



Protocolo de tratamento de candidíase invasiva

POP-DIP-HNR
DIP-004

Data 13/10/09
Revisão 00

Página
1/6

Objetivos: estabelecer rotina de atendimento (diagnóstico, terapia específica antifúngica) em pacientes com diagnóstico de candidíase invasiva.

Abrangência: unidade de terapia intensiva, unidades de internação, hospital-dia.

Executor: médico assistente.

Definição de infecção e indicações de terapia:

Terapia profilática: compreende aquelas situações de prevenção de doença em população de alto risco.

Terapia preemptiva: compreende o início de terapia utilizando-se de achados clínicos, laboratoriais ou radiológicos que indicam possibilidade de doença ativa em pacientes de alto risco, antes da manifestação clínica.

Terapia empírica: consiste no início de terapia em pacientes de alto risco com sinais/sintomas de doença, mas sem cultura positiva ou com outra evidência de doença.

A situação mais sugestiva de infecção fúngica é aquele paciente crítico que possui um cateter central, está recebendo antibióticos de largo espectro, possui uma ou mais cultura positiva para *Cândida* (ex. urina, escarro ou fezes) está febril e hemodinamicamente instável e outras causas de febre foram excluídas.

Não se indica terapia àquele paciente colonizado, assintomático, por exemplo, com fungúria.

Considerações: a proposta atual é de direcionamento terapêutico, cabendo ao médico assistente em conjunto com o SCIH definir a melhor conduta a ser seguida.

Distribuição e padrão de sensibilidade da *Cândida* sp

Espécies	Freqüência (%)	Anfotericina B	5-FC	Fluconazol e Itraconazol	Voriconazol e Posaconazol	Equinocandinas
<i>C. albicans</i>	40-60	S	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	20-30	S/I	S	S-DD A R	S a S-DD?	S
<i>C. krusei</i>	5-10	S/I	I/R	R	S a S-DD?	S
<i>C. lusitanae</i>	0-5	R	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	10-20	S	S	S	S	S a I?
<i>C. tropicalis</i>	20-30	S	S	S	S	S

