

Infecções Fúngicas na UTI

O que e como tratar?

Flávio de Queiroz Telles

Médico Infectologista
Professor Associado de Infectologia
Departamento de Saúde Comunitária
Universidade Federal do Paraná



HOSPITAL DE CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

queiroz_telles@uol.com.br

Declaração de Transparência

Verbas de Educação Médica

Astellas, Gilead, MSD, Pfizer, TEVA, United Medical

Verbas de Pesquisa Clínica

MSD, Pfizer

Agências de fomento governamentais

CNPq, CAPES, Fundação Araucária

Fungos relevantes para pacientes críticos

OPORTUNISTAS

Leveduras

Candida sp.

Cryptococcus sp

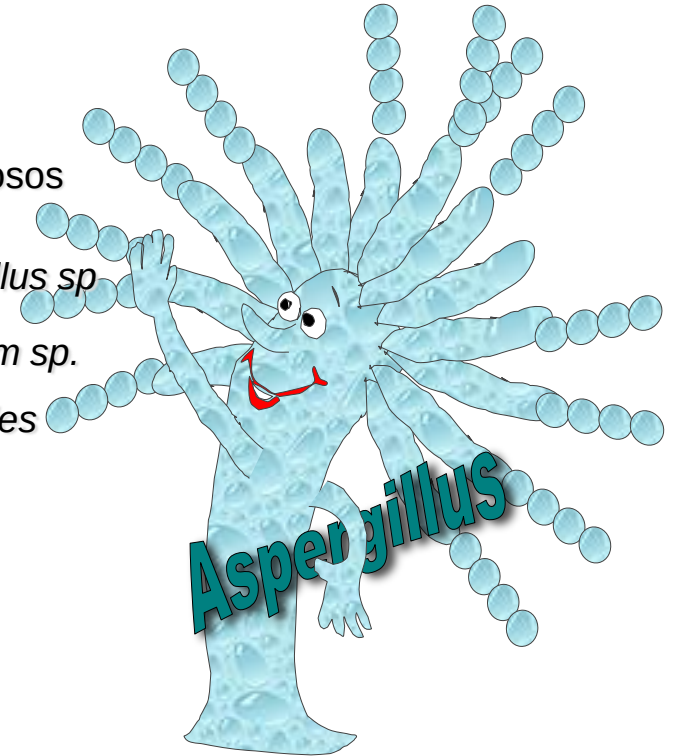
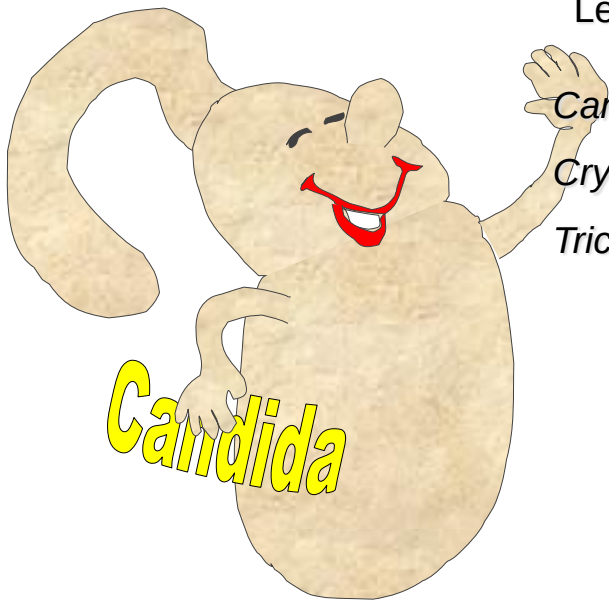
Trichosporon sp

Filamentosos

Aspergillus sp

Fusarium sp.

Mucorales



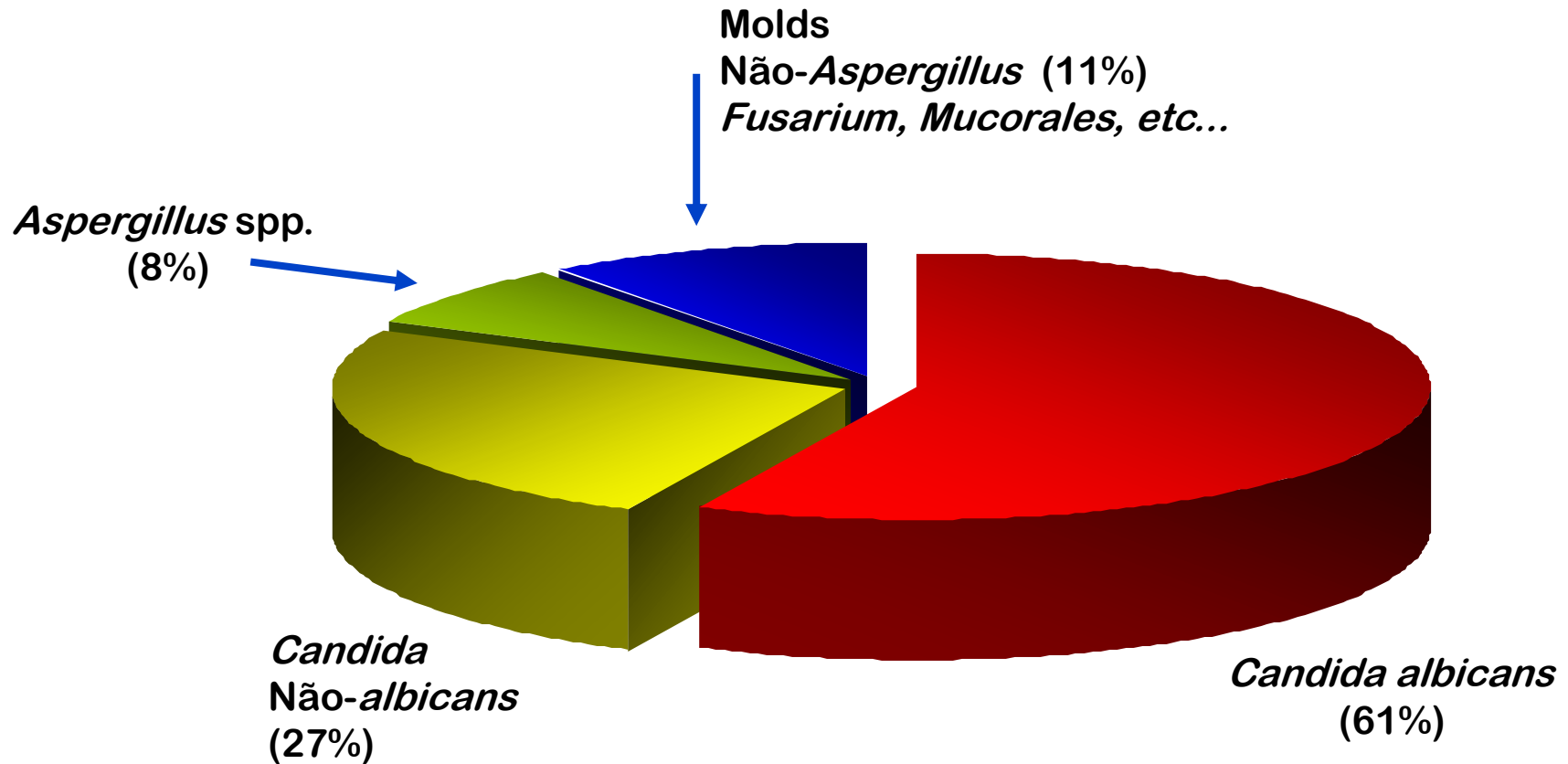
Courtesy of Prof
Peter Donnelly, Holland

High burden of fungal infections worldwide

The logic behind these estimations is an extrapolation from incidence rates reported in risk populations worldwide

Disease (most common species)	Location	Estimated life-threatening infections/year	Mortality rates (% in infected populations)
Cryptococcosis (<i>Cryptococcus neoformans</i>)	Worldwide	>1,000,000 (proved cases)	20-70
Invasive Candidiasis (<i>Candida spp</i>)	Worldwide	>400,000 (proved cases)	46-75
Invasive Aspergillosis (<i>Aspergillus fumigatus</i>)	Worldwide	>200,000 (under diagnosed)	30-95
Mucormycosis (<i>Rhizopus arryzae</i>)	Worldwide	>10,000	30-90
Pneumocystis (<i>Pneumocystis jiroveci</i>)	Worldwide	>400,000	20-80

Doenças fúngicas invasivas no ambiente hospitalar: Cenário de há ¼ de século...



Candidíase invasiva em pacientes críticos

O que mudou?

- Episódios de DFIs em pacientes críticos
aumentaram entre 30-40%
Candida spp. corresponde a 80% da etiologia
Espécies não *albicans* = 50%
- Ranking internacional
Candida spp = 17% das hemoculturas +
USA: 3º < 6º Europa = Brasil 6º
- Incidência global
Taxas de 1 a 10 por 1.000 admissões em UTIs
- Sepses/choque séptico
5% diretamente causada por *Candida spp*
10 a 40%: associada a *Candida spp*

Patógenos mais prevalentes em episódios de ICS- SCOPE-BRAZIL

(2.563 episódios 16 hospitais, 5 regiões do Brasil (2007-Março-2010))

Pathogen	% BSI (rank)		
	Total (n = 2,447)	ICU (n = 1,196)	Non-ICU (n = 1,251)
<i>S. aureus</i>	15.4 (1)	12.8 (3) ^a	17.9 (1)
CoNS	13.8 (2)	16.6 (1) ^a	11.2 (3)
<i>Klebsiella</i> spp.	13.2 (3)	11.8 (4) ^b	14.5 (2)
<i>Acinetobacter</i> spp.	12.5 (4)	15.2 (2) ^a	10.0 (4)
<i>P. aeruginosa</i>	8.9 (5)	10.0 (5)	7.9 (5)
<i>Enterobacter</i> spp.	6.1 (6)	5.8 (7)	6.4 (6)
<i>Candida</i> spp.	5.6 (7)	7.4 (6) ^a	3.9 (7)
<i>Enterococcus</i> spp.	4.5 (8)	5.5 (8) ^b	3.6 (9)
<i>Serratia</i> spp.	3.5 (9)	3.2 (9)	3.8 (8)
<i>Proteus</i> spp.	1.6 (10)	1.8 (10)	1.6 (10)

^a $P < 0.001$ for patients in ICU vs. patients in non-ICU wards.

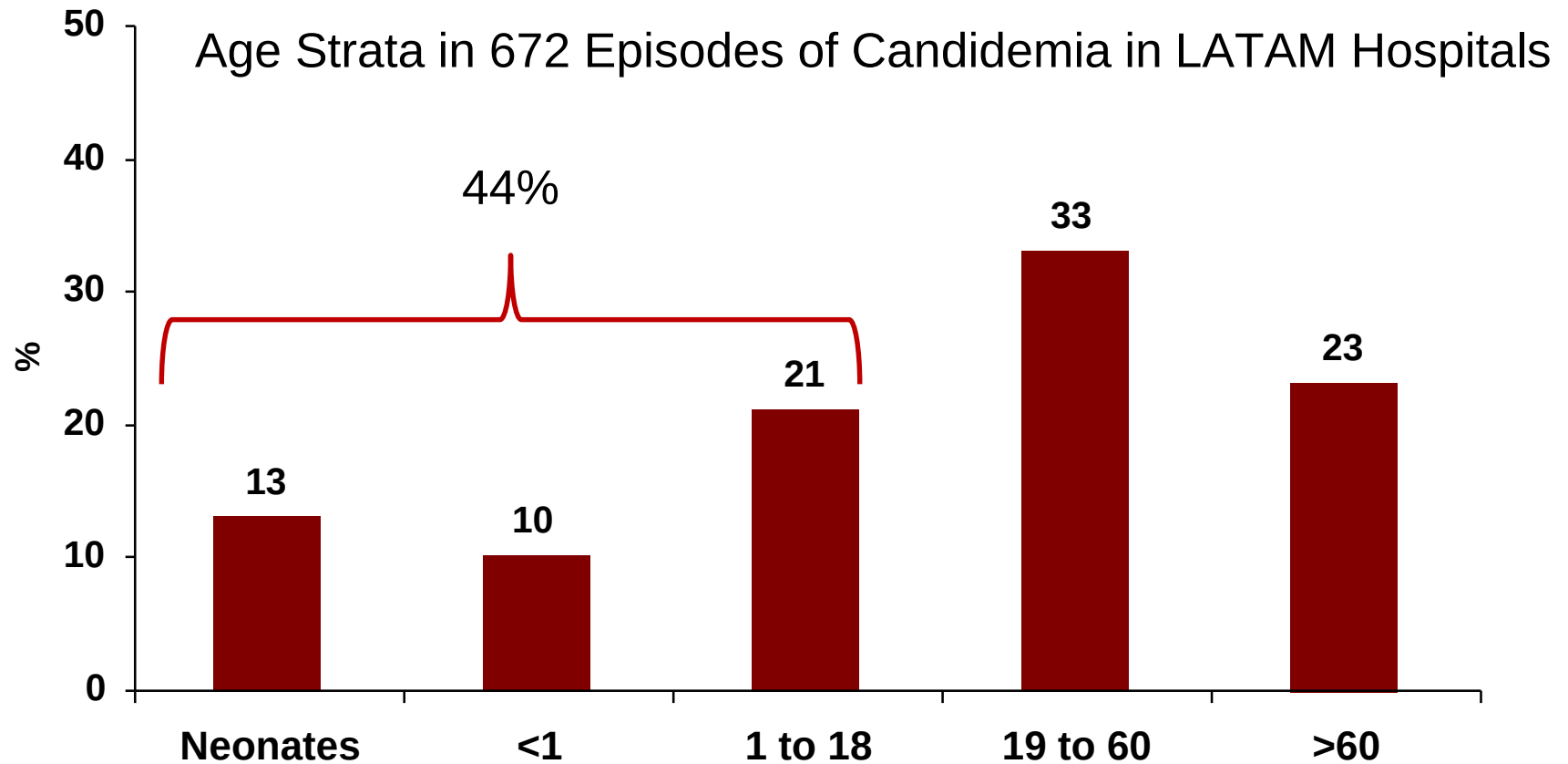
^b $P < 0.05$ for patients in ICU vs. patients in non-ICU wards.

