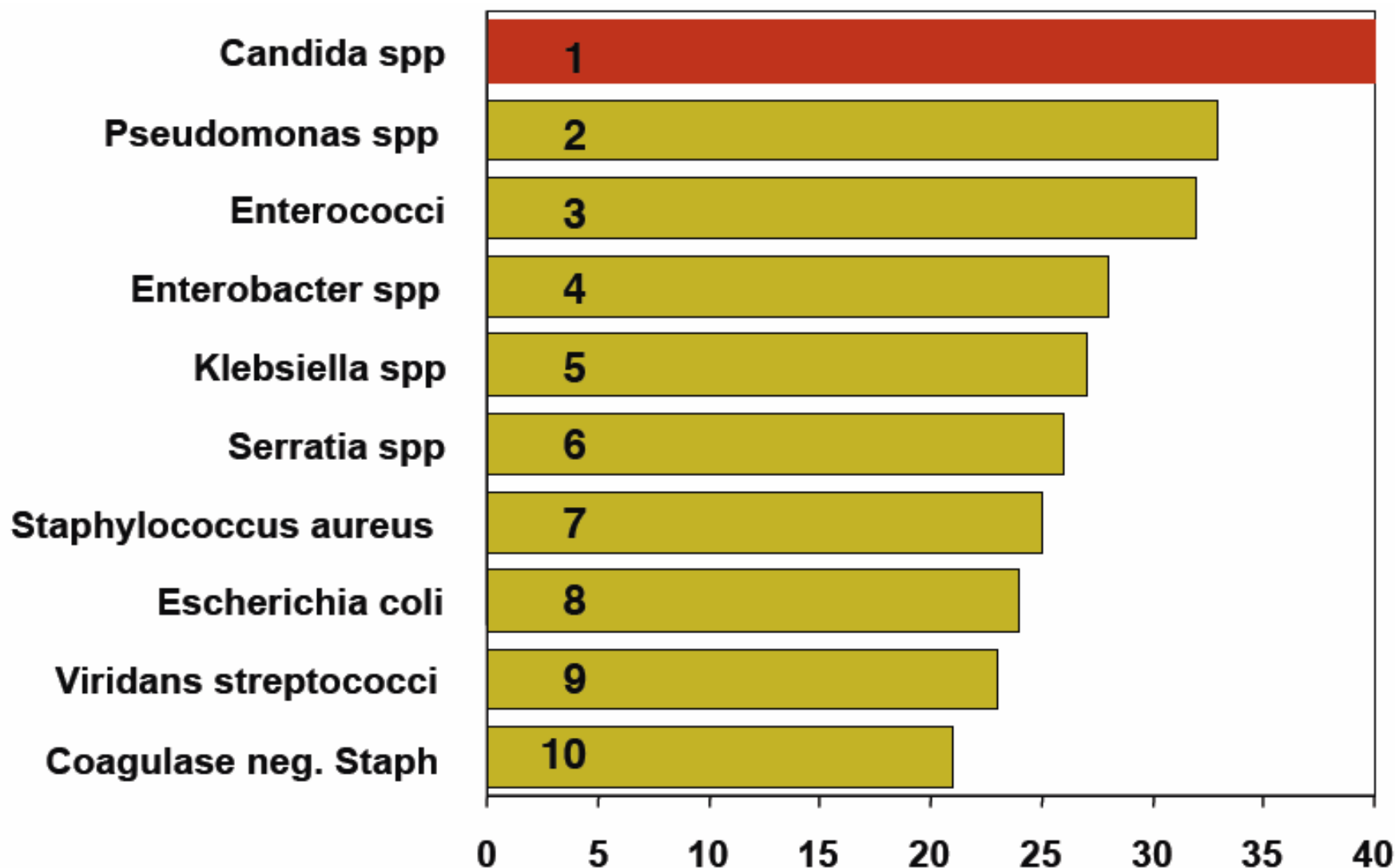
- ▶ UTI ≥ 7 days
- ▶ CVCs
- ▶ Diálise
- ▶ Antibióticos
- ▶ NTP
- ▶ Colonização

Se ocorre Candidemia...