5-FC. 5-flucitosine

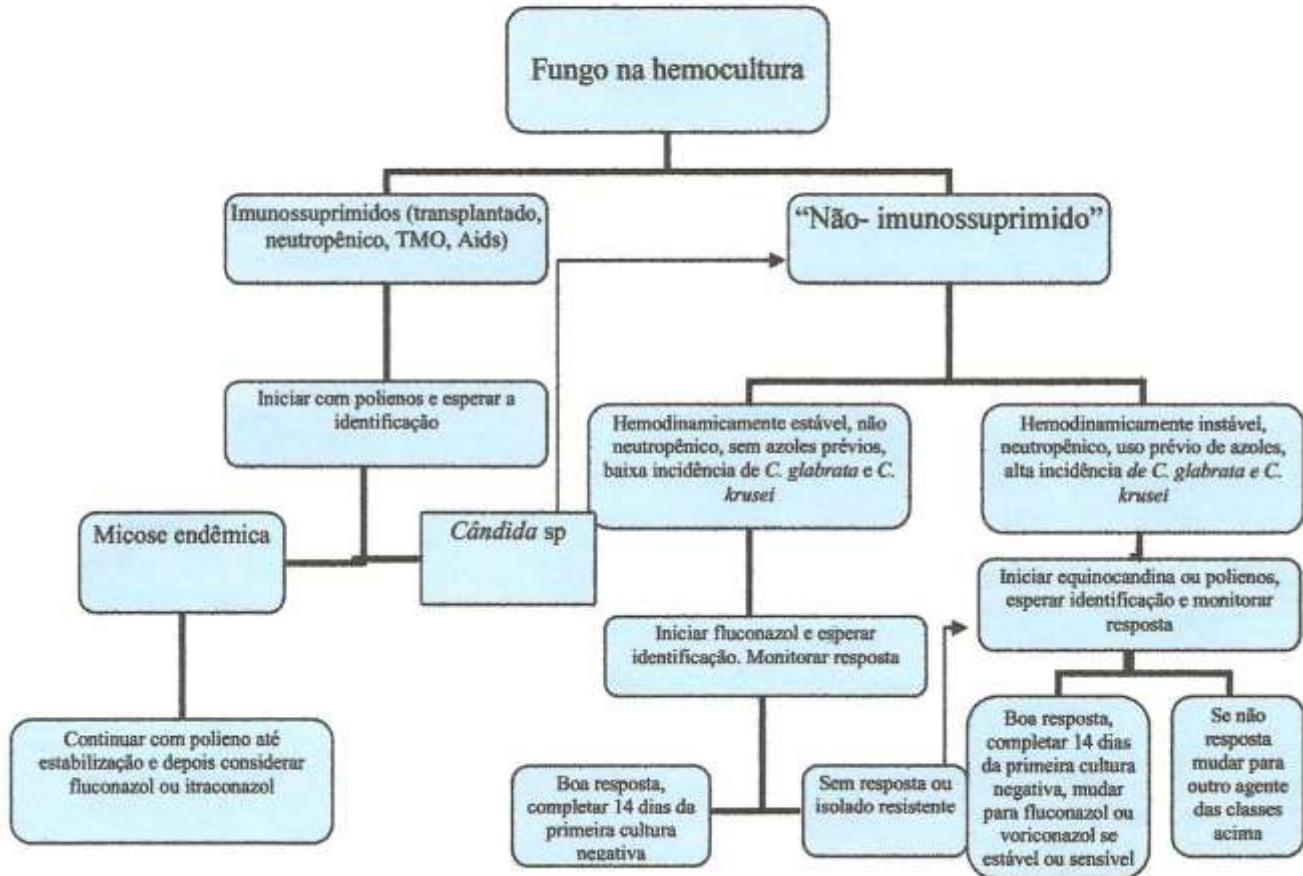
S. sensível

I. intermediário

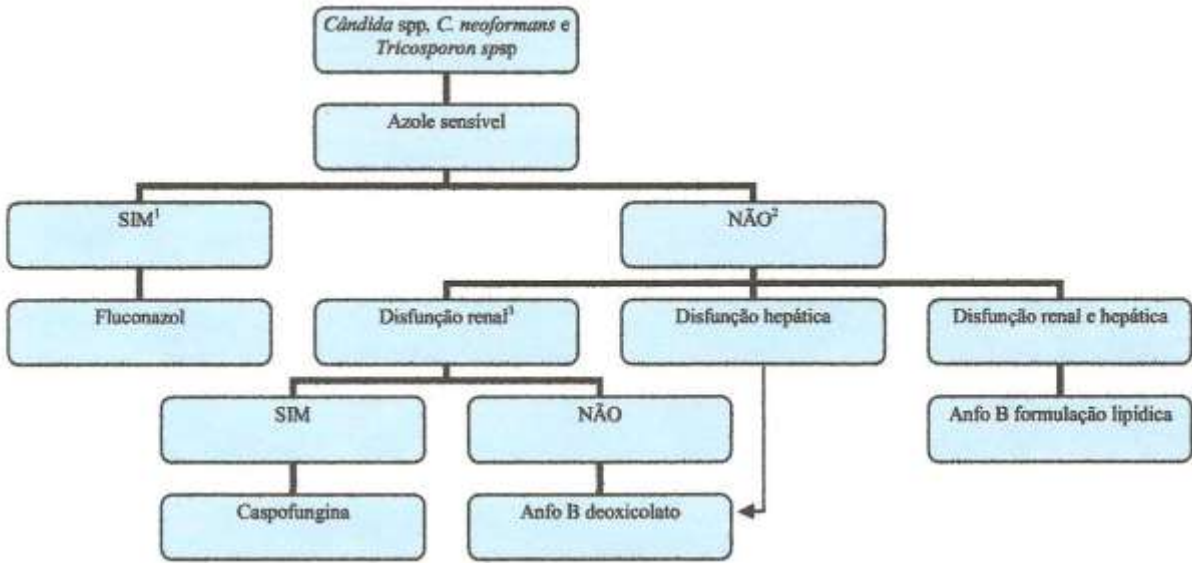
S-DD. susceptibilidade dose dependente

R. resistência

Fluxograma de tratamento de infecção fúngica invasiva



Fluxograma para escolha de antifúngico de acordo com quadro clínico e agente



**Protocolo de tratamento de candidíase invasiva**POP-DIP-HNR
DIP-004Data 13/10/09
Revisão 00Página
3/6

1. *C. albicans, parapsilosis, tropicalis, guilhermondii e lusitaniae.*
2. *C. glabrata e krusei.*

