RPDI
Maio > Agosto 2012 / Vol. 8 > N.º 2

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Abordagem Diagnóstica e Terapêutica da Candidíase Invasiva em Doentes Adultos Não-Neutropénicos Internados em Unidades de Cuidados Intensivos

Diagnostic and Therapeutic Management of Invasive Candidiasis in Adult Non-Neutropenic Intensive Care Patients

/ J. Mendes

Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente
Serviço de Medicina Interna do Hospital de Santa Marta

Correspondência:

João Mendes

Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente
Serviço de Medicina Interna
Hospital de Santa Marta

Centro Hospitalar de Lisboa Central
Rua de Santa Marta n.º 50
1169-024 Lisboa, Portugal

Telefone: +351 93 4855822
e-mail: joaojoaomendes@hotmail.com

/ Resumo

A frequência da Candidíase Invasiva em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) está a aumentar. A adopção de uma estratégia de início precoce de terapêutica antifúngica poderá reduzir a morbilidade, mortalidade e o tempo de internamento. Esta estratégia deverá ser ponderada face ao risco de aumento da toxicidade, custos e resistências aos antifúngicos. Nessa linha, o objectivo deste artigo é a construção de um auxiliar de decisão para o clínico na prática diária, de utilização simples, baseado na melhor evidência disponível, para a abordagem diagnóstica e terapêutica dos doentes em risco de infecção por Candida spp. internados em UCI. Opta-se por uma estratégia de diagnóstico baseada em modelo clínico preditivo (adaptado do Candida Score) e uma estratégia terapêutica atendendo aos princípios da de-escalação antibiótica e conversão precoce a formulação oral.

Palavras-chave: candidíase invasiva, cuidados intensivos, terapêutica .

/ Abstract

The frequency of Invasive Candidasis in Intensive Care Units (ICU) is increasing. Using a strategy of early initiation of antifungal therapy may reduce morbidity, mortality and length of stay. Use of this strategy must be balanced against the risk of toxicity, costs and emergence of resistance. In this line of thought, this article tries to develop, based on the best evidence available, a simple clinical decision tool which can be used bedside by the clinician for the diagnostic and therapeutic management of intensive care patients in risk of infection by Candida spp. We use a diagnostic strategy based in a clinical prediction rule (adapted from Candida Score) and a therapeutic strategy which attends to the principles of antibiotic de-escalation and rapid transition to oral formulation.

Palavras-chave: *invasive candidiasis, intensive care, therapy .*

/ Introdução

O diagnóstico de infecções fúngicas associadas ao Cuidados de Saúde (IFACS) aumentou significativamente nas últimas duas décadas devido aos avanços no suporte intensivo (incluindo a generalização da utilização de cateteres venosos centrais, alimentação parentérica e técnicas de substituição da função renal), nas técnicas cirúrgicas e nas estratégias profiláticas e preemptivas[1-2]. A *Candida spp.* é o agente mais frequente (≥95% do total de isolados de fungos) e é responsável por 6 a 11%[3] de todas as IFACS, sendo que um terço destas infecções[4] ocorrem em doentes internados em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

Apesar dos valores diferirem significativamente entre autores, por estarem altamente dependentes da metodologia dos estudos, é estimada para estas infecções uma mortalidade crua de 30 a 40%[5-7] e atribuível de até 49%[8]. Associam-se, ainda, ao prolongamento do tempo de internamento[9] e ao aumento dos custos hospitalares[10].

A utilização de protocolos terapêuticos demonstrou eficácia na melhoria do prognóstico dos doentes com infecções fúngicas[11]. Nessa linha, o objectivo deste artigo é a construção de um algoritmo de utilização simples, baseado na melhor evidência disponível, para a abordagem diagnóstica e terapêutica dos doentes em risco de infecção por *Candida spp.* internados em UCI.

/ Microbiologia

A *Candida albicans* ainda é, a nível mundial, a espécie predominante causando >50% do total de todas as Candidíases Invasivas (CI). No entanto, na última década na América do Norte e em alguns centros da Europa[3], incluindo Portugal[12], detectou-se um aumento da prevalência das espécies de *Candida não-albicans*, como a *Candida glabrata, Candida krusei* e *Candida parapsilosis.*

Esta alteração epidemiológica é clinicamente importante, uma vez que tem implicações terapêuticas[13-14]. *A Candida glabrata* é frequentemente resistente ao fluconazol ou requer doses superiores, um fenómeno conhecido como Sensibilidade Dose-Dependente (S-DD). Da mesma forma a *Candida krusei* é intrinsecamente resistente ao fluconazol. A *Candida parapsilosis* tem menor susceptibilidade *in vitro* às equinocandinas embora, em diversos estudos, a tradução clínica deste facto nunca tenha sido demonstrada[15-16].