- ~60% morrem
- ~1/2 candidemia
- ~1/2 Dç base
- ~40% sobrevive
- Aumento de LOS ~30 dias



Mortalidade Relacionada à Bacteremia





Candidemia no Brasil

- ▶ Incidência
 - 2,5–3,0 casos/1000 admissões em hospitais públicos
 - 1,1 casos/1000 admissões em hospitais privados
- ▶ *Candida* é a 4^a causa de bacteremia em hospitais públicos
- ▶ Candidemia e UTI
 - 12 Hospitais públicos: 42% dos pacientes em UTI, 66% de mortalidade
 - 6 Hospitais privados: 54% dos pacientes em UTI, 55% de mortalidade



Principais Fungos em Infecções Nosocomiais

▶ Leveduras

- *Candida* spp.
- *Pichia* spp.
- *Trichosporon* spp.

▶ Filamentosos

- *Aspergillus* spp.
- *Fusarium* spp.
- *Scedodporium* spp.

▶ Outras micoses emergentes

Distribuição de espécies de *Candida* em hemoculturas

Programa Sentry - Europa e America do Norte

% de isolados por area geográfica

Espécies	Europa (170)	USA (203)	Canadá (61)	América Lat. (712)
<i>C. albicans</i>	53	56	53	41
<i>C. parapsilosis</i>	21	9	23	20
<i>C. glabrata</i>	12	19	11	5
<i>C. tropicalis</i>	6	7	8	21
<i>C. guilliermondii</i>	4	1	--	2
<i>C. krusei</i>	1	2	2	1
<i>Candida</i> spp	3	6	3	1

Pfaller et al. Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 35:19-25
Colombo et al. J Clin Microbiol.2006;44(8):2816-23

Atividade antifúngica do fluconazol contra isolados de *Candida* na corrente sanguínea

Candidemia Brasil

Species	Range (µg/mL)	MIC-90% (µg/mL)	% Resistance
<i>Candida albicans</i> (291)	0.125 - 64	1	0.3
<i>C. tropicalis</i> (149)	0.125 - 32	1	0
<i>C. parapsilosis</i> (146)	0.125 - 8	4	0
<i>C. pelliculosa</i> (44)	0,5-1,6	8	0
<i>C. glabrata</i> (35)	2 – 64	32	6



Candidíase Invasiva

Fatores de Risco

- ▶ Cirurgia com perfuração recorrente do trato GI
- ▶ NPT
- ▶ Cateter Vascular Central
- ▶ Hemodiálise
- ▶ Queimados
- ▶ Neonatos
- ▶ Câncer
- ▶ Transplante



Colonização

Fator de Risco?

- ▶ Petri (ICM.1997)
- ▶ 1 ano com 8 centros na Europa
- ▶ Pacientes com internação > 10 dias
- ▶ Candidemia: 1%
- ▶ Todas candidíases invasivas: 2%
- ▶ Colonizados: 56%
- ▶ Colonizados: sem candidemia em 55%
- ▶ Valor preditivo positivo = 2%



Colonização

Fator de Risco?

- ▶ Estudo prospectivo em 861 pacientes com candidúria
- ▶ 90% usaram antibióticos
- ▶ 83,2% com dispositivos urinários
- ▶ 7 pacientes (1,3%) tiveram candidemia documentada
- ▶ Valor preditivo positivo: 1,3%



Colonização Em UTI – É Importante?