Rede de LATAM de Candidemia

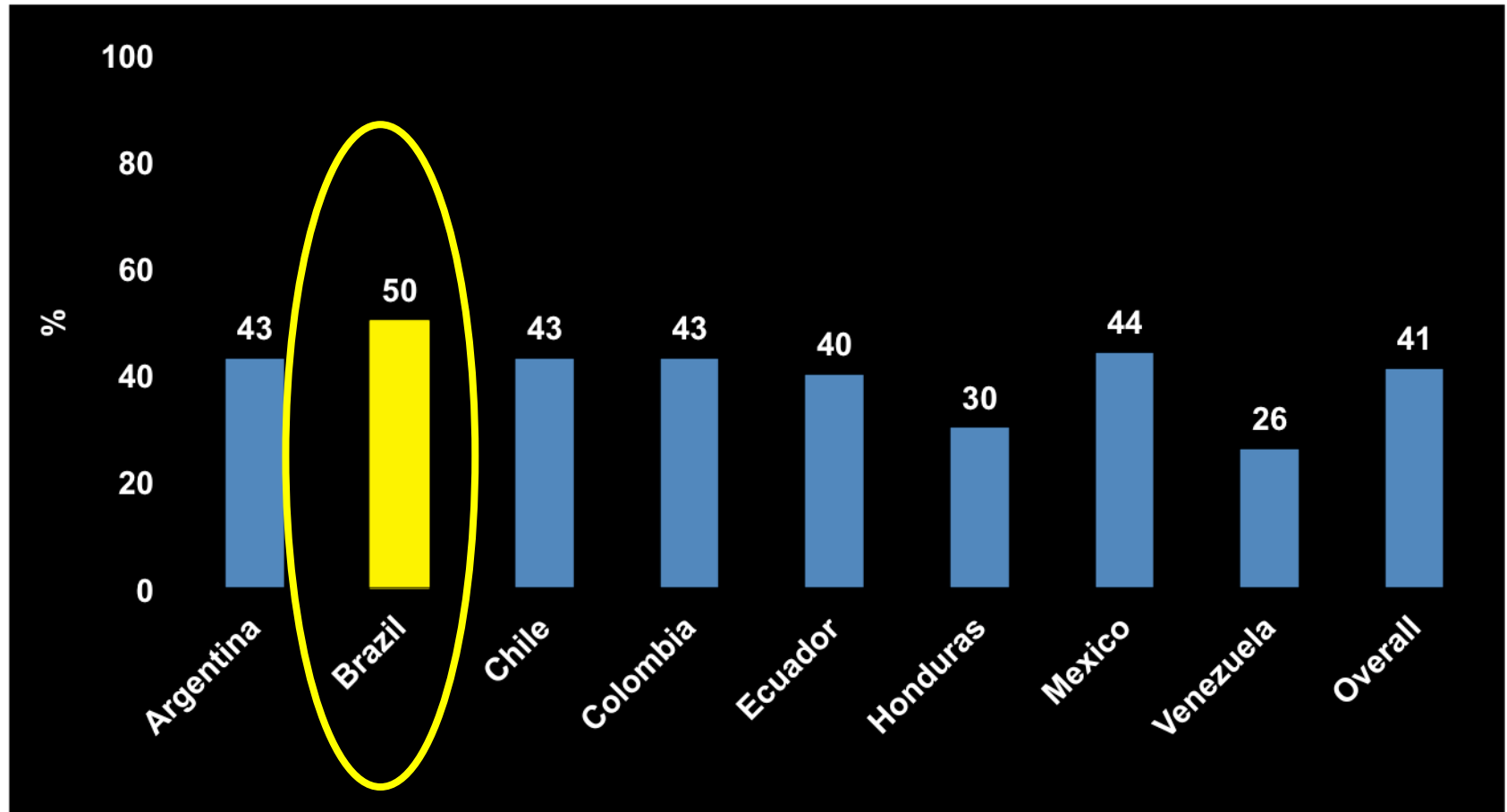
Taxas de incidência: 21 Hospitais em 7 Países

Países	Taxa por 1.000 admissões
Colombia	1.96 (1 centro)
Argentina	1.95 (1.26-2.98)
Venezuela	1.72 (1.04-2.90)
Brasil	1.38 (0.55-2.11)
Ecuador	0.9 (0.30-1.10)
Honduras	0.90 (0.88-0.98)
Chile	0.33 (0.21-0.47)
Total	1.18

Incidência de candidemia é maior em extremos da faixa etária



Taxas de mortalidade por Candidemia em países LATAM



Sepse neonatal

- MARÇO de 2016

- História Materna

- Primigesta, 17 anos, gestação gemelar idade gestacional 28 semanas (Eco), sorologias negativas, evoluiu com amniorrhexis parto prematuro
- Recebeu corticóide e Ampi antes do parto vaginal
- História Materna

- História do neonato

- Feminina, 510 g, Apgar 8/9, admitida na UTI Neonatal do HC-UFPR
- D1: ventilação mecânica, cateter umbilical, NF, surfactante, bloqueador de H2 e ATBs
- D2: Fototerapia, sopro cardíaco (++/4), hemoculturas negativas
- D3: Fluconazol profilático (3 mg/kg/ 2 x/semana),

Concordam com a profilaxia?

ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. Clin Microbiol Infec 2012

D5: Ausência de pulso radial



Qual a provável etiologia da necrose de quirodáctilos?

1. Trauma: Neonato foi submetido a várias punções para coleta de sangue periférico
2. Êmbolo séptico bacteriano
3. Quero mais dados

Time da UTI Neo atribuiu à hipótese #1

Evolução clínica

- D6: Sepses neonatal
 - Instabilidade hemodinâmica, distensão abdominal, bradicardia,
 - ATB trocado para oxa + amika
 - Concentrado de hemácias
 - Inserção de PICC
 - ECO de SNC e urinária sem alterações
 - Fudoscopia dilatada: inconclusiva
 - Urocultura: negativa
- D7: Hemoculturas: *Staphylococcus* Coag neg e leveduras

D7: Provável tromboembolismo por endocardite por *Candida spp*

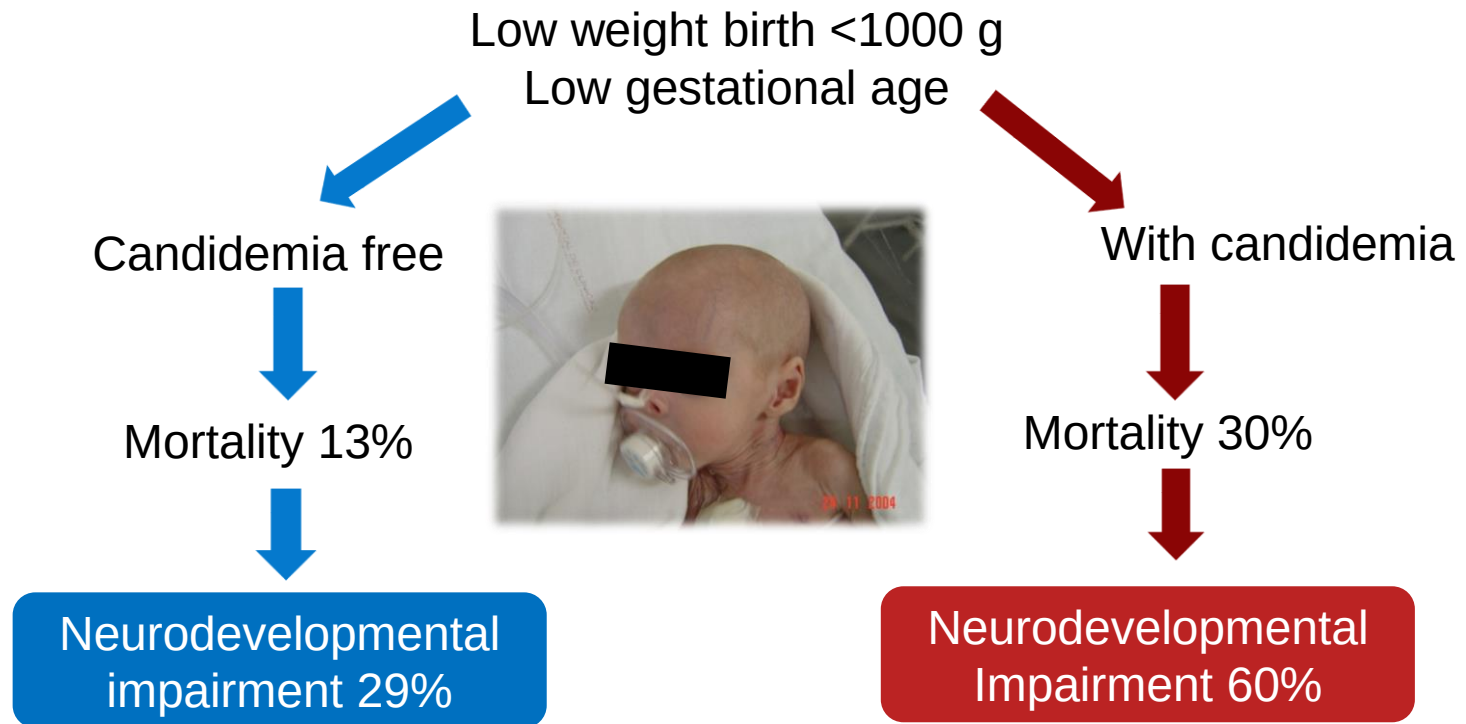


HOSPITAL DE CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Candidíase neonatal é diferente...

- Porta entrada
 - Transmissão vertical durante parto vaginal
 - Transmissão cutânea materna ou pela equipe de saúde
- Fatores de risco
 - Prematuridade extrema e baixo peso (<1.000 g)
 - ATB empírico (cefalosporina de 3 geração)
 - Profilaxia antifúngica
 - Cateteres, corticóide , bloqueadores de H2
 - Neutropenia, entubação endotraqueal
 - Procedimentos cirúrgicos enterocolite, etc.
- Complicações frequentes:
 - Meningoencefalite, endocardite, osteomielite

Impactos da candidemia neonatal



O que fazer?

1. Aumento a dose e prescrevo Fluco diariamente?
2. Troco esquema de ATBs?
3. Troco de antifúngico?
4. Espero identificação da *Candida* e o teste de sensibilidade?

#3 Paciente teve exposição prévia a fluconazol durante a profilaxia
Mudar classe de antifúngicos

Antifungal therapy of neonatal candidemia

	ESCMID 2012	Rede Latino Americana 2013	IDSA 2016
D-Ampho B	B-II	First line	Strong Recomend. Moderate evidence
Lipid Ampho B	B-II (liposomal) C-II (ABLC)	First line	Alternative Weak Recomend. Low evidence
Fluconazole	B-II	Second line	Strong recommendation Moderated evidence**
Micafungin	NA	First line*	Used with caution
Caspofungin	CII	First line*	Used with caution

* CNS involvement must be ruled out

** 12 mg/kg/day for patients not on prophylaxis

Evolução D7 – D11

- D7: D-Anfo B, 1mg/kg/dia
- D8: Nova eco: FO, PDA e vegetação em VE (1.5 mm) aumento de PCR
- Fundoscopia: sugestivo de endoftalmite
- D9: *C. parapsilosis* do sangue e ponta de cateter
MICs em mg: FCZ <1, VCZ <0.12, CASP <0.5, MICA <0.5, AMPHO B <0.5 (Vitek II)
- D 11: ATB trocado para cefepime e vanco

Species distribution of pediatric and neonatal candidiasis in Latin America

302 episodes in 23 hospitals

Species	Neonates n = 89 (%)	Non-neonates n = 213 (%)
<i>Candida albicans</i>	39 (43.8)	76 (35.7)
<i>Candida parapsilosis</i>	24 (27)	56 (26.3)
<i>Candida tropicalis</i>	13 (14.6)	31 (14.6)
<i>Candida guilliermondii</i>	4 (4.5)	27 (12.7)
<i>Candida krusei</i>	4 (4.5)	5 (2.3)
<i>Candida glabrata</i>	3 (3.4)	7 (3.3)
Other*	2 (2.2)	11(5.1)

Evolução D11 – D74

- D-Anfo B mantida por 74 dias
- ATBs suspensos
- NPT substituída por nutrição oral
- Remoção de cateteres e uso de acesso venoso periférico
- D40 to D74 (16 May 2016)
 - Clínica e laboratorialmente estável, peso 1,750 g
 - Eco cardio: imagem sequelar sugestiva de calcificação em VE
 - Fundoscopia: pequena atrofia macular em OD
 - Mumificação e queda dos dedos necróticos

Seguimento em Março de 2017

- Recuperação clínica completa
- Sem comprometimento de neurodesenvolvimento
- Ausência de alterações visuais detectáveis
- Sequelas decorrentes da necrose dos dedos



HOSPITAL DE CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Paciente Masc, DM2, 67a
Pós-operatório Imediato de
Gastrectomia Subtotal por
Adenocarcinoma Gástrico

08/9

2016

Setembro

Você faria profilaxia antifúngica?