A Tabela 1 resume o perfil de resistências das espécies de *Candida* clinicamente significativas bem como a sua terapêutica adequada.

/ Fisiopatologia da Candidíase Invasiva

Para compreender a interacção dinâmica entre colonização e infecção por Candida spp. e a necessidade da vigilância da colonização é necessário compreender a fisiopatologia da CI (Figura 1).

A *Candida spp.* faz parte da flora endógena de cerca de metade da população saudável e a quase totalidade de infecções invasivas por esta levedura tem origem endógena[5].
A colonização, definida como a presença de leveduras em locais não estéreis, é um pré-requisito para o desenvolvimento da CI e desenvolve-se após alterações na flora endógena permitindo o sobrecrescimento na superfície da pele e mucosas. A exposição repetida e/ou continuada aos factores de risco promove a invasão e disseminação de órgão em segundo tempo[17].

/ Estratégias de Abordagem Terapêutica

Existem três principais estratégias a considerar para a terapêutica da CI: dirigida (baseia-se na identificação cultural do microrganismo), empírica (baseia-se na avaliação de sinais e sintomas de CI na ausência de confirmação microbiológica) e de antecipação (baseia-se na avaliação de factores de risco e marcadores microbiológicos indirectos de CI na ausência

TABELA 1 – PADRÃO GERAL DE RESISTÊNCIAS DA CANDIDA SPP. E TERAPÊUTICA RECOMENDADA (ADAPTADO DA REFERÊNCIA [38])

	fluconazol	voriconazol	anfotericina B	equinocandinas	terapêutica de primeira linha				conversão a terapêutica oral	
C. albicans	S	S	S	S						
C. tropicalis	S	S	S	S						
C. parapsilosis	S	S	S	S/R	fluconazol 1x/dia	800mg 400mg	*e.v.* *e.v.*	(1.ª dose)	fluconazol 1x/dia	400mg *p.o.*
C. lusitaniae	S	S	S/R	S						
C. glabrata	S-DD/R	S-DD/R	**S/I**	S	caspofungina 1x/dia	70mg 50mg	*e.v.* *e.v.*	(1.ª dose)	voriconazol 12-12h	200mg *p.o.*
					anidalafungina 1x/dia1x/dia	200mg 100mg	*e.v.* *e.v.*	(1.ª dose)	APENAS SE ISOLADO SENSÍVEL	
C. krusei	R	S	**S/I**	S	micafungina 1x/dia	100mg	*e.v.*		voriconazol 12-12h	200mg *p.o.*

S (Sensível); S-DD (Sensível Dose-Dependente); S/I (Sensibilidade Intermédia); R (Resistente)

de sinais ou sintomas de doença)[8, 18]. Estas duas últimas estratégias podem ser incluídas num grupo alargado designado de terapêutica precoce, correspondendo à utilização de antifúngicos em doentes com elevado grau de suspeição (por dados clínicos ou marcadores serológicos) para CI na ausência de confirmação microbiológica[19].

Uma última nota para a terapêutica profilática cujo interesse na UCI está restrito aos receptores de transplante de órgão sólido (fígado, pâncreas e intestino delgado), pela incapacidade actual de definir os perfis dos doentes que dela beneficiariam sem que a sua utilização leve a um aumento das resistências ou selecção de espécies resistentes aos azóis[4].

Dado a baixa taxa de positividade das hemoculturas (< 50%), a inespecificidade dos sinais clínicos da CI (excepção feita à endoftalmite e ao envolvimento hepato-esplénico que são raros) e à elevada morbi-mortalidade associada ao início tardio da terapêutica[20] torna-se evidente que a terapêutica precoce é a estratégia com potenciais melhores resultados.

As bases específicas para seleccionar os doentes não neutropénicos para início de terapêutica antifúngica precoce não são claras, mas deverá de ser baseada em pelo menos um dos seguintes: avaliação dos factores de risco (incluindo a colonização) por modelos preditivos (scores clínicos) e/ou utilização de marcadores serológicos[21].

Marcadores Serológicos

Têm sido estudados múltiplos marcadores serológicos mas apenas dois parecem poder vir a desempenhar a curto prazo, papel no diagnóstico clínico da CI.

O 1-3-β-D-glucano é um componente da parede celular fúngica (não exclusivo da *Candida spp.*) cuja detecção por método colorimétrico ou cinético demonstrou sensibilidade de 69,8% e especificidade de 87,1% para o diagnóstico de CI. A sua generalização em UCI está limitada pelo elevado número de falsos positivos em doentes sujeitos a cirurgia (utilização de compressas) e terapêutica intensiva (antibioterapia, administração de albumina e hemodiálise com membranas celulósicas)[8].