- ▶ Epidemiology Candidiasis Study (EPCAN)
 - 73 UTIs na Espanha
 - LOS > 7 dias
 - 1655 pacientes  92 com candidíase invasiva (55 c/ candidemia)
 - Colonização
 - Não: 699 (42%) – Candidíase Invasiva = 0
 - Sim: 956 (58%) – Candidíase Invasiva = 92 (5,5%)
 - VPP: 9,6% VPN: 100%
 - Amostras gástricas e de orofaringe com maior positividade



Profilaxia de Candidíase em UTI

- ▶ Blumberg et al, CID 2001;33:177–186
 - Cirurgia → Cateter de tripla luz
 - Insuficiência renal aguda
 - NPT
- ▶ Eggimann et al, Critical Care Med 1999;27
 - Cirurgia abdominal
 - Múltiplas perfurações
 - Fístula entero-cutâneas
 - Profilaxia antifúngica → Fluconazol (400 mg/dia)



Profilaxia Antifúngica

Definição por fatores de risco

- ▶ Estudo multicêntrico USA e Brasil
- ▶ 2890 pacientes com > 4 dias de internação
- ▶ Candidemia = 88 pacientes (3%)
- ▶ Análise retrospectiva
- ▶ Proposta de escore clínico
 - Incidência de candidemia pelo escore: 9,9%
- ▶ Iniciar Fluconazol para profilaxia quando preencher critérios do Escore



Profilaxia Antifúngica

Definição por Fatores de Risco

Proposta de Escore de Risco

- ▶ > 4 dias de UTI
- E
- ▶ **Pelo menos 1 dos seguintes:**
 - Antibiótico sistêmico
 - CVC
- E
- **Pelo menos 2 dos seguintes:**
 - Cirurgia
 - Uso de imunossupressor
 - Pancreatite
 - NPT
 - Diálise
 - Uso de corticóide



Profilaxia Antifúngica

Culturas de Vigilância

- ▶ Pacientes em UTI, c/ > 4 dias de internação
 - Cultura quantitativa semanal de aspirado gástrico e traqueal, urina e swab de orofaringe e nasal em pacientes de SICU.
 - Semeou em CHROMagar para identificação e contagem de colônias
 - Considerou como culturas altamente positivas (CCI) quando 100 UFC para swabs, 10^5 UFC/ml para urina, aspirado traqueal e gástrico.



Profilaxia Antifúngica

Culturas de Vigilância

- ▶ Considerou início de antifúngico quando $CCI \geq 0,4$ ($\geq 2/5$ sítios altamente colonizados)
- ▶ Fluconazol 400 mg/dia por 2 semanas ou descontaminação digestiva com Anfo B oral, se isolada *C. krusei*
- ▶ Reduziu candidíase comprovada de 2,2% para 0% ($p < 0,001$)
- ▶ Discute custo efetividade e aumento de cepas azole-resistentes.



Profilaxia Antifúngica

- ▶ UTI cirúrgica
- ▶ 260 pacientes com expectativa de internação > 3 dias
- ▶ Fluconazol 400 mg/dia X Placebo

Candidíase	Fluconazol n=130	Placebo n=130	P
Infecção p/ Candida	11 (8,5%)	20 (15%)	0,01
Peritonite	3	8	
Candidemia	1	3	
Cateter	1	6	
Mortalidade por todas as causas	14 (11%)	16 (12%)	NS



Profilaxia Reduz Candidemia?

► Metanálise:

- 4 estudos randomizados em UTI cirúrgica
- Redução das infecções por fungos
 - OR 0,44 (IC: 0,27–0,72, $p < .001$)
 - Maior parte infecções urinárias e peritonite
- **Sem efeito em Candidemia**
 - 14 casos total (2,2% de incidência)
- Sem efeito na mortalidade
 - OR 0,87 (IC:0,59–1,29, $p = \text{NS}$)



Podemos Prevenir Candidíase Invasiva?

- ▶ Colonização tem valor preditivo positivo baixo.

Kauffman et al. Clin Infect Dis.2000

Leon

9

- ▶ Pesquisa c

- Define pa
- Custo altc
- infecções

ntifúngico
jueno de

- ▶ Profilaxia

- Não demc
- mortalidade
- Estudos somente em UTI cirúrgica

de risco
emia e

NÃO

Ostrosky-Zeichner et al. Eur J Microbiol Infect Dis.
2007

Pelz et al. Ann Surg.2001



Terapia Empírica?

