

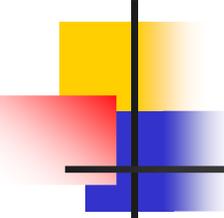
CONTROVÉRSIAS A RESPEITO DA SEPSE FÚNGICA NO PRÉ-TERMO EXTREMO: PROFILAXIA E ESQUEMAS TERAPÊUTICO

Maria E. L. Moreira

Pesquisadora do Instituto Fernandes Figueiras – Fundação Osvaldo
Cruz, Rio de Janeiro – RJ

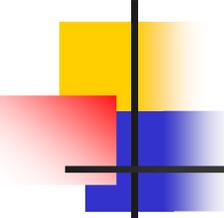
J Pediatr (Rio J) 2005;81(1Suppl):S52-8

Apresentação: Luciano Frantz Ferreira



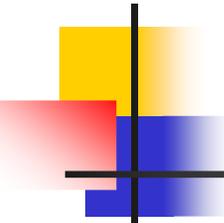
GENERALIDADES

- Incidência de sepse fúngica é inversamente proporcional à idade gestacional e ao peso de nascimento;
- De 10 a 28% em < 1000g;
- EUA de 1981 a 1995 → 2,5/1000 para 28,5/1000 casos;
- Maioria das infecções: *Candida albicans* e *Candida parapsilosis*; Nos últimos anos houve um aumento de incidência de outras espécies: *C. glabrata*, *C. Krusei*, *C. lusitaniae* e *C. guilliermondi*.



FATORES DE RISCO

- Idade gestacional menor de 32 semanas;
- Colonização prévia por *Candida* é um dos mais importantes (especialmente trato gastrointestinal);
 - Cerca de 10% dos prematuros são colonizados logo na primeira semana de vida;
 - Baley et al. → Colonização (26,7%); Doença sistêmica (7,7%);
 - Saiman et al. → Reto é o sítio mais freqüente;
 - Trato gastrointestinal → Idades gestacionais mais baixas, bebês com escores de gravidade mais altos, uso de cefalosporinas de 3ª geração (*C. parapsilosis*), bloqueadores H2;
- Presença de cateteres vasculares centrais;
- Uso anterior de nutrição parenteral e soluções lipídicas;
- Apgar < 5 no quinto minuto;
- Tempo de intubação maior que 7 dias;
- Choque ou coagulopatia;
- OBS: *C. albicans* → Mais precoce, transmissão vertical é mais freqüente. *C. parapsilosis* → Mais tardia, transmissão horizontal;



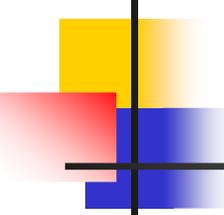
CANDÍASE SISTÊMICA

- Padrão ouro: Hemocultura, urocultura, cultura de líquido ou de qualquer sítio estéril em indivíduos com sinais clínicos de infecção;
- Diagnóstico em geral na terceira semana;
- Sinais clínicos:
 - Hipotermia;
 - Resíduo gástrico;
 - Apnéia;
 - Piora respiratória;
 - Hiperglicemia;
 - Hipotensão;
 - Bradicardia;
 - Distensão abdominal.
- Tempo médio entre hemocultura positiva e tratamento: $2,1 \pm 1,3$ dias a $5,1 \pm 3$ dias; Positividade é baixa, 1 ml de sangue = 65% ou menos;
- Pacientes com suspeita clínica devem ser submetidos a punção lombar e exame de urina por cateterismo vesical ou punção supra púbica;



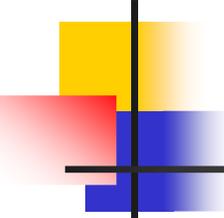
TRATAMENTO

- Instituição precoce do tratamento e remoção dos cateteres profundos continuam sendo os grandes preditores de sucesso no tratamento;
- Benjamin et al. → Suspeita de infecção fúngica = terapia empírica, na sepse tardia, principalmente nas seguintes situações:
 - RN menores de 25 semanas de IG, independentemente de plaquetopenia;
 - RN entre 25 e 27 semanas que tenham feito uso de Cefalosporinas de 3ª geração ou Carbapenêmicos até 7 dias antes da suspeita, mesmo sem plaquetopenia;
 - RN com plaquetopenia inexplicada, independente da idade gestacional.