SIM

NÃO

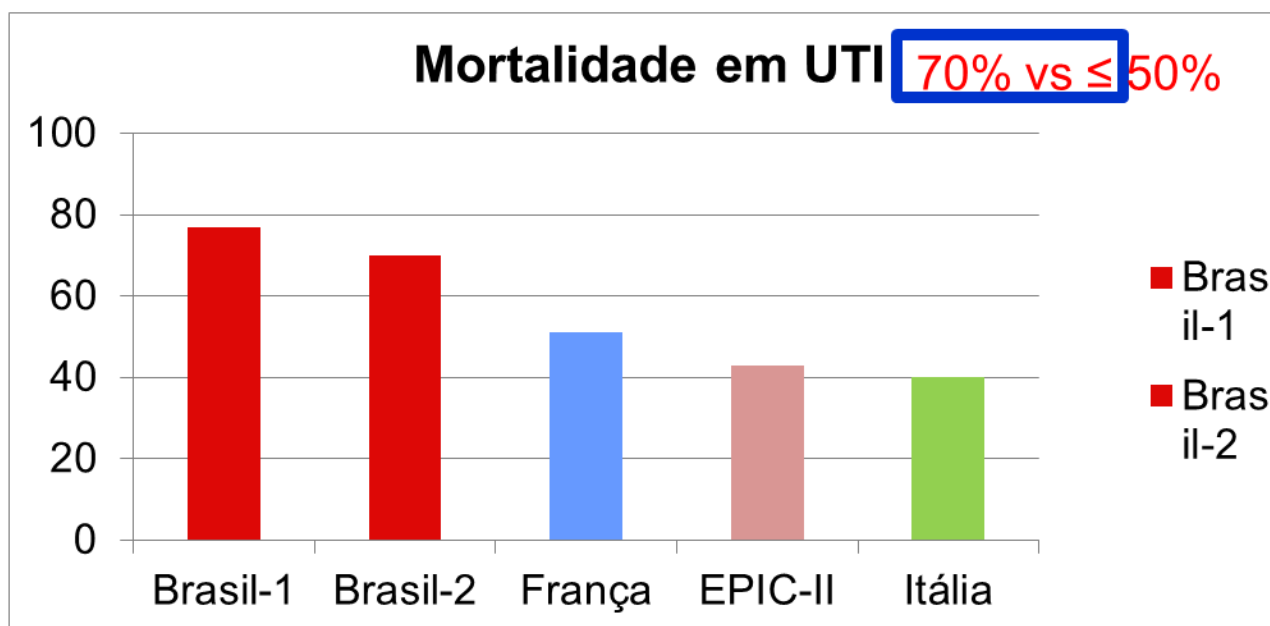
Faz sentido pensar em profilaxia para candidíase invasiva?

Alta
Incidência

Efetiva
\$\$
Segura

Number Needed to Prevent

Mortalidade por Candidemia em Pacientes Críticos Brasil *versus* Europa



BRASIL-1- Girão E et al, Med Mycol 2008; BRASIL-2 -Colombo et al Intensive Care Med 2014

FRANÇA-Lortholary O et al, Intensive Care Med, 2014; EPIC II- Kett DH et al Crit Care Med, 2011; ITÁLIA-Montagna MT et al, Infection , 2013

ANNALS OF SURGERY
Vol. 233, No. 4, 542-548
© 2001 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Fluconazole to Prevent Candidal Infections in Critically Ill Surgical Patients

Robert K. Pelz, MD,*|| Craig W. Hendrix, MD*‡|| Sandra M. Swoboda, RN, MS,† Marie Diener-West, PhD,‡ William G. Merz, PhD,§ Janet Hammond, MD,* and Pamela A. Lipsett, MD,†¶||

- UTI Cirúrgica
- 260 pacientes
- Randomizados
- Fluconazol X Placebo



NNP=
9,5

Fator de Risco: Colonização, diabetesm tumor sólido, cirurgia abdominalL, presença de cateter venoso/central por 3 dias, uso de antimicrobianos e intubação orotraqueal

Review Articles

Antifungal prophylaxis with azoles in high-risk, surgical intensive care unit patients: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials*

Konstantinos Z. Vardakas, MD; George Samonis, MD, PhD; Argyris Michalopoulos, MD, FCCP; Elpidoforos S. Soteriades, MD, MSc; Matthew E. Falagas, MD, MSc

UTI > 3 dias

VM

ATM

CVC

Profilaxia em
222 pacientes
de UTI

SEM
DIFERENÇA

Pelo menos 1:
NPT, cx, HD,
pancreatite,
CTC

MSG-01: A Randomized, Double-Blind,
Placebo-Controlled Trial of Caspofungin
Prophylaxis Followed by Preemptive
Therapy for Invasive Candidiasis in High-Risk
Adults in the Critical Care Setting

Luis Ostrosky-Zeichner,
Mindy Schuster,
Roger Bedimo,
Jeanna Beth De

3 Annette Reboli,⁴ Robert Betts,⁵ Michelle A. Barron,⁶
Juan Pablo Caeiro,¹⁰ Julie E. Mangino,¹¹ David Mushatt,¹²
Carol A. Kauffman,¹⁵ William E. Dismukes,¹⁷ Andrew O. Westfall,¹⁸
and Peter G. Pappas¹⁷

There were no significant differences in the
secondary endpoints of mortality,
antifungal use, or length of stay

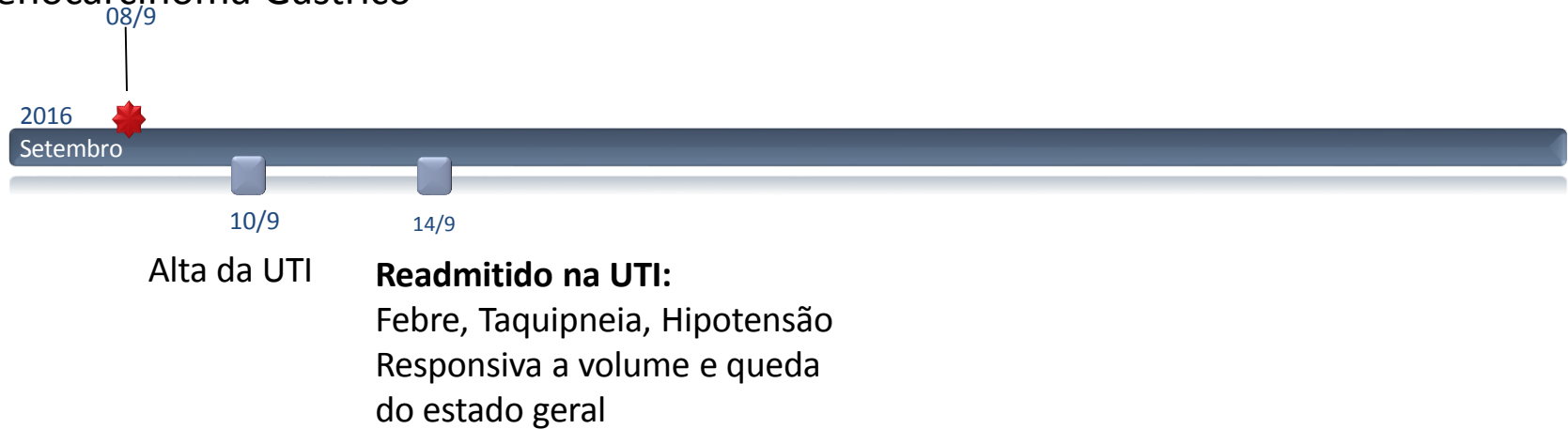
Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, Vazquez J, et al. MSG-01: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by pre-emptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. Clin Infect Dis 2014; 58:1219–6

VI. Should Prophylaxis Be Used to Prevent Invasive Candidiasis in the Intensive Care Unit Setting?

Recommendations

34. Fluconazole, 800-mg (12 mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily, could be used in high-risk patients in adult ICUs with a high rate (>5%) of invasive candidiasis (*weak recommendation; moderate-quality evidence*).
35. An alternative is to give an echinocandin (caspofungin: 70-mg loading dose, then 50 mg daily; anidulafungin: 200-mg loading dose and then 100 mg daily; or micafungin: 100 mg daily) (*weak recommendation; low-quality evidence*).
36. Daily bathing of ICU patients with chlorhexidine, which has been shown to decrease the incidence of bloodstream infections including candidemia, could be considered (*weak recommendation; moderate-quality evidence*).

Paciente Masc, DM2, 67a
Pós-operatório Imediato de
Gastrectomia Subtotal por
Adenocarcinoma Gástrico



O que você faria?

- 1) Investigaria foco de infecção e iniciaria antimicrobianos somente após identificação de foco;
- 2) Abriria protocolo de sepse, coleta de culturas e exs labs e início de Cefepima + Metronidazol;
- 3) Iniciaria Anfotericina B pois trata-se de uma aula sobre antifúngicos;
- 4) Abriria protocolo de sepse, coleta de culturas e exs labs, exame de imagem e início de Cefepima+ Metronidazol + Equinocandina
- 5) Abriria protocolo de sepse, coleta de culturas e exs labs, exame de imagem e início de Cefepima + Metronidazol + Fluconazol

QSOFA

Hypotension
Systolic BP
<100 mmHg

Altered
Mental
Status

Tachypnea
RR >22/Min

Score of ≥ 2 Criteria Suggests a Greater Risk of a Poor Outcome



REVIEW

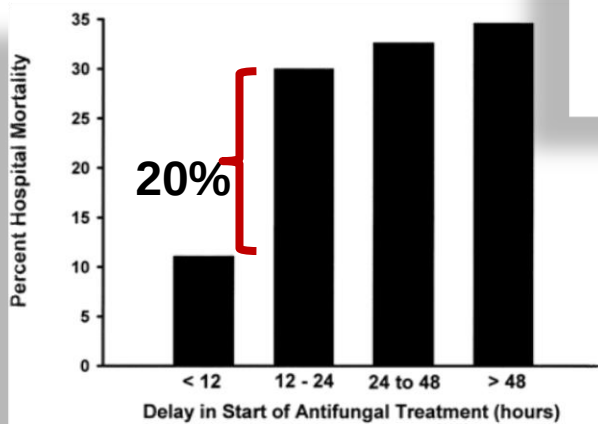
Open Access

2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections

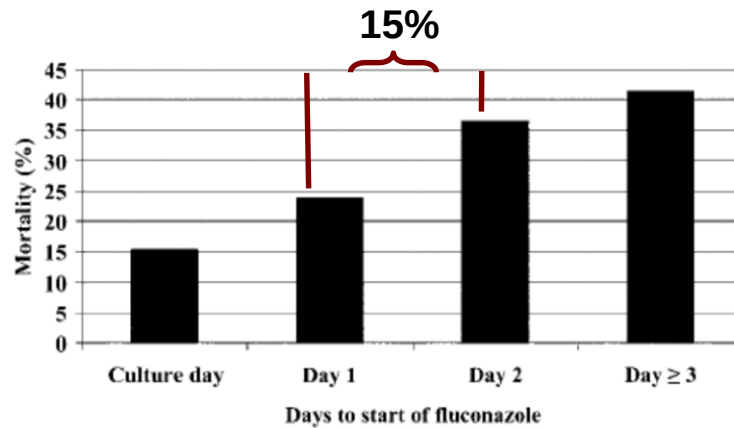
Estabilização Clínica
Hidratação
Exs Laboratoriais
Antimicrobiano

Imagem Abdominal
(Tomografia)

Tempo é vida

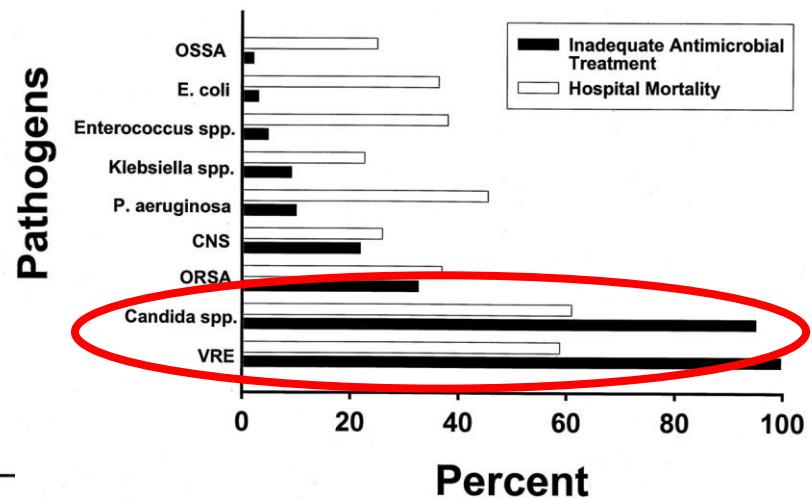
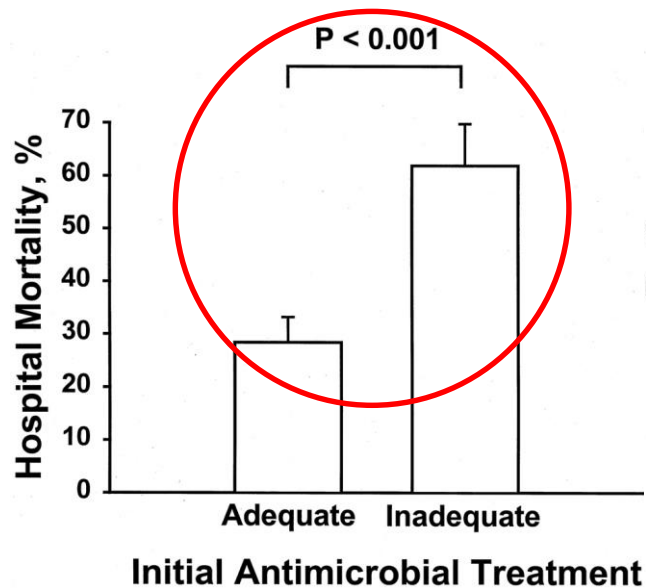