Os mananos são igualmente componentes da parede celular fúngica mas, ao contrário do 1-3-β-D-glucano, apresentam ligação não-covalente o que os torna altamente imunogénicos. A principal desvantagem da sua utilização clínica é o facto do antigénio ser rapidamente depurado do soro, o que pode ser contornado através da combinação com a detecção do anticorpo aumentando a sensibilidade para 80% e a especificidade para 93%.

Nenhum dos outros métodos em investigação, como o D-arabinitol (metabólito da membrana celular), a enolase (componente do citoplasma celular) ou a *Polymerase Chain Reaction* (PCR), tem padronização e aceitação internacional ou está disponível comercialmente[22].

Em resumo, todos estes métodos quando baseados numa única amostra carecem de sensibilidade diagnóstica e apresentam especificidade muito variável, sendo na prática clínica de difícil acesso, alto custo e polémico valor diagnóstico. Assim sendo, torna-se necessária a utilização de estratégias complementares, nomeadamente a utilização de vários marcadores em combinação e/ou utilização de amostras seriadas (semanalmente para as combinações antigénio-anticorpo e duas vezes por semana para o 1-3-β-D-glucano) e a sua validação em estudos clínicos prospectivos.

Scores Clínicos

A colonização por *Candida spp.* em múltiplos locais não estéreis, utilização prolongada de antibióticos, presença de catéteres venosos centrais, alimentação parentérica, cirurgia (especialmente com lesão da barreira intestinal) e estadia prolongada em UCI são todos, a par de muitos outros, factores de risco para CI[3]. A sua utilização independente

não é clinicamente útil, no entanto, quando incluídos em scores clínicos demonstram-se úteis para a identificação do subgrupo de doentes que beneficiam de terapêutica precoce.

A utilização do Índice de Colonização Corrigido desenvolvido por Pittet et. al[5] tem elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de CI e demonstrou reduzir de forma estatisticamente significativa a sua incidência sem aumento da resistência antifúngica[23]. No entanto está unicamente validado para doentes cirúrgicos e é de utilização complexa e laboriosa[4].

Um score de mais fácil utilização que pesa a presença de colonização multifocal, factores dependentes do hospedeiro e o estado fisiológico do doente, designado de Sevilha Score foi desenvolvido por um painel de peritos espanhóis[24] mas nunca validado na clínica o que impossibilita a sua generalização[4].

Mais recentemente, baseado no valor preditivo dos diferentes factores de risco, foi publicado o *Candida Score*[25]. Utilizando um modelo de regressão logística os autores encontraram 4 factores independentemente associados ao desenvolvimento de CI. Os scores para os factores individuais foram: nutrição parentérica (+0,908), cirurgia prévia (+0,997), colonização multifocal a *Candida spp.* (+1,112) e sépsis grave (+2,038). Um score >2,5 selecciona adequadamente os pacientes que beneficiam de terapêutica antifúngica precoce com uma sensibilidade de 81% e especificidade de 74%. Um estudo recente[26] confirmou a utilidade deste score na predição de infecção fúngica com uma especificidade e sensibilidade superiores aos do Índice de Colonização Corrigido.

A simplicidade e sensibilidade deste score clínico levou à sua generalização nas UCI europeias. Nos Estados Unidos da América (EUA) está generalizada a utilização de um modelo preditivo desenvolvido por Ostrosky-Zeichner[27] baseado numa análise retrospectiva do estudo NEMIS[7] que envolveu unicamente UCI Norte e Sul Americanas e que não reconhece a importância da colonização na fisiopatologia da CI.

Amostras para Vigilância da Colonização

Como se depreende da análise precedente a vigilância da colonização, a partir da primeira semana de internamento, é essencial na estratégia precoce, mas traz problemas logísticos.

A escolha de amostras para vigilância da intensidade de colonização por *Candida spp.* não está definida mas considera-se adequada a utilização das amostras com maior taxa de positividade como a urina e os aspirados gástricos/orofaríngeos e traqueais, que evitam a utilização das amostras menos fiáveis e com maior complexidade de manuseio, como as fezes[28].

Outro ponto, muitas vezes focado pelos microbiologistas clínicos, é a carga de trabalho adicional (e os custos associados) dos laboratórios hospitalares na vigilância da colonização. No entanto, no estudo EPCAN[28] os autores observaram que praticamente a totalidade dos doentes de elevado risco internados em UCI tinham à partida colheitas de amostras urinárias e respiratórias. Assim a carga de trabalho adicional limita-se ao processamento das amostras do tubo digestivo.

/ Terapêutica Antifúngica em Cuidados Intensivos

Na Tabela 2 apresentam-se os principais antifúngicos comercializados em Portugal com interesse na terapêutica em ambiente de Cuidados Intensivos, as doses aconselhadas, preços, formulações e necessidade de ajustes à função renal e/ou hepática.