3. **disfunção renal como critério de uso de anfotericina formulação lipídica:** disfunção renal caracterizada por: C>2,5mg/dl ou clearance <25 ml/m ou aumento da creatinina 3x o valor basal (isto é uma perda de mais de 50% do clearance) ou hipocalcemia refratária ao tratamento (lesão tubular distal), definido como: potássio sérico menor ou igual a 2,8meq/l apesar de reposição plena (Deficit de K+(meq/L)= (3,5 - K encontrado) X Peso X 0,6). Necessidades basais de K+(meq/L)=0,5 a 1,0meq/Kg/dia.

Resumo das diretrizes de tratamento de candidíase

doença	Tratamento		Comentários
	Primário	alternativo	
Candidemia em adultos não neutropênicos	Fluco 800mg (12mg/kg) seguidas de 400 (6 mg/kg) ou caspofungina	Anfo B 0,5-1mg/kg/dia ou anfo L 3-5mg/kg dia ou voriconazol 400mg (6mg/kg) bid por duas doses seguidas de 200mg (3mg/kg) duas vezes ao dia	Escolha de equinocandina para doenças moderadas a severa e para pacientes expostos previamente a azoles. Tratar por 14 dias depois da última cultura positiva e resolução dos sinais/ sintomas, fazer fundo de olho.
Adultos neutropênicos	Caspofungina ou anfo B 0,6-1,0mg/kg/dia, ou anfo L 3,0 a 5,0mg/kg; ou casp	Fluco 800mg (12 mg/kg/dia) seguida de 400mg (6mg/kg) dia ou voriconazol voriconazol 400mg (6mg/kg) bid por duas doses seguidas de 200mg (3mg/kg) duas vezes ao dia	Equinocandina ou anfo B são as escolhas. Fluconazol é recomendado para pacientes sem exposição prévia a azoles. Voriconazol é recomendado quando há necessidade de cobrir outros fungos. Tratar por 14 dias depois da última cultura positiva e resolução dos sinais/ sintomas, fazer fundo de olho.
Tto empírico de suspeita de candidíase em não neutropênicos	Tratar como acima. A preferência para equinocandina ou fluconazol;	anfo B 0,5-1,0mg/kg/dia, ou anfo L 3,0 a 5,0mg/kg dia	Escolha de equinocandina para doenças moderadas a severa e para pacientes expostos previamente a azoles. A seleção deve ser baseada em riscos, sosologias, culturas. A duração é incerta, mas pode ser interrompida se culturas e sorologias negativa
Tto empírico de suspeita de candidíase em neutropênicos	anfo B 0,5-1,0mg/kg/dia, ou anfo L 3,0 a 5,0mg/kg dia, caspofungina 70mg de ataque seguidas de 50mg/dia ou voriconazol 400mg (6mg/kg) bid por duas doses seguidas de 200mg (3mg/kg) duas vezes ao dia	Fluco 800mg (12 mg/kg/dia) seguida de 400mg (6mg/kg) dia ou itraconazol 200 mg (3mg/kg/dia)	Na maioria dos neutropênicos é indicado o uso de terapia antifúngica apenas após o 4º dia de febre persistente em uso de antibióticos. Tomografia e testes sorológicos são úteis. Não usar azoles em pacientes com uso prévio para profilaxia.
Candidíase urinária-cistite assintomática	Terapia geralmente não recomendada		Eliminar os fatores de risco. Para pacientes de alto risco, trata como candidíase disseminada, para os que vão realizar procedimentos urológicos fluconazol 200-400mg (3-6mg/kg/d) ou anfo B 0,3-0,6mg/kg/d antes e após o procedimento.
Candidíase urinária-cistite sintomática	Fluconazol 200mg (3mg/kg/d) por 14 dias	anfo B 0,3-0,6mg/kg/dia por 1 a 7 dias	Eliminar os fatores de risco. Para pacientes de alto risco, trata como candidíase disseminada, para os que vão realizar procedimentos urológicos fluconazol 200=400mg (3-6mg/kg/d) ou anfo B 0,3-0,6mg/kg/d antes e após o procedimento.
Candidíase urinária-pielonefrite	Fluconazol 200 - 400mg(3-6mg/kg/d) por 14 dias	anfo B 0,5-0,7mg/kg/dia por 14 dias	Para pacientes com suspeita de candidíase disseminada e pielonefrite, tratar como candidemia