Morrell et al. AAC 2005;49:3640-



Garey et al. Clin Infect Dis 2006 43:25-31

Mortalidade em candidêmicos na UTI relacionada à terapêutica antimicrobiana inadequada



Ibrahim, E. H. et al. Chest 2000;118:146-155



Hemocultura < 50%
de sensibilidade

Colonização por *Candida spp*

- Parece ser um pré-requisito para a maioria dos pacientes com candidemia;
 - Quantidade de focos de colonização
 - Intensidade de colonização



Escores Clínicos

– Índice de colonização (Pittet)

Eggimann, Garbino & Pittet Lancet Infect Dis 3:685-702, 2003

– Escore de León (Espanha)

Leon et al. Crit Care Med 2006;34:730-7

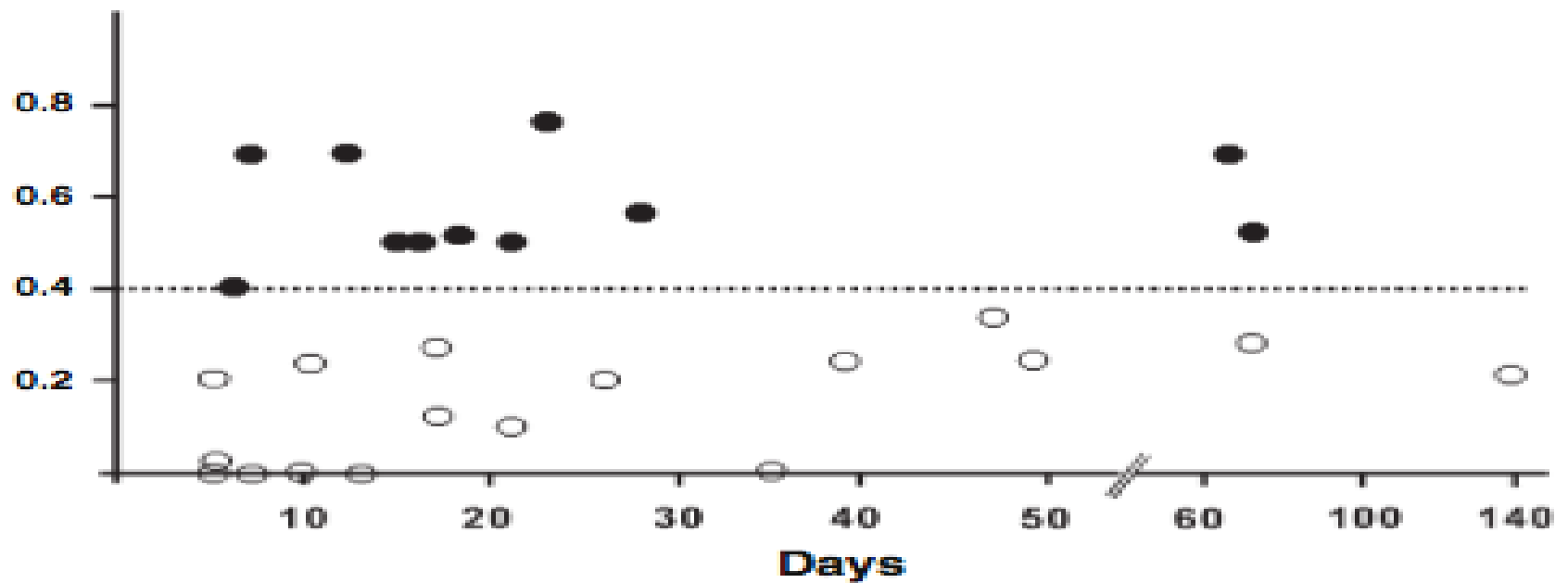
– Escore de Ostrosky-Zeichener – MSG

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

Escores Clínicos

– Índice de colonização (Pittet)

Colonization index



Escores Clínicos

– Escore de León (España)

Leon et al. Crit Care Med 2006;34:730-7

Variable	Points
Multifocal Candida colonization	1
Surgery	1
Receipt of TPN	1
Clinical signs of severe sepsis	2

Escores Clínicos

Escore de Ostrosky-Zeichener – MSG

- **Ostrosky-Zeichner et al. 2007**
- Any systemic antibiotic (days 1–3)
- OR CVC(days 1–3)
- AND at least 2 of the following
 - total parenteral nutrition (days 1–3)
 - any dialysis (days 1–3)
 - any major surgery (days –7–0)
 - pancreatitis (days –7–0)
 - any use of steroids (days –7–3)
 - or use of other immunosuppressive agents (days –7–0)

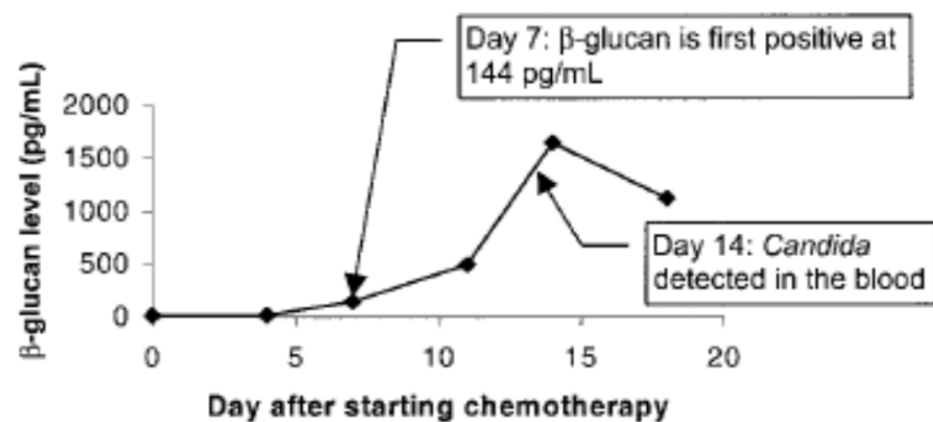


Figure 2. Detection of (1 $\rightarrow$ 3)- β -D-glucan in serum before clinical detection of an invasive fungal infection.

Journal of Antimicrobial Chemotherapy Advance Access published June 10, 2016

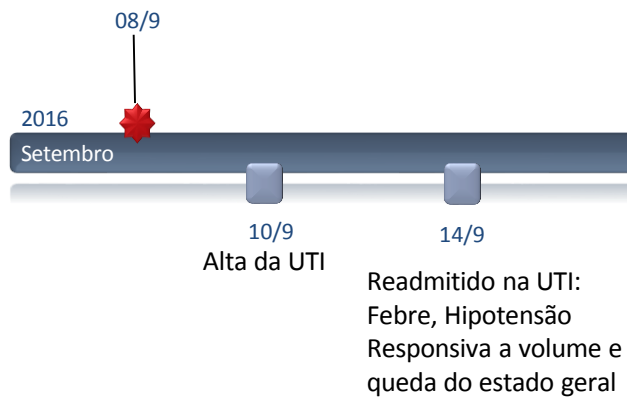
J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkw188

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

Discontinuation of empirical antifungal therapy in ICU patients using 1,3- β -D-glucan

Marcio Nucci^{1*}, Simone A. Nouér¹, Patricia Esteves², Thais Guimarães³, Giovanni Breda⁴,
Bianca Grassi de Miranda³, Flavio Queiroz-Telles⁴ and Arnaldo L. Colombo²

Paciente Masc, DM2, 67a
Pós-operatório Imediato de
Gastrectomia Subtotal por
Adenocarcinoma Gástrico



Cefepima + Metronidazol
Equinocandina

Paciente Masc, DM2, 67a
Pós-operatório Imediato de
Gastrectomia Subtotal por
Adenocarcinoma Gástrico

**Laparotomia
Exploradora**

**Hemocultura
Positiva**

**17/
9**



2016
Setembro

08/9

10/9

Alta da UTI

15/9

14/9

Readmitido na UTI:
Febre, Hipotensão
Responsiva a volume e
queda do estado geral

**Cefepima + Metronidazol
Equinocandina**

Body surfaces and their resident microbial flora

Cels da microbiota intestinal = 10.000.000.000.000.00

Nasal secretions 10^7 organisms/mL

Dental plaque 10^{11} organisms/g

Skin (other sites) 10^3 organisms/cm²

Saliva

$\sim 10^{14}$ bacteria and yeasts inhabit the human adult

organisms/mL

- i.e. 10 x the number of human cells in the body
- 1-3% of the body weight i.e. 0.7 – 2 kg

the vast majority of bacteria and yeasts live in the large intestine

- 500 to 1,000 different species of bacteria
- about ½ the weight of faeces

organisms/mL

Liver sterile

Bile sterile

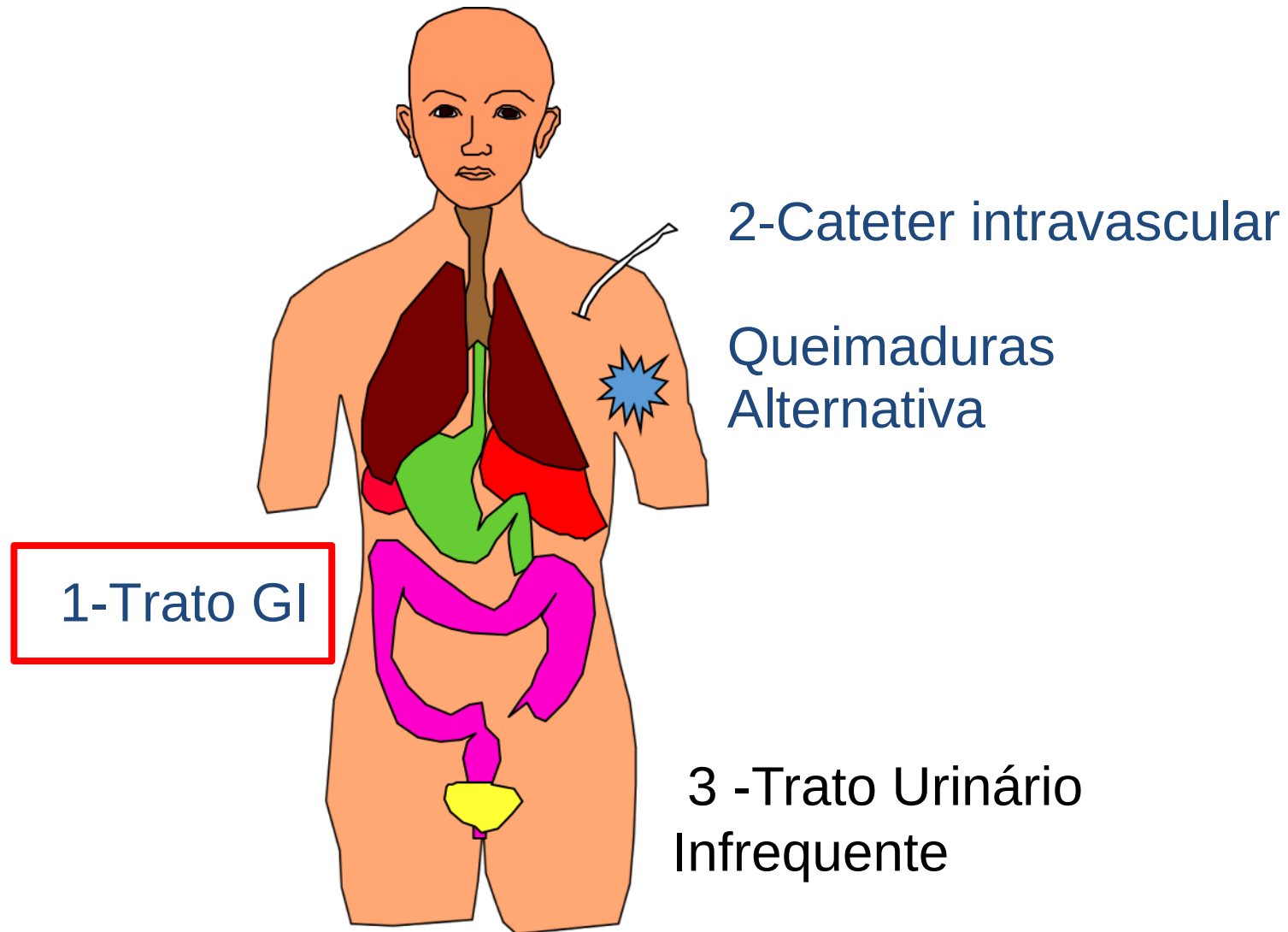
Uterus sterile

Small intestine 10^4 organisms/g

Large intestine 10^{11} organisms/g

Vaginal secretions 10^9 organisms/g

Portas de entrada para candidíase invasiva e candidemia

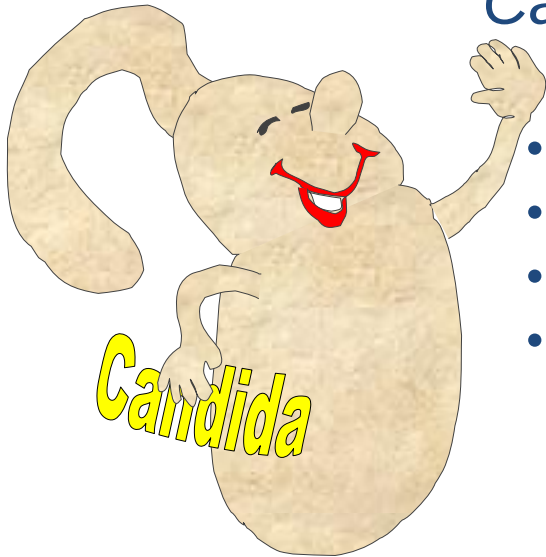


Candida spp como patógenos humanos



90% das Candidíases invasivas são por:

- *C. albicans*
- *C. tropicalis*
- *C. parapsilosis*
- *C. glabrata*
- *C. krusei*



Candida spp difere em sua biodiversidade

- Epidemiologia, fonte de infecção
- Potencial de virulência
- Tempo de crescimento em cultura
- Sensibilidade a antifúngicos

Identificação rápida de *Candida spp.* por Chromoagar

- Identificação de espécies é mandatória
 - API, Vitek, PCR, MALDI-TOF, etc....
- Maioria dos Labs da LATAM não identificam espécies de *Candida*...
 - Os que o fazem, demoram 3-5 dias....