Polienos

A anfotericina B é um polieno de espectro alargado que inclui praticamente todas as Candida spp. bem como a maioria das leveduras e fungos filamentosos. A *Candida lusitaniae* é intrinsecamente resistente à anfotericina B mas o seu significado clínico é, ainda, desconhecido[29]. O seu uso é limitado principalmente pelos efeitos adversos, nomeadamente os relacionados à perfusão e nefrotoxicidade que ocorrem em até 90% dos pacientes[30]. A utilização de

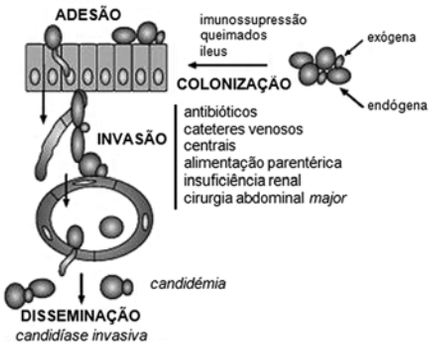


Figura 1: Fisiopatologia da Candidíase Invasiva (adaptado da referência)[17].

perfusões contínuas reduz a incidência de complicações sem perda de eficácia[31], necessita, no entanto, de uma via dedicada o que nem sempre é possível.

As formulações lipídicas são menos tóxicas[32-34], podem ser administradas de forma mais rápida e em doses superiores à formulação clássica são, no entanto, cerca de 100x mais caras o que restringe a sua utilização. Pequenos estudos não comparativos[32, 35] sugerem que as formulações lipídicas são tão eficazes como a anfotericina B clássica.

Existem três formulações lipídicas comercializadas: anfotericina B lipossómica (L-AmB, AmBisome®), complexo lipídico de anfotericina B (ABLC, Abelcet®) e dispersão coloidal de anfotericina B (ABCD, Amphocil®). Todas têm espectro de acção sobreponível, sendo que um estudo comparativo[34] sugere que a formulação lipossómica oferece maior protecção renal.

Os elevados custos, escassez relativa de evidência clínica e existência de terapêutica alternativa (azóis e equinocandinas) justificam a progressiva utilização da anfotericina B como fármaco de 2.ª linha[13-14, 36].

Azóis

Os azóis são moléculas de espectro antifúngico mais restrito, são bem tolerados e alguns fármacos estão disponíveis em formulação oral. Algumas moléculas pelo seu espectro de acção, características farmacodinâmicas e farmococinéticas (cetoconazol) ou

TABELA 2 – ANTIFÚNGICOS COMERCIALIZADOS EM PORTUGAL COM INTERESSE NA TERAPÊUTICA EM UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS (com base nos dados disponíveis em[50])

Classe	Fármaco		Nome Comercial	Dose endovenosa			Oral	Preço (Diário)		Ajuste R	Ajuste H
POLIENOS	anfotericina B	deoxicolato ("clássica")	Fungizone ® (ampolas 50 mg)	indução:	0,25 mg/kg (x2 até manutenção)	1x/dia		*e. v.*	10 a 20 €	✔	
				manutenção:	1 mg/kg (pode ser colocada em perfusão contínua)	1x/dia					
		lipossómica	Ambisome® (ampolas 50 mg)	indução:	1 mg/kg (x2 até manutenção)	1x/dia		*e. v.*	620 a 776 €	✔	
				manutenção:	3 mg/kg (até 5 mg/kg)	1x/dia					
		complexo lipídico	Abelcet® (ampolas 100 mg)	manutenção:	5 mg/kg	1x/dia		*e. v.*	530 €	✔	
		dispersão coloidal	Amphocil® (ampolas 50 e 100 mg)	indução:	1 mg/kg (x2 até manutenção)	1x/dia		*e. v.*	163 a 327 €	✔	
				manutenção:	4 mg/kg (até 6 mg/kg)	1x/dia					
EQUINOCANDINAS	caspofungina		Cancidas® ((ampolas 70 e 50 mg)	carga:	70 mg	1.º dia		*e. v.*	488 a 621 €		✔
				manutenção:	50 mg	1x/dia					
	anidulafungina		Ecalta® (ampolas 100 mg)	carga:	200 mg	1.º dia		*e. v.*	440 a 559 €		
				manutenção:	100 mg	1x/dia					
	micafungina		Mycamine® (ampolas 100 mg)	manutenção:	100 mg	1x/dia		*e. v.*	ND		
AZÓIS	fluconazol		Diflucan® (ampolas 200 mg)	carga:	12 mg/kg (800 mg)	1.º dia	✔ (cápsula de 50, 100 e 200 mg)	*e. v.*	25 a 100 €	✔	✔
				manutenção:	6 mg/kg (400 mg)	1x/dia		*p. o.*	15 a 30 €		
	voriconazol		Vfend® (ampolas 200 mg)	carga:	6 mg/kg (400 mg)	1.º dia (12-12h)	✔ (comprimidos 200 mg)	*e. v.*	475 a 791 €	✔ *e. v.*	✔
				manutenção:	3 a 4 mg/kg (200 mg)	12-12h		*p. o.*	83 a 167 €		

R (função Renal); H (função Hepática); ND (Não Disponível)

ausência de estudos na CI (itraconazol, ravuconazol e posoconazol) não têm interesse em UCI e como tal não serão abordados[36].