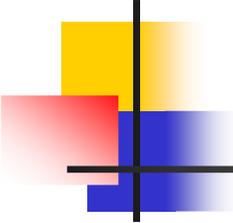
TRATAMENTO

- Anfotericina B deoxicolato é a droga de escolha de primeira linha no tratamento de candidíase sistêmica em RN;
 - Mecanismo de ação: Liga-se ao ergosterol da membrana plasmática provocando aumento da permeabilidade e lise celular;
 - Em RN: meia vida é maior que em outras populações;
 - Tempo de tratamento ainda não é consenso;
 - Dose: 0,5 a 1 mg/kg/dia;
 - Não existem vantagens em tempos de infusão prolongados;
 - Efeitos adversos: acidose tubular renal, hipocalcemia, falência renal, hipomagnesemia em RN;
 - Segundo artigo formulações lipídicas são drogas de 2ª linha;
- Única hemocultura positiva = tratamento;



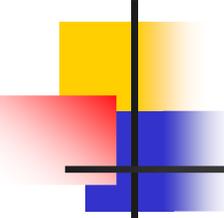
TRATAMENTO

- Azoles (fluconazol e voriconazol)
 - Inibem a síntese do ergosterol da membrana;
 - Efeito adverso: Hepatotoxicidade;
 - Não é fungicida;
 - Dose preconizada: 6 mg/kg/dia, oral ou parenteral;
 - Voriconazol: Não há relatos de uso em RN; É fungicida para alguns fungos filamentosos;



TRATAMENTO

- Equinocandinas (Caspofungina)
 - Agem na parede celular e não na membrana celular;
 - Melhor tolerância;
 - Uso em casos de resistência ao fluconazol;
 - Ainda muito caro.
- Recomendações atuais: Anfotericina B para tratamento empírico
- Ainda existem muitas controvérsias em relação ao tempo de tratamento em torno de todas as drogas disponíveis.

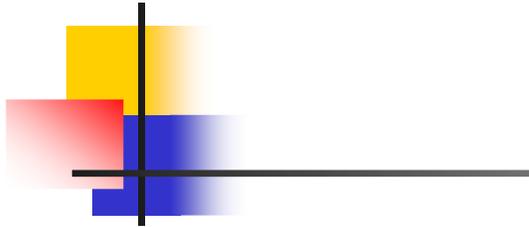


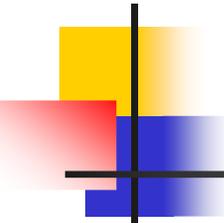
TRATAMENTO

- Protocolo da *Infections Disease Society of America*:

Tabela 1 - Recomendações para o manuseio da sepse fúngica no recém-nascido (IDSA)