Tratamento precoce dos pacientes suspeitos de IFI?

Quando e em que pacientes?

Colonização + Sepses?

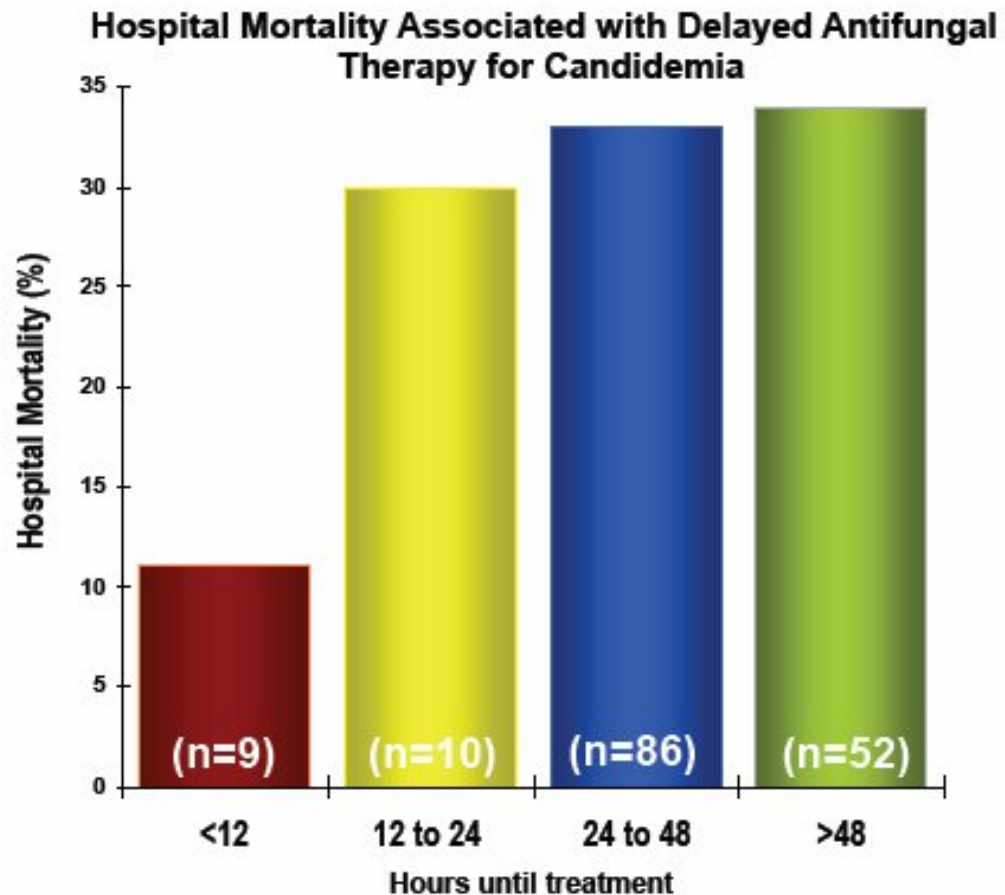


Tratamento Precoce de Candidemia

- ▶ É importante?
- ▶ Quando tratar?
- ▶ Como tratar?



É Importante?



- ▶ 157 pacientes com candidemia
- ▶ Estratificação de início de tratamento após hemocultura positiva
- ▶ Administração de antifúngico > 12 h após hemocultura positiva para fungo é determinante independente de mortalidade hospitalar ($p < 0,018$)



Quando Tratar?