O fluconazol demonstrou eficácia sobreponível à anfotericina B, com melhor tolerância, no tratamento da candidémia num grande estudo randomizado[37]. O seu excelente perfil de segurança, com poucos efeitos adversos e interacções medicamentosas, rapidamente o transformou no agente de primeira escolha no tratamento da CI no doente não neutropénico sem instabilidade hemodinâmica[11, 27, 38]. Alguns estudos demonstraram susceptibilidade dose dependente (S-DD) para a *Candida glabrata* o que levou alguns autores a propor doses de carga superiores (800mg/dia) com doses de manutenção de 400mg/dia, sem efeitos adversos adicionais[39]. Tem ainda um excelente perfil farmacocinético: (a) absorção não afectada pelo pH gástrico, alimentação ou doença permitindo uma biodisponibilidade oral de 90% com possibilidade de rápida transição para a formulação oral[21]; e (b) boa penetração no olho e sistema nervoso central[40]. A principal limitação à sua utilização em terapêutica empírica advém do progressivo aumento de espécies com resistência intrínseca ou adquirida[2, 12, 17, 36].

O voriconazol é um triazol estruturalmente relacionado ao fluconazol mas com maior potência e espectro de acção, incluindo espécies de Candida spp. resistentes ao fluconazol, bem como outras leveduras e fungos filamentosos emergentes. Demonstrou

num estudo multicêntrico[41] eficácia sobreponível à terapêutica com anfotericina B clássica seguida de fluconazol, com menos efeitos adversos. Apresenta formulação endovenosa e oral, com boa disponibilidade oral (≈90%) sendo, no entanto, a absorção limitada pela alimentação. A formulação endovenosa contém ciclodextrina e não deve ser utilizada em pacientes com insuficiência renal e clearance de creatinina <50 mL/min[42].

A eficácia e tolerância ao voriconazol são afectadas pela grande variabilidade dos níveis séricos causada por uma farmacocinética não linear, polimorfismos do citocromo P450, interacções farmacológicas e disfunção hepática[43-44]; o que limita a sua utilização em UCI[36].

Tem sido utilizado essencialmente na terapêutica de de-escalação (e conversão a terapêutica oral) em infecções por *Candida kruzei* e *Candida glabrata* fluconazol-resistente voriconazol-sensível após realização de teste de sensibilidade[27].

Equinocandinas

As equinocandinas são uma nova classe de agentes antifúngicos que inibem a síntese do 1,3-β-glucano na parede fúngica. Têm actividade fungicida contra uma enorme variedade de fungos, incluindo Candida spp. resistentes aos triazóis[38]. São também eficazes sobre Candida spp. incluídas em biofilmes[45]. O perfil de segurança das equinocandinas é excelente com infrequentes efeitos adversos (flebites, elevação das enzimas hepáticas e reacções histamina-*like*).

Existem 3 equinocandinas aprovadas em Portugal (caspofungina, anidulafungina e micafungina) sendo que a micafungina não está ainda comercialmente disponível.

Apresentam espectros de actividade semelhantes e todas demonstraram eficácia (e não inferioridade perante a anfotericina B e/ou fluconazol) no tratamento da CI em estudos comparativos e não comparativos[46-49].

A escolha entre as 3 equinocandinas disponíveis deverá basear-se: (a) evidência clínica em ambiente de UCI (superior para a caspofungina[46]); (b) diferenças farmacocinéticas (maior semi-vida e menor potencial de interacções medicamentosas da anidulafungina[18]); e (c) diferença de preço (menor para a anidulafungina, aguardando-se ainda a atribuição de preço à micafungina[50]).

Os efeitos adversos negligenciáveis a par do efeito pós-antibiótico superior a 12 horas ausente no fluconazol torna-as a primeira escolha no tratamento da CI no doente não neutropénico com instabilidade hemodinâmica[21, 27, 38].

Uma última palavra para a terapêutica de combinação que sendo atraente não apresenta ainda suficientes estudos que validem a sua utilização[36].

/ Outras Medidas Terapêuticas

De forma geral os cateteres venosos centrais (CVC) devem ser substituídos perante candidémia, reduzindo a duração da fungémia e a mortalidade[13] de forma significativa. Este facto é especialmente válido quando a espécie em causa é a *Candida parapsilosis*, e deverá ser questionada perante doentes oncológicos pós-quimioterapia (em cuja fonte primária mais frequentemente é o intestino). Esta atitude deve ser mantida, sempre que possível, quando fazemos terapêutica precoce[21].