**Protocolo de tratamento de candidíase invasiva**POP-DIP-HNR
DIP-004Data 13/10/09
Revisão 00Página
4/6


Bola fúngica	Remoção cirúrgica. Fluconazol 200 - 400mg(3-6mg/kg/d) ou anfo B 0,5-0,7mg/kg/d	anfo B 0,5-0,7mg/kg/dia por 14 dias	A irrigação local com anfo B pode ser feita em conjunto com tto sistêmico.
Candidíase crônica disseminada	Fluconazol 400mg (6mg/kg/d) para pacientes estáveis; Anfo B 0,5-0,7mg/kg/dia, ou anfo L 3,0 a 5,0mg/kg para pacientes instáveis e depois fluconazol se estável;	Equinocandina por 6-12 semanas, seguida de fluconazol posteriormente.	A transição de anfo B ou anfo L para fluconazol pode ser feita após a estabilização do quadro. A duração deve ser até as lesões se resolverem (meses) e pode ser mantido por períodos de imunossupressão.
Osteomielite	Fluconazol 400mg (6mg/kg/d) por 6-12 meses ou Anfo B 0,5-0,7mg/kg/dia, ou anfo L 3,0 a 5,0mg/kg e depois fluconazol por 6-12 meses	Equinocandina ou anfo B 0,5-1,0mg/kg/d por 6-12 semanas e depois fluconazol por 6-12 meses.	A duração da terapia é de 6-12 meses, sendo necessário o debridamento cirúrgico.
Artrite	Fluconazol 400mg (6mg/kg/d) por 6-semanas ou Anfo B 0,5-0,7mg/kg/dia, ou anfo L 3,0 a 5,0mg/kg e depois fluconazol	Equinocandina ou anfo B 0,5-1,0mg/kg/d por 6-semanas e depois fluconazol.	A duração da terapia é de pelo menos 06 semanas, mas deve ser reavaliada. Debridamento cirúrgico é recomendado para todos os casos e em presença de prótese, a mesma deve ser retirada.
Endocardite	Anfo B 0,6-1,0mg/kg/dia, ou anfo L 3,0 a 6,0mg/kg com ou sem 5-FC 25mg/kg VO 4x/dia ou equinocandina	Fluco 6-12mg/kg/dia para microorganismos susceptíveis em pacientes estáveis com hemocultura negativa	Troca de válvula é recomendada. Para pacientes cuja remoção de válvula não seja possível, fazer tratamento supressivo com fluconazol 400-800mg dia.
Tromboflebite supurativa	Anfo B 0,6-1,0mg/kg/dia, ou fluco 6,0-12mg/kg ou equinocandina	Após estabilização do quadro fazer fluconazol 400-800mg dia	Terapia por pelo menos 2 semanas após controle. Se possível drenagem ou ressecção cirúrgica da veia.
Pericardite ou miocardite	Anfo B 0,6-1,0mg/kg/d ou Anfo L 3-5mg/kg/dia, ou fluco 6,0-12mg/kg ou equinocandina	Após estabilização do quadro fazer fluconazol 400-800mg dia	Terapia por meses. Dados não disponíveis. Pericardiectomia ou janela pericárdica é recomendada
Candidíase em SNC	Anfo B 0,6-1,0mg/kg/dia, ou anfo L 3,0 a 5,0mg/kg mais 5-FC 25mg/kg VO 4x/dia	Fluco 6-12mg/kg/dia para pacientes que não toleram anfotericina	Tratar até a normalização dos sinais /sintomas e líquor normais e melhora radiológica. Retirar dispositivos se presentes.