► Candida Score:

- Cultura de vigilância semanais de urina, aspirado traqueal e orofaringe ou gástrico em 73 UTIs médico cirúrgicas na Espanha
- Definiu colonização unifocal ou multifocal
- Calculou OR para colonização vs. infecção comprovada
- Após regressão logística, definiu índice de risco : “Candida Score”

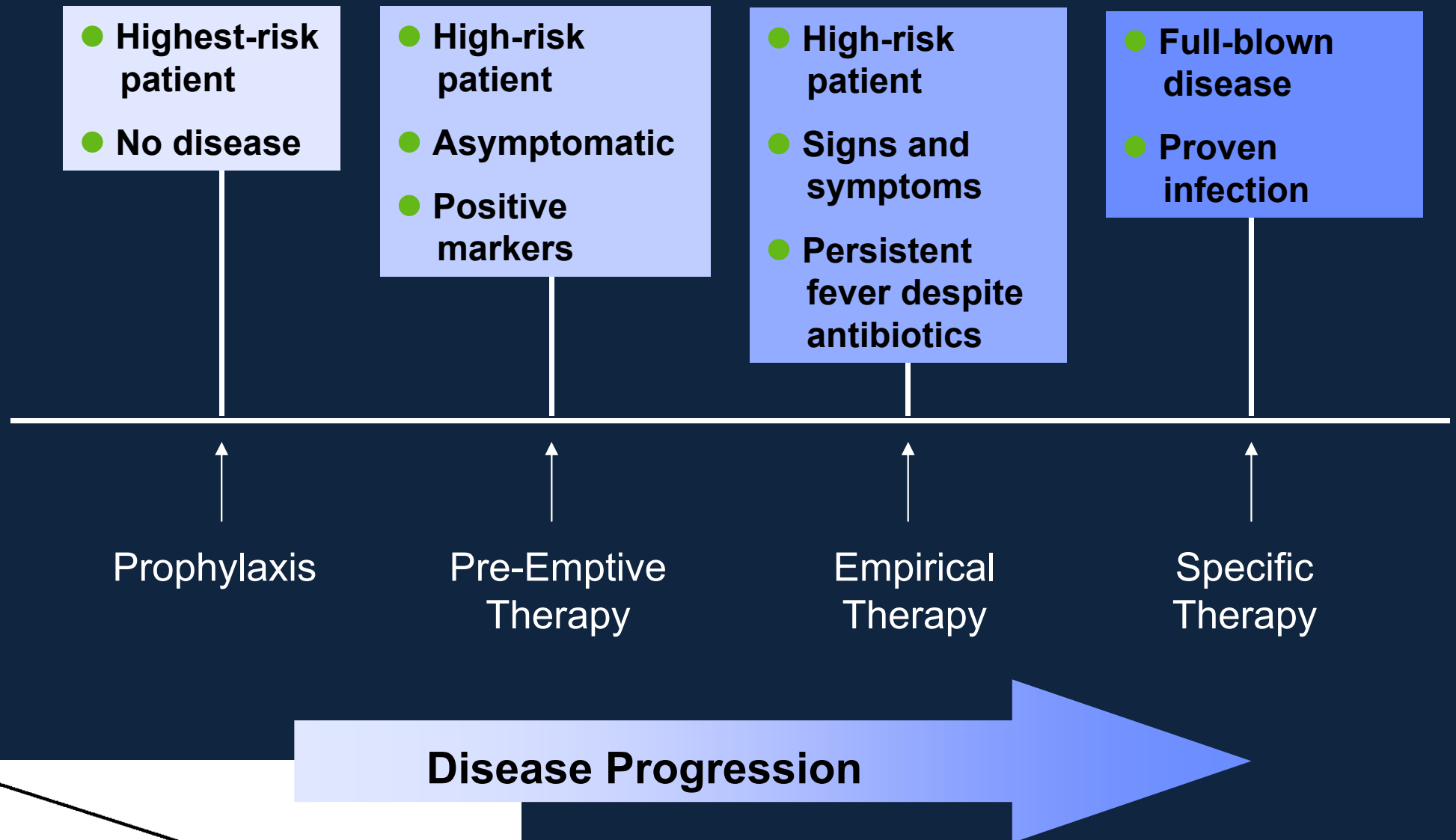


Quando Tratar?