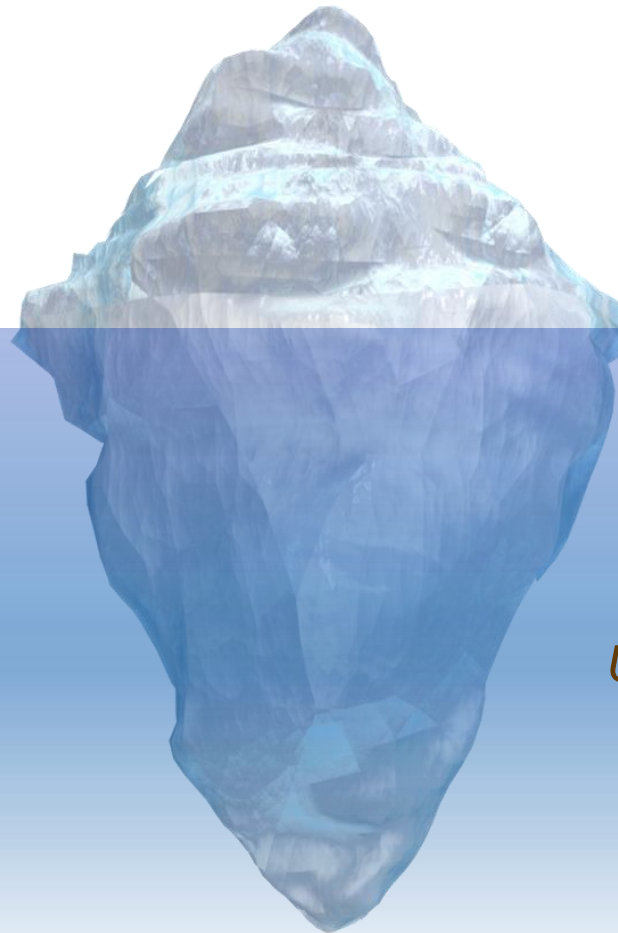
Low sensitivity of blood cultures for diagnosing invasive candidiasis

Reference	Year	No. of Patients	Underlying Disease	Sensitivity
Louria (from [13])	1962	19	Hematologic malignancies, solid tumors, medical and surgical conditions	42%
Bodey (from [13])	1966	61	Acute leukemia	25%
Taschdjian (from [13])	1969	17	Malignancies and other medical conditions	47%
Hart (from [13])	1969	16	Hematologic malignancies, solid tumors, transplant, medical and surgical conditions	44%
Bernhardt (from [13])	1972	14	Transplant and surgical conditions	36%
Gaines (from [13])	1973	26	Hematologic malignancies, solid tumors, medical and surgical conditions	54%
Myerowitz (from [13])	1977	39	Hematologic malignancies, solid tumors, medical and surgical conditions	44%
Ness [9]	1989	7	Hematologic malignancies and bone marrow transplant recipients	71%
Singer [37]	1977	16	Hematologic malignancies	31%
Berenguer [13]	1993	37	Mostly hematologic malignancies and solid tumors	43%
Van Burik [38]	1998	62	Bone marrow transplant recipients	52%
Kami [39]	2002	91	Hematologic malignancies	21%
Thorn [40]	2010	10	Hematologic malignancies, gastrointestinal disease, transplant, prematurity	50%

The Incidence of Invasive Fungal Diseases is, including Candidemia is Underestimated...

- The reported incidence of Candidemia may be only the “Tip of the Iceberg”

*Diagnosed
Candidemia*



*Undiagnosed
Candidemia*

IFI, invasive fungal infection
Chamilos G, et al. Haematologica.
2006;91:986-989.

Optimizando a performance de hemocultivo em candidemia

No de frascos 03 (2-4)

Volume de sangue total

Adultos: 40-60ml

Crianças: <2kg, 02-04ml

2-12kg, 06ml

12-36kg, 20ml

Hemocultura é recomendação fundamental !!!



Quando, onde e como colher:

Uma após a outra, se possível de diferentes locais

Venopunção é método preferencial

Coleta por CVC dobra chance de isolar contaminante...

Diariamente enquanto suspeitar de candidemia

Sempre use hemocultivo automatizado

Tempo de incubação: pelo menos 05 dias

continua....

Optimizando a performance de hemocultivo em candidemia

Performance geral: 40-70%

Sensibilidade das hemoculturas depende de:

Método automatizado (Bactalert<Bactec<Lise centrifugação)

Pacientes neutropênicos ou em uso de antifúngicos < sensibilidade

Espécie de Candida: *C. glabrata* cresce com > dificuldade

Identificação de gênero e espécie é mandatória

Levedura isolada de sangue nem sempre é *Candida spp.*.....

Pode ser *Cryptococcus*, *Trichosporum*, *Histoplasma*, *Geotrichum* etc

Einsele et al. Clin Microbiol Infect 2008

Lass-Flörl. Clin Microbiol Infect 2009

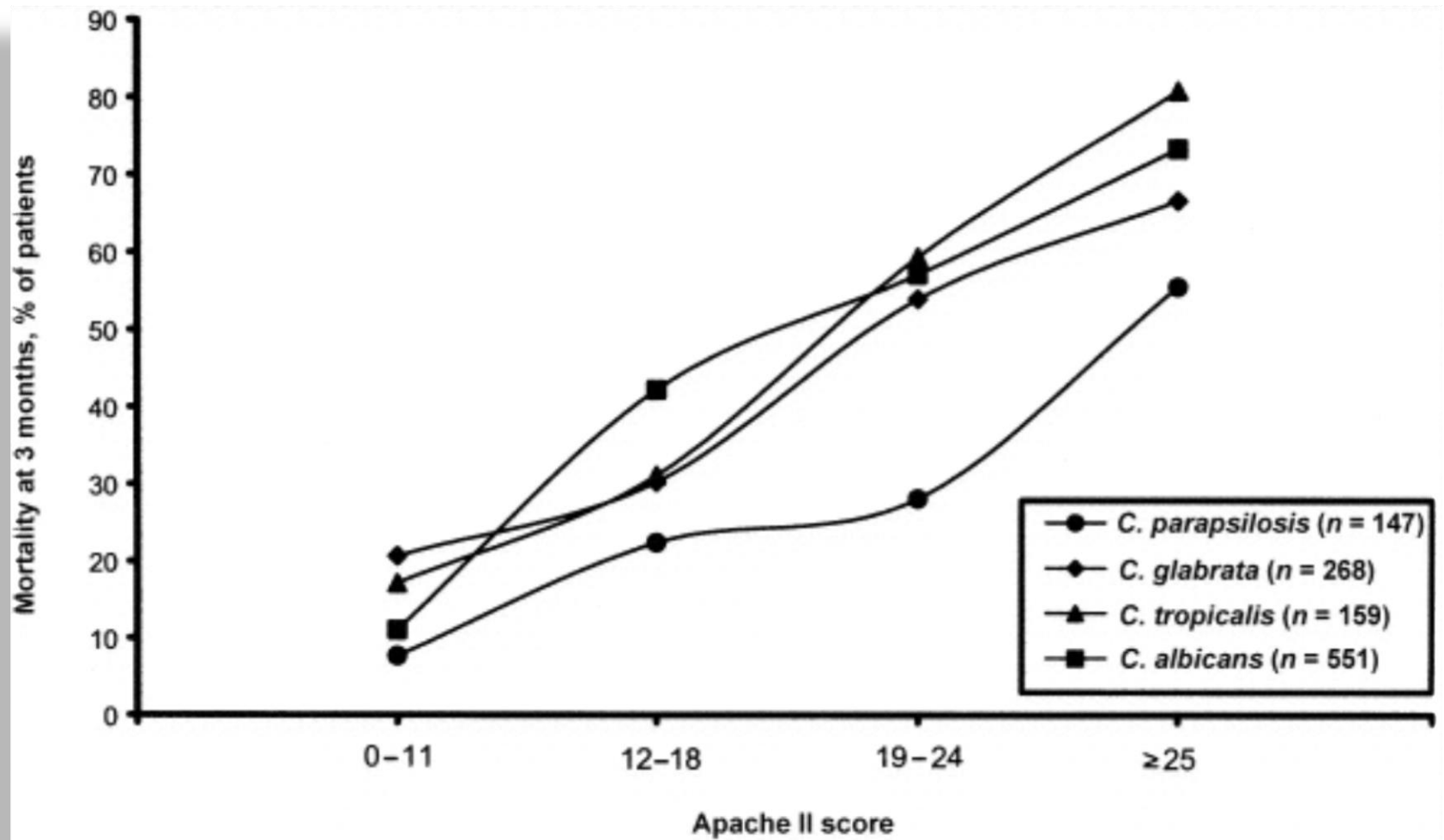
Epidemiologia de candidemia em UTI no Brasil

Análise comparativa de 5 estudos multicêntricos realizados entre 2003-2012

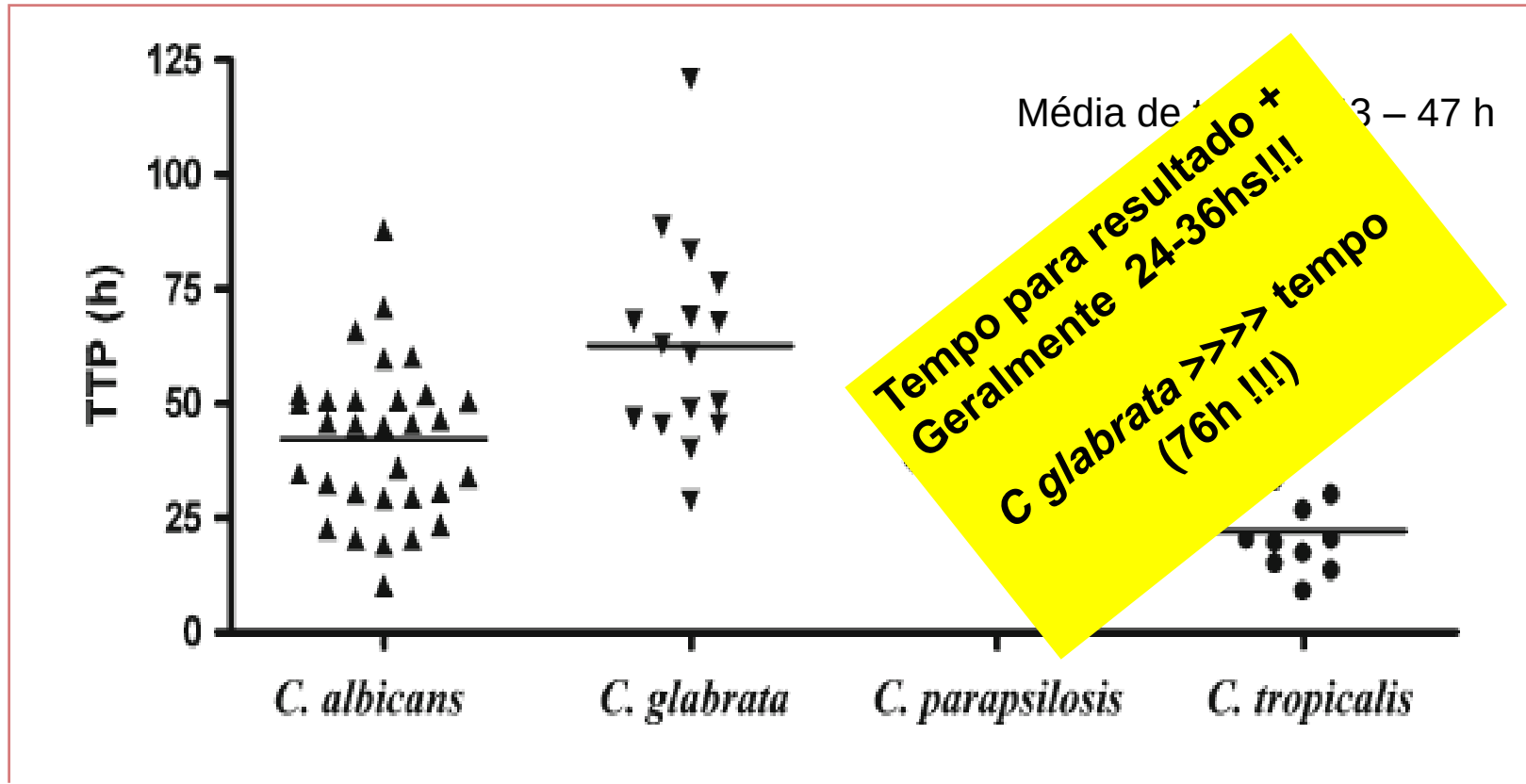
Espécies	Período 1 2003-2007	Período 2 2008-2012	Valor de <i>p</i>
TOTAL	396	251	
<i>C albicans</i>	44,7%	43%	NS
<i>C parapsilosis</i>	18,2%	15,5%	NS
<i>C tropicalis</i>	22,7%	20,3%	NS
<i>C glabrata</i>	7,8%	13,1% ↑	<0.03
<i>C krusei</i>	1,3%	04,4% ↑	<0.01