Sepse fúngica	Manuseio
Candidemia	Deve ser tratada por 14 dias após a última hemocultura positiva. A anfotericina B pode ser substituída por fluconazol para a finalização da terapia (IV ou VO), dependendo do perfil de sensibilidade. A retirada de cateteres venosos profundos é obrigatória.
Candidíase cutânea congênita	Recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer e prematuros deverão ser tratados com terapia sistêmica: anfotericina B na dose total de 10 a 25 mg/kg ou fluconazol. Para os recém-nascidos a termo sem evidências de candidemia, apenas o tratamento tópico é suficiente.
Infecção urinária	Em recém-nascidos de baixo peso ao nascer, <i>candidúria</i> deve ser valorizada. A infecção urinária isolada poderá ser tratada com anfotericina B de 7 a 14 dias, sendo aconselhada a remoção ou substituição do cateter urinário de demora. O fluconazol também pode ser utilizado. A irrigação da bexiga com soluções de anfotericina B é raramente indicada.
Meningite	A meningite deverá ser tratada por um mínimo de 4 semanas após a resolução de todos os sinais e sintomas associados à infecção, pela alta tendência de recidiva. A anfotericina B (0,7 a 1 mg/kg/dia) associada à flucitosina é a terapêutica inicial mais apropriada. Válvulas devem ser retiradas se presentes.
Endocardite	A anfotericina B em dose máxima deve ser empregada por um período mínimo de 6 semanas. A endocardite por <i>Candida</i> tem propensão à recidiva e requer seguimento cuidadoso por período prolongado (\geq 1 ano). O fluconazol tem sido empregado como terapêutica de longo curso após o tratamento inicial. O tratamento clínico exclusivo, sem cirurgia, tem se mostrado efetivo em recém-nascidos de baixo peso.
Endoftalmite	As doses máximas de anfotericina B, apropriadas para outras formas de candidíase invasiva, são adequadas para tratamento de endoftalmite. A terapia deverá ser continuada até a completa resolução da doença ou estabilização. Geralmente, cursos de 6 a 12 semanas são necessários. O fluconazol pode ser usado para completar tempo de tratamento se o perfil de sensibilidade permitir.
Osteomielite e artrite	O debridamento cirúrgico e a utilização inicial de anfotericina B por 2 a 3 semanas, seguida de fluconazol por um período de 6 a 12 meses, parecem ser a conduta apropriada. Drenagem articular e cursos prolongados de terapia são necessários para o tratamento de artrite. Não existe indicação para o uso de medicação intra-articular.





PROFILAXIA

- Droga mais estudada e utilizada → Fluconazol;
- Potenciais boas práticas que podem reduzir a incidência de infecção em unidades neonatais:

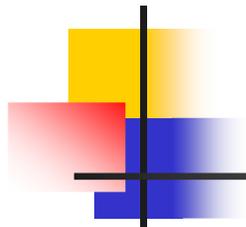
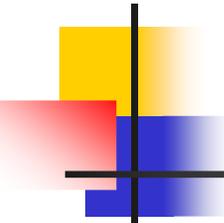


Tabela 2 - Estratégias para a prevenção de sepse fúngica nos recém-nascidos

Higienizar as mãos	A adequada higiene das mãos entre os profissionais da saúde ao manusear os recém-nascidos é muito importante, especialmente quando existem demonstrações inequívocas da transmissão de <i>Candida</i> , particularmente <i>Candida parapsilosis</i> , através das mãos desses profissionais ^{2,7,9} .
Manusear as linhas venosas adequadamente	Preferir sistemas fechados, evitando manuseios frequentes e múltiplas conexões. Utilizar antissepsias adequadas, com curativos transparentes ao redor do local de inserção dos cateteres. Quando houver suspeita de infecção fúngica grave, que desencadeie o início empírico do tratamento com antifúngico, a retirada dos cateteres é fundamental ^{20,33} .
Usar antibiótico de maneira racional	Usar testes diagnósticos adequados, que diminuam a superutilização de antibióticos de largo espectro, particularmente as cefalosporinas, é fundamental para a prevenção da doença fúngica ^{2,7,14} .
Não usar <i>petrolatum</i> na pele	O cuidado com a pele dos prematuros extremos, evitando abrasões relacionadas ao uso de adesivos de monitores, punções venosas, entre outros, diminui a possibilidade de doença invasiva ^{7,34,35} .
Iniciar precocemente a dieta enteral	O objetivo é diminuir o tempo de uso da nutrição parenteral, que é um fator de risco comprovado na incidência de sepse fúngica. O uso do leite humano que contém anticorpos contra <i>candida</i> deve ser preferido ^{7,35} .
Evitar o uso dos bloqueadores H2	A modificação do pH gástrico favorece a colonização fúngica ^{2,7,35} .
Usar drogas para profilaxia	O uso do fluconazol endovenoso por 6 semanas em prematuros com peso abaixo de 1.000 g, na dose de 3 mg/kg/dia, nos locais onde a incidência de sepse fúngica é alta, pode diminuir a incidência de doença invasiva ^{36,37} .



CONCLUSÃO

- Ainda existem controvérsias importantes sobre o manuseio de RN prematuros colonizados por fungos;
- Anfotericina B é consenso como terapia empírica;
- Profilaxia é feita com fluconazol;
- Colonização fúngica não é por si só indicação de profilaxia.