- ▶ Candida Score=
 - 1 x (NPT) + 1 x (cirurgia) + 1 (Colonização multifocal por *Candida* spp.) + 2 x (sepse grave).
 - Variáveis codificadas como 0 = ausente ou 1 = presente.
 - Candida score > 2,5 se beneficiaria de tratamento antifúngico
- ▶ Utiliza dados clínicos e colonização
- ▶ Não testado prospectivamente
- ▶ Avaliar custo-benefício

Como Tratar?

Overview of Antifungal Management Strategies





Consenso IDSA 2009

Candidemia em pacientes não neutropênicos

- ▶ Fluconazol – ataque 800 mg (12 mg/kg), seguido de 400 mg/dia
 - Pacientes sem exposição prévia a azólicos e sem gravidade
- ▶ Equinocandinas
 - Pacientes com doença moderada e grave
 - Pacientes com exposição prévia a azólicos
- ▶ Trocar equinocandina para fluconazol para pacientes com isolamento de espécie de *Candida* sensível à azólicos e paciente estável



Consenso IDSA 2009

Candidemia em pacientes não neutropênicos

- ▶ *Candida glabrata* – utilizar equinocandina.

Pacientes em uso de fluconazol ou voriconazol e que estejam estáveis com culturas posteriores sem crescimento, manter azólico

- ▶ *Candida parapsilosis* – iniciar fluconazol. Pacientes com equinocandina que permaneçam estáveis com culturas posteriores sem crescimento, manter equinocandina



Consenso IDSA 2009

Candidemia em pacientes não neutropênicos

- ▶ Anfotericina deoxicolato (0,5 a 1 mg/kg/dia) e formulações lipídicas (3 a 5 mg/kg/dia)
 - Utilizar como alternativa em caso de intolerância ou não disponibilidade de outras drogas. Trocar para fluconazol se paciente estável ou crescimento de espécies sensíveis
- ▶ Voriconazol 400 mg (6 mg/kg) 2 vezes ao dia, por 2, seguido de 200 mg (3 mg/kg) 2x ao dia
 - Oferece pouca vantagem sobre fluconazol. Utilizar formulação oral para terapia sequencial para *C. krusei* ou *C. glabrata*.



Consenso IDSA 2009

Candidemia em pacientes não neutropênicos

- ▶ Duração da terapia
 - 2 semanas após última hemocultura seriada sem crescimento de *Candida*
- ▶ Remoção dos cateteres venosos nas primeiras 24 h está fortemente recomendada em pacientes com candidemia
- ▶ Fundoscopia de todos os pacientes com candidemia



Equinocandinas no Brasil

- ▶ Caspofungina (Cancidas®)
 - Ataque 70 mg, seguido de 50 mg/dia
- ▶ Anidulafungina (Ecalta®)
 - Ataque 200 mg, seguido de 100 mg/dia
- ▶ Em relação à Candida
 - Existem algumas diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas
 - Ambas são fungicidas
 - Apresentam eficácia clínica semelhante
 - Apresentam atividade reduzida em *C. parapsilosis*
 - Anidulafungina não pode ser utilizada em crianças e neutropenia febril



Conclusões

- ▶ Aumento da prevalência de infecções por *Candida* em UTIs
- ▶ Ausência de evidência para profilaxia com Fluconazol em UTI clínica
- ▶ Terapia precoce, utilizando marcadores clínicos e colonização necessitam ser validados
- ▶ Início da terapia precoce reduz mortalidade de infecção fúngica



Conclusões

- ▶ Consenso da IDSA recomenda Fluconazol ou Equinocandina como primeira escolha para tratamento de Candidemia
- ▶ Anfotericina como alternativa para pacientes com intolerância ou indisponibilidade de outras drogas

achebabo@gmail.com