Mortalidade em 1.125 pacientes com candidemia

Impacto de mortalidade e da espécie envolvida



Tempo de crescimento de diferentes espécies de *Candida* em hemocultivos



Cultivos de 87 pacientes candidêmicos em equipamento BACTEC 9240, incubados em frascos aeróbicos

Candidemia de escape durante a profilaxia com FCZ e CASPO

N = 2.28



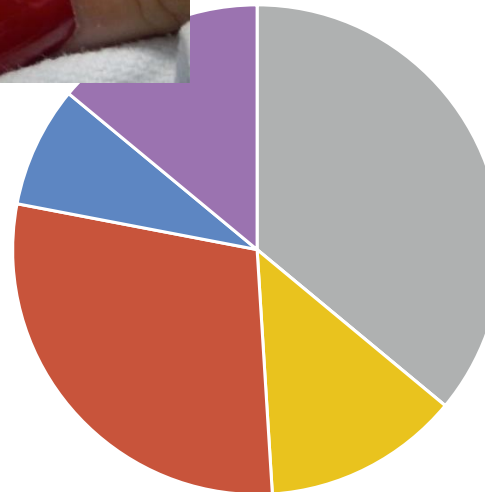
C. parapsilosis
Escapando da profilaxia

B Distribution Based on Antifungal Agent

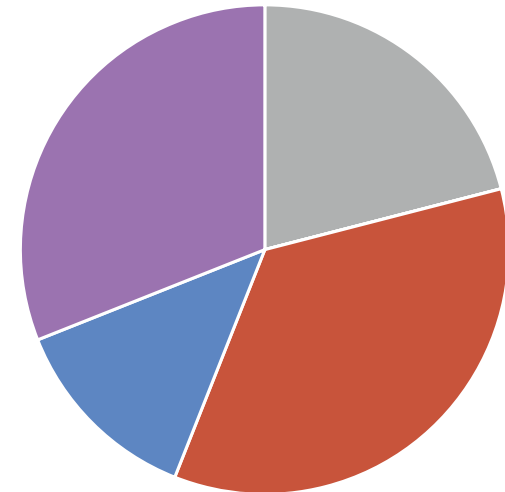
No Antifungal



Fluconazole Prophylaxis



Caspofungin Prophylaxis



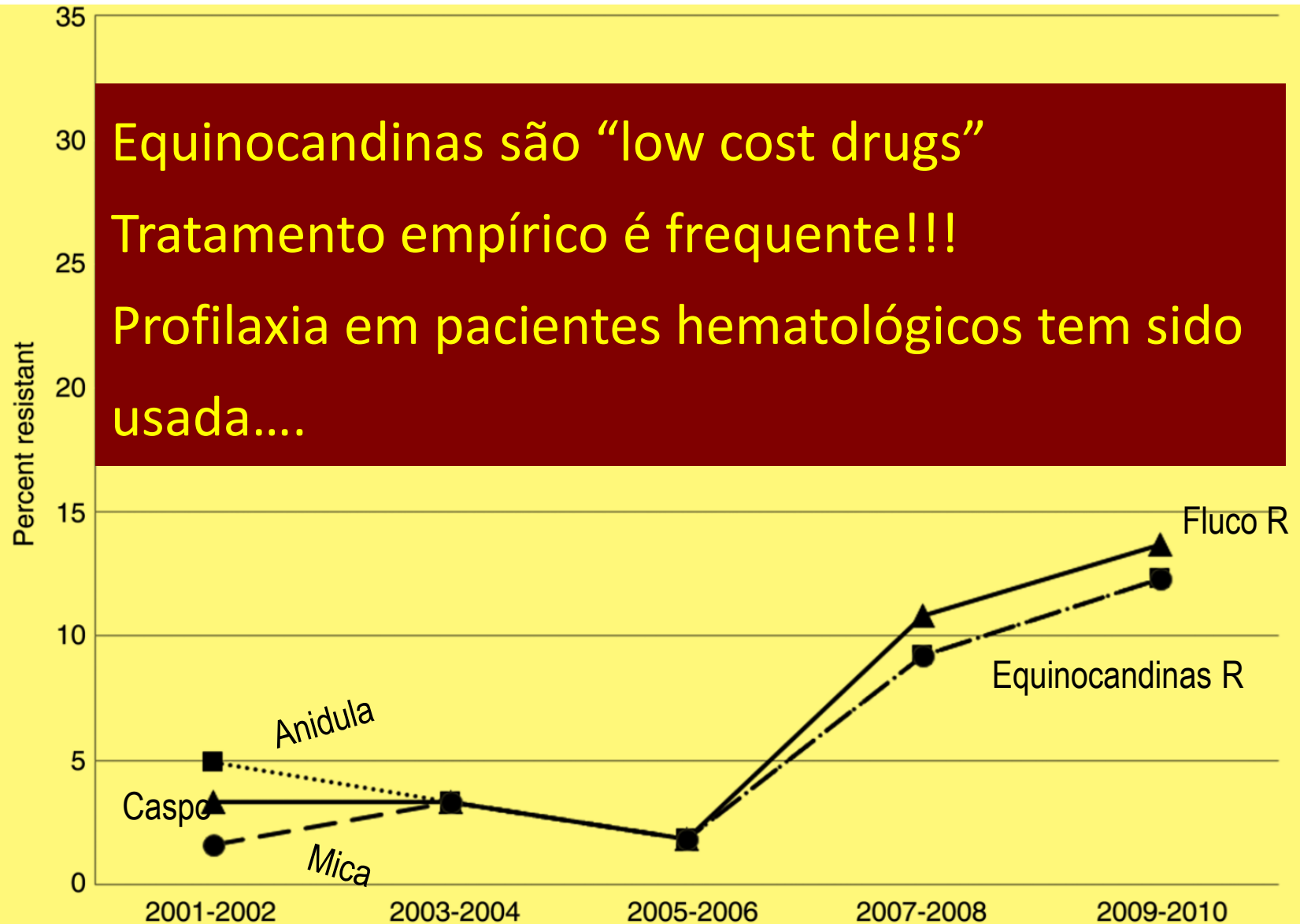
■ *C. albicans*
■ *C. tropicalis*
■ *C. glabrata*
■ *C. krusei*
■ *C. parapsilosis*

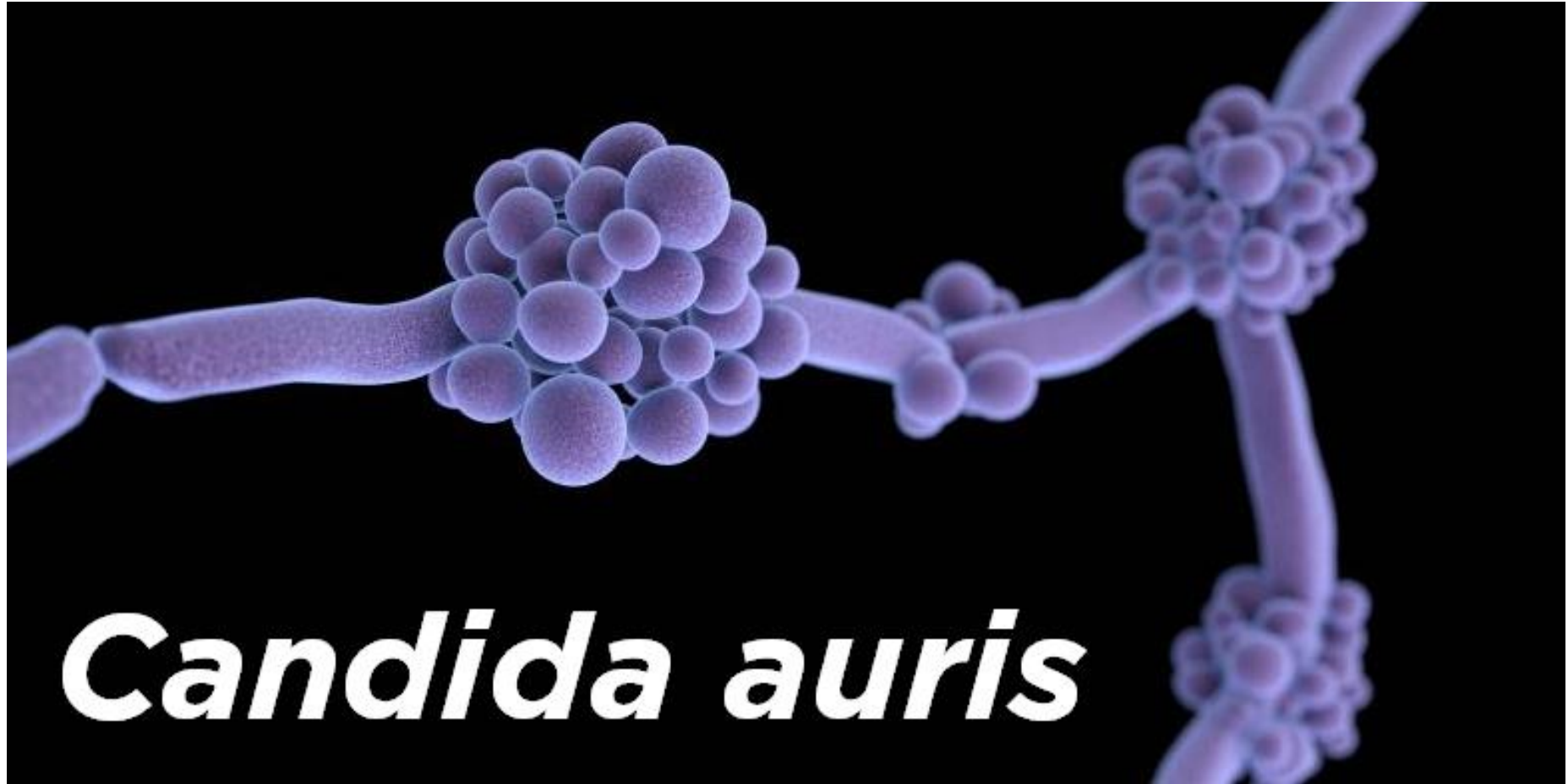
C. glabrata ou Candida MDR

Equinocandinas são “low cost drugs”

Tratamento empírico é frequente!!!

Profilaxia em pacientes hematológicos tem sido usada....





Candida auris

Emergence of *Candida auris*: An International Call to Arms

- Reports of *C. auris* infections have been published from Japan, South Korea, India, South Africa, Kuwait, and Venezuela
- Resistance rates
 - Fluconazole >90%
 - Ampho B: 30-40%
 - Echinocandins: 5-10%
 - MDR: resistance to 2 or more antifungal classes 50%
 - Pandrug resistance: <5%
- A Optimal treatment regimens are unknown.
- Mortality rates are high, approaching 70% during candidemia.