Follow Up

Todos os pacientes com grau de suspeição para candidémia devem ser submetidos a exame oftalmológico para exclusão de endoftalmite candidiásica, já que o tratamento deve ser instituído por período mais prolongado e eventualmente há necessidade de cirurgia para controlo do processo[13, 21].

Com a utilização de antifúngicos de largo espectro, com formulações exclusivamente endovenosas de elevado custo e com necessidade de cursos terapêuticos prolongados, torna-se essencial o desenvolvimento de uma estratégia de de-escalação antifúngica[27] e por uma questão essencialmente relacionada aos custos passar a terapêutica precocemente a oral.

A duração da terapêutica antifúngica na CI deve continuada por, pelo menos, 14 dias após a última hemocultura positiva, ou na ausência de positivação por 14 dias[27].

Testes de Susceptibilidade aos Antifúngicos

Apesar da estandardização introduzida pelo documento M27-A2 2002[51] a utilização clínica dos testes de susceptibilidade aos antifúngicos (TSA ou fungigramas) está limitada pela sua disponibilidade, custos, atraso na obtenção dos resultados e ausência de correlação bem estabelecida entre as Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) e resposta clínica para todos os agentes[52].

Assim, em ambiente de Cuidados Intensivos, propomos que seja competência da Entidade Reguladora o envio de amostras aleatórias para Laboratório de Referência permitindo o conhecimento dos padrões locais de susceptibilidade das diferentes espécies, que orientam o clínico na selecção empírica dos antifúngicos. Esta estratégia demonstrou custo-efectividade em diferentes estudos[53].

Esta regra geral não inviabiliza que o clínico possa, sempre que clinicamente se justifique, fazer directamente o pedido de TSA.

/ Sumário da Estratégia e Conclusão

A Figura 2 sumariza a estratégia de investigação diagnóstica e terapêutica proposta. Disponibilizamos na *Internet* um algoritmo simplificado em suporte informático (https://skydrive.live.com/redir.aspx?cid=f9ae37729a03bc30&resid=F9AE37729A03BC30!165&parid=F9AE37729A03BC30!166&authkey=!AGKNwEsjZdD-zhY) para facilitar a utilização à cabeceira do doente.

De forma simplificada, a atitude do clínico em UCI para o diagnóstico de infecção fúngica deve de ser proactiva: vigiando a colonização e mantendo carácter de suspeição perante sépsis.

A utilização de marcadores serológicos, não estando ainda amplamente disponível nem validada, não pode ser ainda considerada uma opção viável. Recorreremos, então, aos scores clínicos, sendo que o de mais simples utilização é o *Candida Score*. Utilizado este modelo preditivo necessitaremos apenas da presença de sépsis grave e qualquer um dos outros três factores de risco ou da presença de todos eles (na ausência de sépsis grave) para considerar o início da terapêutica antifúngica precoce num doente particular em análise.

Feito o diagnóstico presumptivo de CI deve de ser iniciada terapêutica precoce tendo em conta: a) exposição prévia a azóis; b) sinais de compromisso hemodinâmico e/ou disfunção de órgão[19]; c) conhecimento das espécies de colonização do doente; e d) conhecimento do padrão de resistência locais. Os princípios gerais da terapêutica da sépsis[54] devem de ser respeitados.

Na evidência de melhoria clínica e sempre que haja isolamento de agente a terapêutica deve de ser de-escalada (e convertida a oral) mas nunca interrompida antes do 14.º dia.

A vantagem global (redução da morbi-mortalidade, custo-efectividade e ausência de aumento das resistências) da aplicação desta estratégia diagnóstica e terapêutica carece ainda de validação em estudos prospectivos, mas a sua utilidade como auxiliar de decisão para o clínico na prática diária é indiscutível.