**Protocolo de tratamento de candidíase invasiva**POP-DIP-HNR
DIP-004Data 13/10/09
Revisão 00Página
5/6

Endoftalmite	Anfo B 0,7-1,0mg/kg/dia com 5-FC 25mg/kg VO 4xdia, ou fluco 400-800mg/	Anfo L 3-5mg/kg/d ou voriconazol 6mg/kg cada 12h por duas doses e depois 3-4mg/kg cada 12h ou equinocandina.	Intervenção cirúrgica com endoftalmite ou vitreíte severas. Tto por no mínimo 4-6 semanas, com avaliação de resolução ao exame clínico
Orofaringea	Clotrimazol 10mg-5x/dia ou nistatina 200.000 a 400.000U 5x/dia ou fluco 100-200mg mg/dia	Itraconazol 200mg/dia ou voriconazol 200mg duas vezes ou anfo 0,3mg/kg/d ou equinocandina	Fluconazol é recomendada para doença moderada-severa e tto tóxico para formas leves e moderadas com clotrimazol e nistatina. Trata por 7-14dias. Para casos refratérios usar itraconazol, voriconazol ou anfo B.
Candidíase mucocutânea	Esofágica fluco 200-400mg mg/dia (3-6mg/kg/d* ou equinocandina ou anfo B 0,3-0,7mg/kg/dia	Itraconazol 200mg/dia ou voriconazol 200mg duas vezes ao dia.	Preferencia a fluconazol oral. Nos caso de intolerância oral, usar fluco IV, equinocandina ou anfo B. tratar por 14-21dias.
Candidíase genital	Clotrimazol 10mg/dia ou nistatina 100.000U/dia tópicos ou fluco 150mg/dose única		Candidíase vaginal recorrente pode ser tratada com fluconazol 150mg semanal por 6 meses após o controle inicial.
Candida isoladas de secreções respiratórias	Terapia não recomendada		É necessária a evidência histopatológica.

Tratamentos disponíveis e em desenvolvimento para candidíase invasiva

Drogas	Doses habituais	Comentários
Anfotericina deoxicolato	B 0,6-1,0 mg/Kg IV cada 24h	Reação relacionada a infusão, arritmias. Monitorar nefrotoxicidade (~30%).
Anfotericina formulação lipídica	B 3-5 mg/Kg IV cada 24h	Menor reação relacionada a infusão e nefrotoxicidade que o deoxicolato (~10%).
Fluconazol	400-800mg VO ou IV cada 24h	Bioequivalência via oral de 90%, mesmo em pacientes com cirurgias gastro-intestinais. Elevação leve a moderada de enzimas hepáticas.
Itraconazol	400mg VO ou IV a cada 24h	Menos ativa que o fluconazol contra Cândida. A via oral pouca absorção e via IV deve ser usada com cautela em insuficiência renal. Muitas interações medicamentosas.
Voriconazol	6mg/Kg IV cada 12h no dia 1 e depois 3mg/Kg dia cada 12h ou 400mg VO de 12/12h no dia 1 e depois 200mg VO dia	Muitas interações medicamentosas. Efeitos visuais e hepáticos. Vantagens sobre fluconazol incertas, exceto pela atividade em <i>C. glabrata</i> e <i>C. krusei</i> . Formulação IV não usada em insuficiência renal.
Caspofungina	70 mg de ataque no dia 1 seguida de 50mg IV cada 24h	Elevações moderadas de enzimas hepáticas. Não usar em Child-Pugh B ou C. Interação com rifampicina requer maior dose.. Interação com ciclosporina A.

	Protocolo de tratamento de candidíase invasiva		
	POP-DIP-HNR DIP-004	Data 13/10/09 Revisão 00	Página 6/6

Referências bibliográficas:

1. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 34:857-863,2006.
2. Pappas, P. G. et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis 2009 Update by the Infectious Disease Society of America.48:503-535, 2009
3. Cruz. D.N. et al., Clinical review: Rifle and Akin – time for reappraisal. **Critical Care.** 13:211-19,2009.
4. Queiroga, C. G. Protocolo de Distúrbios Hidroeletrólíticos do Serviço de Clínica Médica e Terapia Intensiva do Hospital Geral Waldemar de Alcântara.