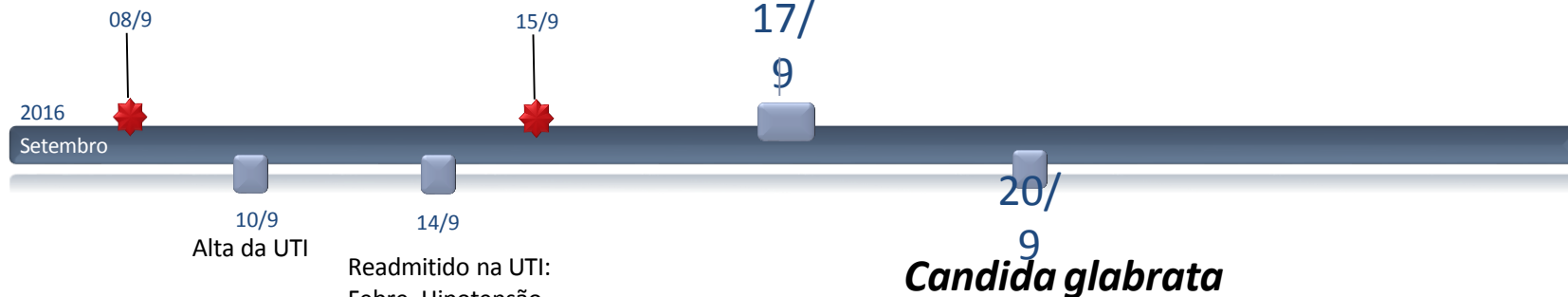
Laboratory Testing and Misidentification of *Candida auris*

Diagnostic System	Comments
Antifungal Susceptibility Testing Method	
API-20C	<i>Candida auris</i> is typically misidentified by commercial API-20C or Vitek-2 systems !!! Food and Drug Administration database), isolates will be identified as yeast that gives no score.
Vitek-2	
Matrix-assisted laser desorption/ionization of flight mass spectrometry	
DNA sequencing	Sequencing of the internal transcribed spacer and D1-D2 domain of the large subunit rRNA gene has been performed most commonly.
Clinical and Laboratories Standards Institute broth microdilution method	May give falsely elevated caspofungin MICs
Vitek-2	May give falsely elevated amphotericin B MICs
Etest	May give most consistent results

Paciente Masc, DM2, 67a
Pós-operatório Imediato de
Gastrectomia Subtotal por
Adenocarcinoma Gástrico

**Laparotomia
Exploradora**

**Hemocultura
Positiva**



Readmitido na UTI:
Febre, Hipotensão
Responsiva a volume e
queda do estado geral



**Cefepima + Metronidazol
Equinocandina**

Paciente Masc, DM2, 67a

Pós-operatório Imediato de

Gastrectomia S

Adenocarcinoma

Laparotomia

08/9

2016

Setembro

Informações de Identificação	
Microrganismo Selecionado	Candida glabrata
Por:	bacto01
Mensagem da Análise: O(s) antibiótico(s) seguinte(s) é(ão) suprimido(s) da análise: Fluocitosina	

Informações de Sensibilidade	Carta:	AST-YS07	Nº de Lote:	287388722	Data de Validade:	5/Ago/2017 11:00 BRT
	Concluído:	8/Mar/2017 22:13 BRT	Estado:	Final	Hora da Análise:	12,00 Horas
Antibiótico	CMI	Interpretação	Antibiótico	CMI	Interpretação	
Fluconazol	8	I	Micafungina	<= 0,06	S	
Voriconazol	0,15	S	Anfotericina B	0,5	S	
Caspofungina	<= 0,25	I	Fluocitosina			

** Antibiótico Deduzido * = Modificação do AES ** = Modificado pelo Utilizador

Resultados AES:	Última: 14/Abr/2016 14:18 Modificação: BRT	Conjunto de Parâmetros: Copy of Global+Natural Resistance
Nível de Confiança:	Não foi efetuada análise	

Paciente Masc, DM2, 67a

Pós-operatório Imediato de

Gastrectomia S

Adenocarcinoma

Laparotomia

08/9

2016

Setembro

Informações de Identificação	
Microrganismo Selecionado	Candida glabrata
Por:	bacto01
Mensagem da Análise:	
O(s) antibiótico(s) seguinte(s) é/são suprimido(s) da análise: Fluocitosina	

Informações de Sensibilidade	Carta: AST-YS07		Nº de Lote: 287388722	Data de Validade: 5/Ago/2017 11:00 BRT	
	Concluído: 8/Mar/2017 22:13 BRT		Estado: Final	Hora da Análise: 12,00 Horas	
Antibiótico	CMI	Interpretação	Antibiótico	CMI	Interpretação
Fluconazol	8	I	Micafungina	<= 0,06	S
Voriconazol	0,25	S	Anfotericina B	0,5	S
Caspofungina	<= 0,24	I	Fluocitosina		

** Antibiótico Deduzido * = Modificação do AES ** = Modificado pelo Utilizador

Resultados AES:	Última: 14/Abr/2016 14:18 Modificação: BRT	Conjunto de Parâmetros:	Copy of Global+Natural Resistance
Nível de Confiança:	Não foi efetuada análise		

Paciente Masc, DM2, 67a

Pós-operatório Imediato de

Gastrectomia S

Adenocarcinoma

Laparotomia

08/9

2016

Setembro



Informações de Identificação	
Microrganismo Selecionado	Candida glabrata
Por:	bacto01
Mensagem da Análise: O(s) antibiótico(s) seguinte(s) é(ão) suprimido(s) da análise: Fluocitosina	

Informações de Sensibilidade	Carta:	AST-YS07	Nº de Lote:	287388722	Data de Validade:	5/Ago/2017 11:00 BRT
	Concluído:	8/Mar/2017 22:13 BRT	Estado:	Final	Hora da Análise:	12:00 Horas
Antibiótico	CMI	Interpretação	Antibiótico	CMI	Interpretação	
Fluconazol	8	I	Micafungina	<= 0,06	S	
Mediconazol	0,25	S	Anfotericina B	0,5	S	
Caspofungina	<= 0,25	I	Fluocitosina			

* Antibiótico Destacado * = Modificação do AES Não Modificado pelo Utilizador

Resultados AES:	Última: 14/Abr/2016 14:18 Modificação: BRT	Conjunto de Parâmetros:	Copy of Global+Natural Resistance
Nível de Confiança:	Não foi efetuada análise		

Paciente Masc, DM2, 67a

Pós-operatório Imediato de

Gastrectomia S

Adenocarcinoma

Laparotomia

08/9

2016

Setembro

Informações de Identificação	
Microrganismo Selecionado	Candida glabrata
Por:	bacto01
Mensagem da Análise:	
O(s) antibiótico(s) seguinte(s) é(ão) suprimido(s) da análise: Fluocitosina	

Informações de Sensibilidade	Carta: AST-YS07		Nº de Lote: 287388722	Data de Validade: 5/Ago/2017 11:00 BRT	
	Concluído: 8/Mar/2017 22:13 BRT		Estado: Final	Hora da Análise: 12,00 Horas	
Antibiótico	CMI	Interpretação	Antibiótico	CMI	Interpretação
Fluconazol	8	I	Micafungina	<= 0,06	S
Voriconazol	0.25	S	Anfotericina B	0.5	S
Caspofungina	<= 0.25	I	Fluocitosina		

** Antibiótico Deduzido * = Modificação do AES ** = Modificado pelo Utilizador

Resultados AES:	Última: 14/Abr/2016 14:18 Modificação: BRT	Conjunto de Parâmetros:	Copy of Global+Natural Resistance
Nível de Confiança:	Não foi efetuada análise		

Paciente Masc, DM2, 67a

Pós-operatório imediato de

Gastrectomia

Adenocarcinoma

Laparotomia

08/9

2016

Setembro

Informações de Identificação	
Microrganismo Selecionado	Candida glabrata
Por:	bacto01
Mensagem da Análise:	
O(s) antibiótico(s) seguinte(s) é(ão) suprimido(s) da análise: Fluocitosina	

Informações de Sensibilidade	Carta:	AST-YS07	Nº de Lote:	287388722	Data de Validade:	5/Ago/2017 11:00 BRT
	Concluído:	8/Mar/2017 22:13 BRT	Estado:	Final	Hora da Análise:	12:00 Horas
Antibiótico	CMI	Interpretação	Antibiótico	CMI	Interpretação	
Fluconazol	8	I	Fluconazol	8	S	
Voriconazol	0.25	S	Anfotericina B	0.5	S	
Caspofungina	≤ 0.25	I	Fluocitosina			

** Antibiótico Deduzido * Modificação do AES ** Modificado pelo Utilizador

Resultados AES:	Última: 14/Abr/2016 14:18 Modificação: BRT	Conjunto de Parâmetros:	Copy of Global+Natural Resistance
Nível de Confiança:	Não foi efetuada análise		

E agora?

FUNDOSCOPIA

11. Follow-up blood cultures should be performed every day or

HEMOCULTURA DE
CONTROLE

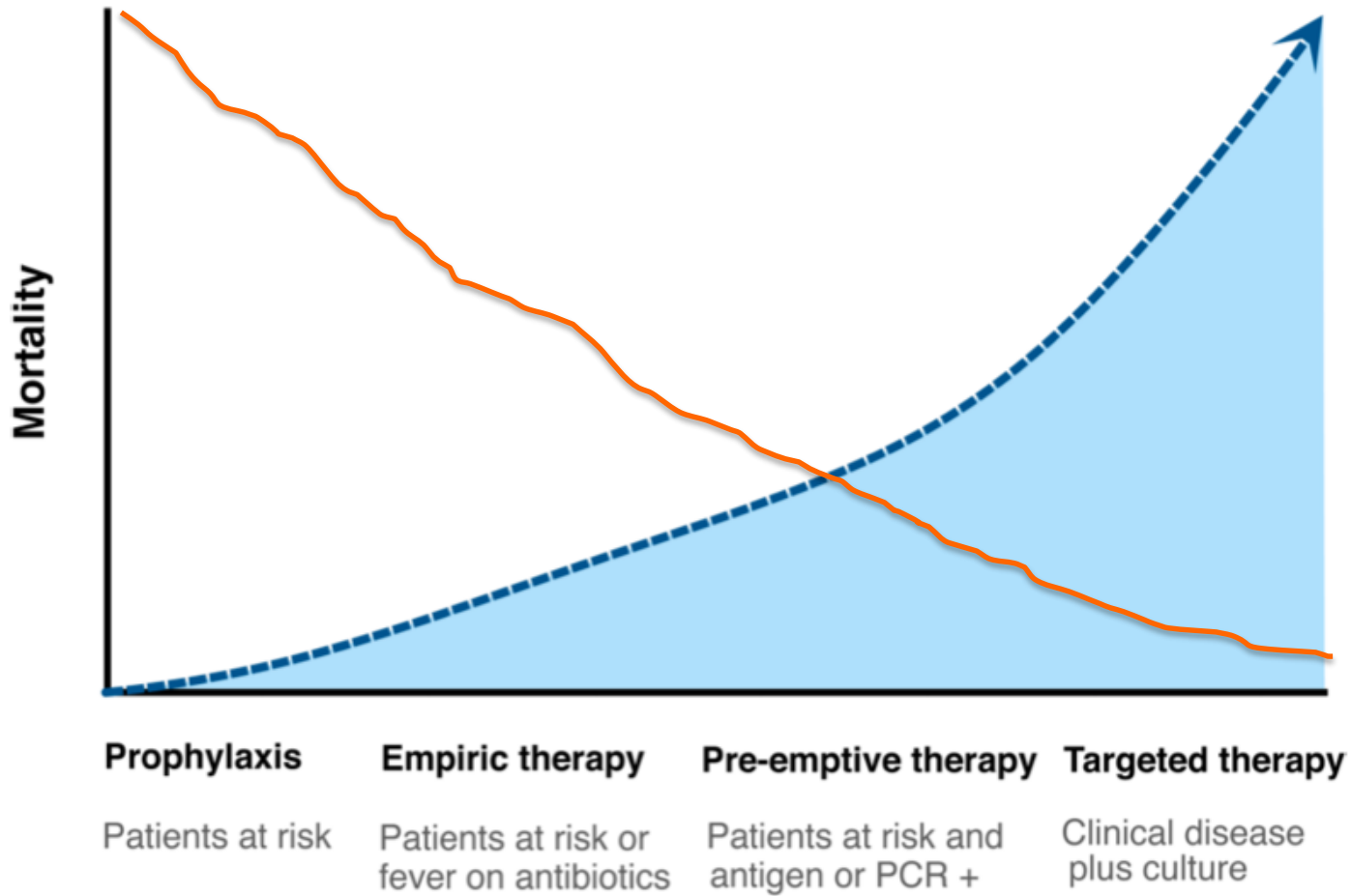
12. Recommended duration of therapy for candidemia without

obvious metastatic complications is for 2 weeks after docu

14 DIAS APÓS HMC NEG

O que eu devo levar para casa?