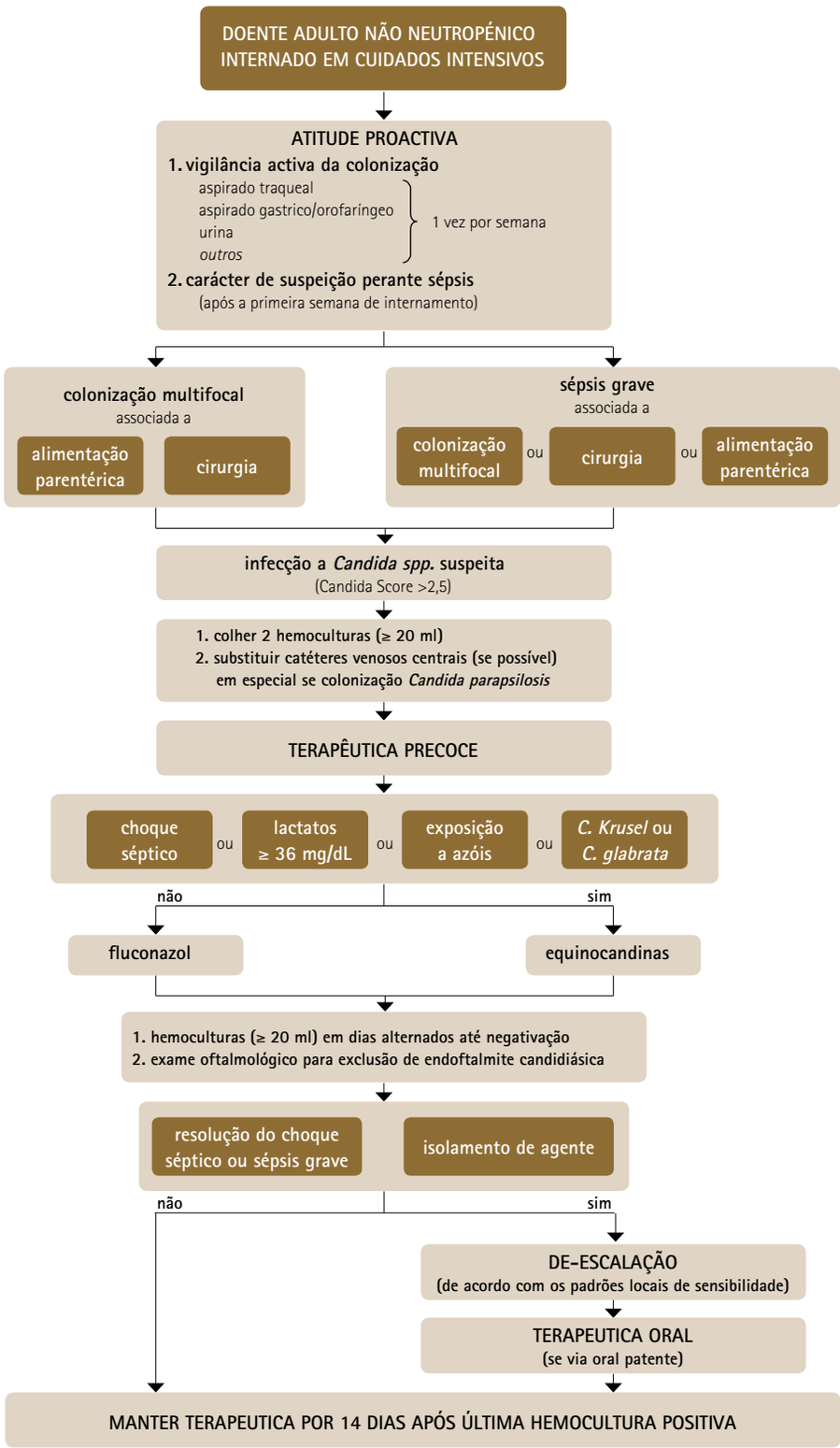


Figura 2: Abordagem diagnóstica e terapêutica da Candidíase Invasiva no doente não-neutropénico internado em Unidade de Cuidados Intensivos.

/ Bibliografia

1. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. Clin Infect Dis. 2005;41(10):1455-60.

2. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004;23(4):317-22.

3. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev. 2007;20(1):133-63.

4. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, Cayuela-Domínguez A. Management of invasive Candida infections in non-neutropenic critically ill patients: from prophylaxis to early therapy. International journal of antimicrobial agents. 2008;32:S137-S41.

5. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg. 1994;220(6):751-8.

6. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microbiol Rev. 1996;9(4):499-511.

7. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis. 2001;33(2):177-86.

8. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sa M, Johnson EM, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. Intensive Care Med. 2008.

9. Leleu G, Aegerter P, Guidet B. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. J Crit Care. 2002;17(3):168-75.

10. Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. Clin Infect Dis. 1998;27(4):781-8.

11. Patel M, Kunz DF, Trivedi VM, Jones MG, Moser SA, Baddley JW. Initial management of candidemia at an academic medical center: evaluation of the IDSA guidelines. Diagn Microbiol Infect Dis. 2005;52(1):29-34.

12. Costa-de-Oliveira S, Pina-Vaz C, Mendonca D, Goncalves Rodrigues A. A first Portuguese epidemiological survey of fungaemia in a university hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008;27(5):365-74.

13. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis. 2004;38(2):161-89.

14. Pappas PG. Treatment of candidiasis. Update on fungal treatment guidelines. 45th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), 4-7 Outubro 2007 2007. San Diego, CA.

15. Walsh TJ. Echinocandins--an advance in the primary treatment of invasive candidiasis. N Engl J Med. 2002;347(25):2070-2.

16. Bennett JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. N Engl J Med. 2006;355(11):1154-9.

17. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis. 2003;3(11):685-702.

18. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sa M, Johnson EM, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment. Intensive Care Med. 2009;35(2):206-14.

19. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sa M, Johnson EM, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment. Intensive Care Med. 2008.

20. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. Clin Infect Dis. 2006;43(1):25-31.

21. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr., Calandra TF, Edwards JE, Jr., et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48(5):503-35.

22. Zaragoza R, Peman J. The diagnostic and therapeutic approach to fungal infections in critical care settings. Advances in sepsis. 2008;6(3):90-8.

23. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. Crit Care Med. 2004;32(12):2443-9.

24. Garnacho-Montero JL, C; Almirante, B; Álvarez, F; Cuenca, M; Garcia, JA. Recomendaciones terapéuticas en el paciente crítico no neutropénico. Conferencia de Consenso. Conclusiones. Med Intensiva. 2005;3(1):43S-52S.

25. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. Crit Care Med. 2006;34(3):730-7.

26. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galvan B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. Crit Care Med. 2009;37(5):1624-33.

27. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007;26(4):271-6.

28. Leon C, Alvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S, Leon MA, Nolla J, Jorda R, et al. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: results of the EPCAN observational study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008.

29. Atkinson BJ, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Candida lusitaniae fungemia in cancer patients: risk factors for amphotericin B failure and outcome. Med Mycol. 2008;46(6):541-6.

30. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of Candida species infections in critically ill patients. Lancet Infect Dis. 2003;3(12):772-85.

31. Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. BMJ. 2001;322(7286):579-82.

32. Bowden RA, Cays M, Gooley T, Mamelok RD, van Burik JA. Phase I study of amphotericin B colloidal dispersion for the treatment of invasive fungal infections after marrow transplant. J Infect Dis. 1996;173(5):1208-15.

33. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, Perfect JR, Horwith G, Lee L, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. Clin Infect Dis. 1998;26(6):1383-96.

34. Wingard JR. Lipid formulations of amphotericins: are you a lumper or a splitter? Clin Infect Dis. 2002;35(7):891-5.

35. Noskin GA, Pietrelli L, Coffey G, Gurwith M, Liang LJ. Amphotericin B colloidal dispersion for treatment of candidemia in immunocompromised patients. Clin Infect Dis. 1998;26(2):461-7.

36. Mean M, Marchetti O, Calandra T. Bench-to-bedside review: Candida infections in the intensive care unit. Crit Care. 2008;12(1):204.

37. Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smaill F, Fong I, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1997;16(5):337-45.

38. Fluckiger U, Marchetti O, Bille J, Eggimann P, Zimmerli S, Imhof A, et al. Treatment options of invasive fungal infections in adults. Swiss Med Wkly. 2006;136(29-30):447-63.

39. Voss A, de Pauw BE. High-dose fluconazole therapy in patients with severe fungal infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1999;18(3):165-74.

40. Arndt CA, Walsh TJ, McCully CL, Balis FM, Pizzo PA, Poplack DG. Fluconazole penetration into cerebrospinal fluid: implications for treating fungal infections of the central nervous system. J Infect Dis. 1988;157(1):178-80.

41. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2005;366(9495):1435-42.

42. von Mach MA, Burhenne J, Weilemann LS. Accumulation of the solvent vehicle sulphobutylether beta cyclodextrin sodium in critically ill patients treated with intravenous voriconazole under renal replacement therapy. BMC Clin Pharmacol. 2006;6:6.

43. Dodds Ashley ES. Treatment options for invasive fungal infections. Pharmacotherapy. 2006;26(6 Pt 2):55S-60S.

44. Pascual A, Nieth V, Calandra T, Bille J, Bolay S, Decosterd LA, et al. Variability of voriconazole plasma levels measured by new high-performance liquid chromatography and bioassay methods. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(1):137-43.

45. Peman J, Canton E, Valentin A. [Activity of anidulafungin against Candida biofilms]. Rev Iberoam Micol. 2008;25(2):124-8.

46. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med. 2002;347(25):2020-9.

47. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. Lancet. 2007;369(9572):1519-27.

48. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. N Engl J Med. 2007;356(24):2472-82.

49. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. Clin Infect Dis. 2007;45(7):883-93.

50. INFARMED (2009) Informação sobre medicamentos do INFARMED (Infomed) Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php. Consultada a 21 de Dezembro de 2011

51. Clinical Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. 2ª ed. Wayne, Pennsylvania: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2002.

52. Hospenthal DR, Murray CK, Rinaldi MG. The role of antifungal susceptibility testing in the therapy of candidiasis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004;48(3):153-60.

53. Pfaller MA, Yu WL. Antifungal susceptibility testing. New technology and clinical applications. Infect Dis Clin North Am. 2001;15(4):1227-61.

54. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. 2008;36(1):296-327.