- 1) CANDIDÍASE INVASIVA É FREQUENTE E SUBNOTIFICADA
- 2) O ATRASO NO TRATAMENTO CORRETO AUMENTA A MORTALIDADE
- 3) VOCÊ TEM A OBRIGAÇÃO DE CONHECER A EPIDEMIOLOGIA DO SEU SERVIÇO
- 4) CONTROLE DE FOCO ALTERA MORTALIDADE
- 5) CANDIDEMIA: FUNDOSCOPIA/ HEMOCULTURA DE CONTROLE/ 14 DIAS DE TTO



Multivariate analysis of Host, Disease and treatment factors and outcome in candidemic patients

7 randomized controlled studies with INDIVIDUAL analysis of clinical outcome:
Antifungal drugs: 2 polyenes, 2 triazoles, 3 echinocandins
1 study of combination therapy (excluded the arm fluco + AMB)

Total of 1915 patients for analysis of **impact in mortality**

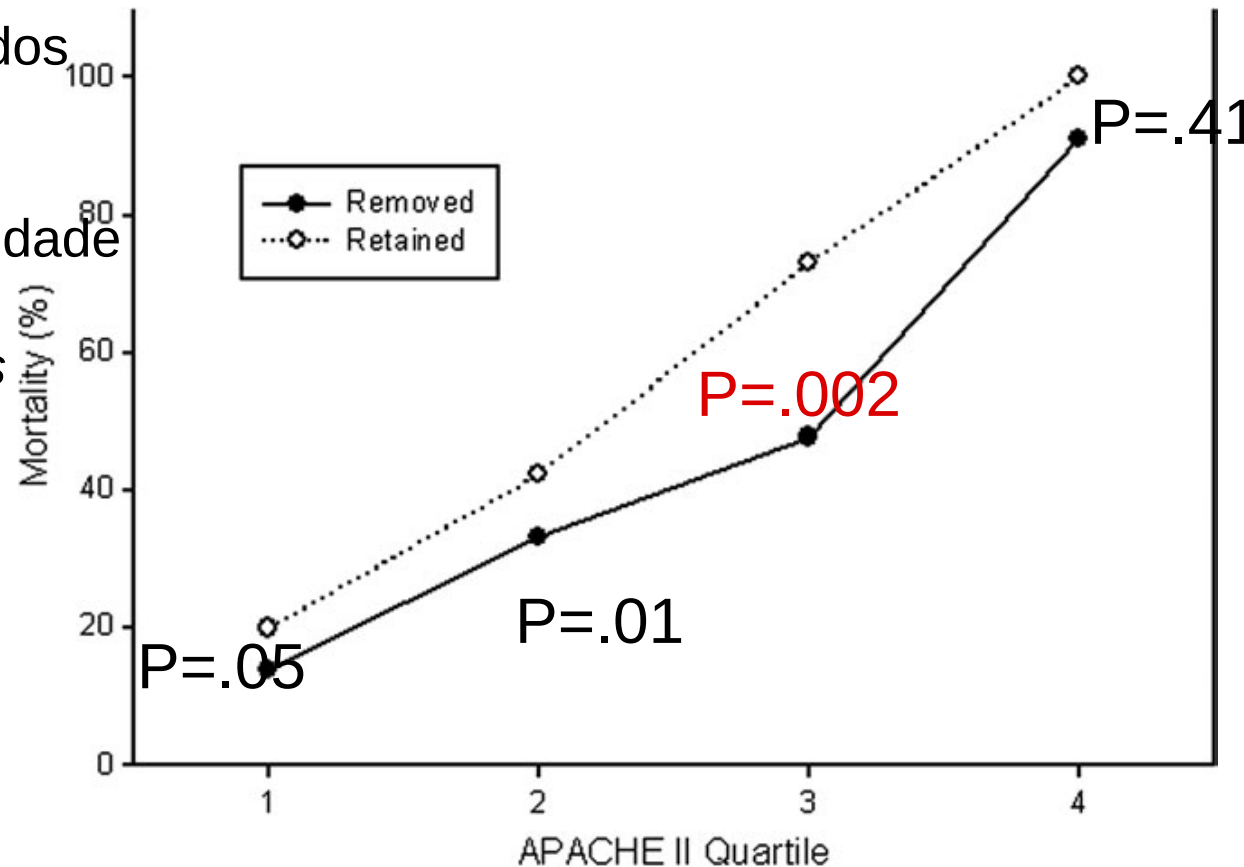
Total of 1895 patients for analysis of **clinical and therapeutic success**

Impacto da gravidade e do manejo de CVC na mortalidade de pacientes com candidíase invasiva

Remoção de CVC e tratamento com equinocandinas foram significativamente associados a redução de mortalidade

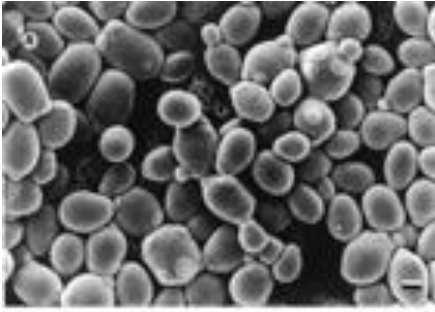
Foram preditores de mortalidade

- Aumento da idade
- Infecção por *C. tropicalis*
- Score Apache elevado
- Imunosupressores

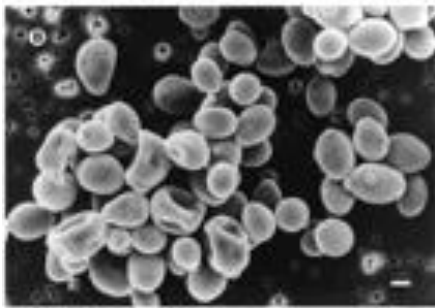


Ação fungicida in vitro de Equinocandinas em *Candida* spp

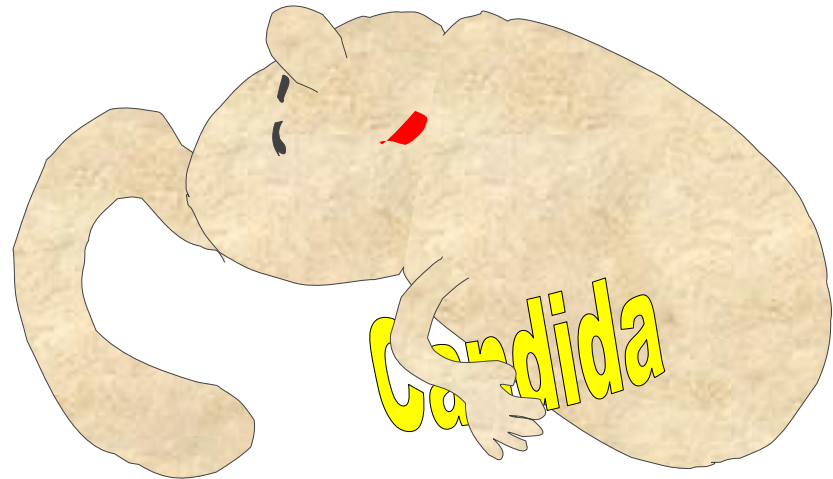
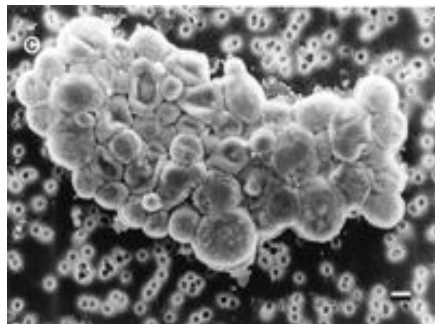
Controle



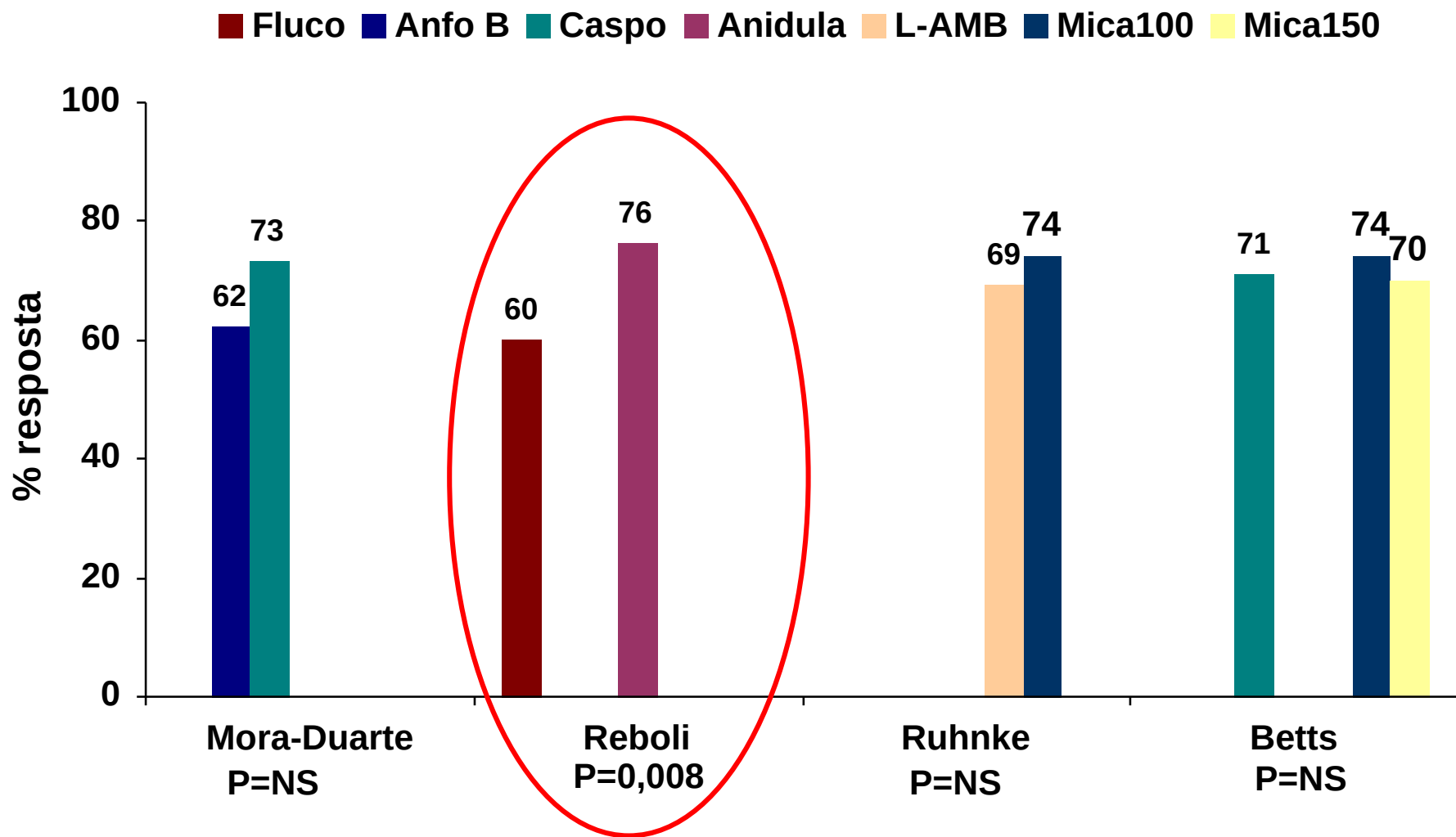
0,05 µg/mL



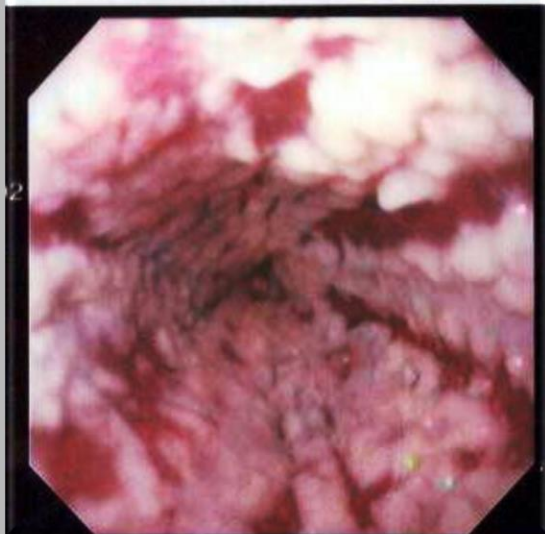
0,7 µg/mL



Estudos Randomizados em Candidemia comparando Equinocandinas



Ação fungicida *in vivo* de Equinocandina em candidíase esofágica em paciente com AIDS



HOSPITAL DE CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Ação candidicida
após três dias
de tratamento



Resumo das recomendações para manejo de pacientes com Candidemia em não-neutropênicos

	ESCMID 2011	SBI 2012	IDSA 2016
Equinocandinas	AI	AI	AI Apos 7 dias, se estável e , descalonar p/Fluco
Anfo Liposomal ABLC	BI CII	BI BII	Alternativa a EQN
Anfo B Deoxicolato	DI Não use !!!	DI Não use !!!	Não use !!!
Fluconazol	CI	BI pacientes estáveis, Candida spp sensível CIII >Candida spp SDD ou I	Alternativa a EQN em pacientes selecionados*
Voriconazol	BI	Terapia sequencial	
Combinação	Não recomendado	Não Recomendado	Não Recomendado**

ECIL-6 recommendations for initial first-line treatment of candidemia.

	Overall population	Hematologic patients
Antifungal therapy		
Micafungin ^a	A I	A II
Anidulafungin	A I	A II ^b
Caspofungin	A I	A II
Liposomal amphotericin B	A I	A II
Amphotericin B lipid complex	B II	B II
Amphotericin B colloidal dispersion	B II	B II
Amphotericin B deoxycholate ^c	C I	C II
Fluconazole ^{d,e}	A I	C III
Voriconazole ^d	A I	B II
Catheter removal ^f	A II	B II

^aSee warning box in European label; ^bprovisional grading; ^cclose monitoring for adverse event is required; ^dnot in severely ill unstable patients; ^enot in patients with previous azole exposure; ^fif the catheter cannot be removed, use of an echinocandin or a lipid formulation of amphotericin B is recommended.

Frederic Tissot et al. *Haematologica* 2017;102:433-444

Condições clínicas onde equinocandinas não são primeira escolha

- Endocardite
 - Use Anfotericina B lipídica
- Endoftalmites, retinites e vias urinárias
 - Use Antotericina lipídica + 5FC (se disponível)
 - Voriconazol ou Fluconazol (dependendo da sensibilidade)
- Meningoencefalite
 - Anfotericina B lipídica (3-5mg/kg/dia)
- Candidemia Neonatal
 - Anfotericina B (Deoxicolato ou Lipídica)
 - Estudos com equinocandinas "ongoing"

Journal of Hospital Infection 89 (2015) 302–308



Available online at www.sciencedirect.com

Journal of Hospital Infection

journal homepage: www.elsevierhealth.com/journals/jhin



Preventing invasive candida infections. Where could we do better?

Philippe Eggimann*, Yok-Ai Que, Jean-Pierre Revelly, Jean-Luc Pagani

Adult Critical Care Medicine and Burn Unit, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Switzerland

Systemic antifungal therapy in ICU patients: an approach based in clinical stratification, *Candida* scores and *Candida* biomarkers

