

# Profilaxia Antifúngica no RN



**Rosana Richtmann**

**Hospital e Maternidade Santa Joana**

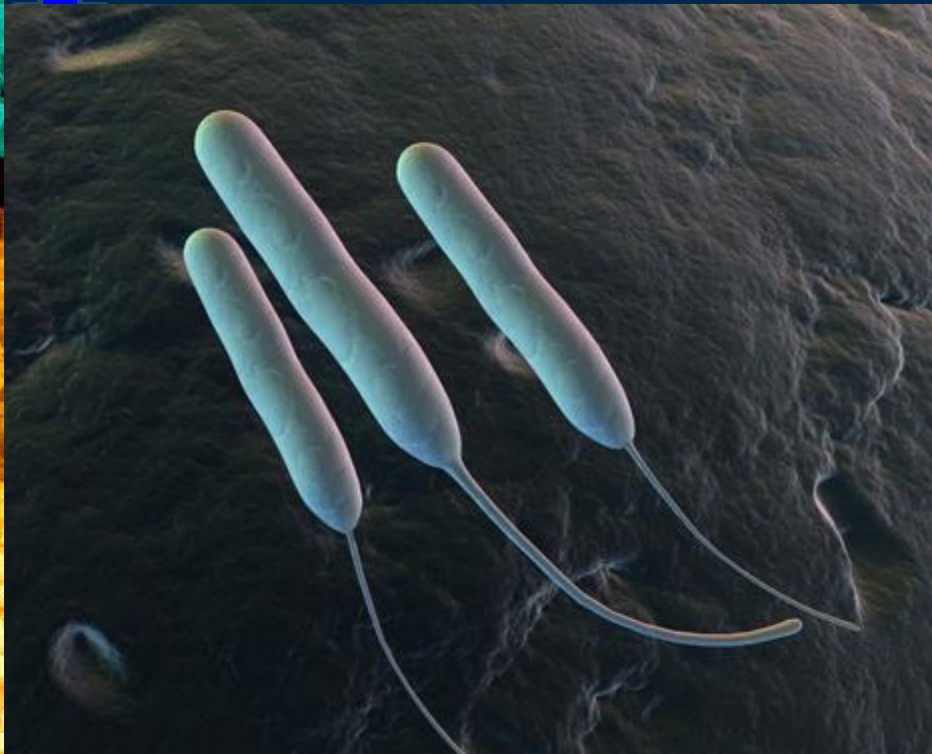
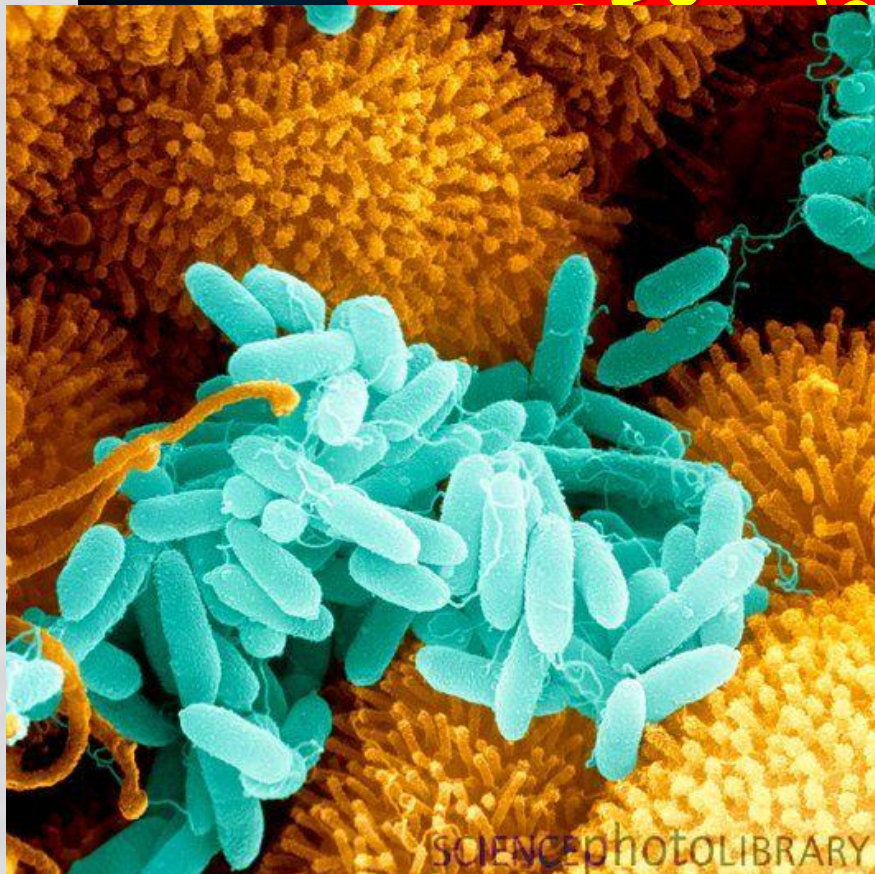
**Maternidade Pro Matre Paulista**

**Instituto de Infectologia Emilio Ribas**

**Doutora em Medicina pela Universidade de Freiburg - Alemanha**

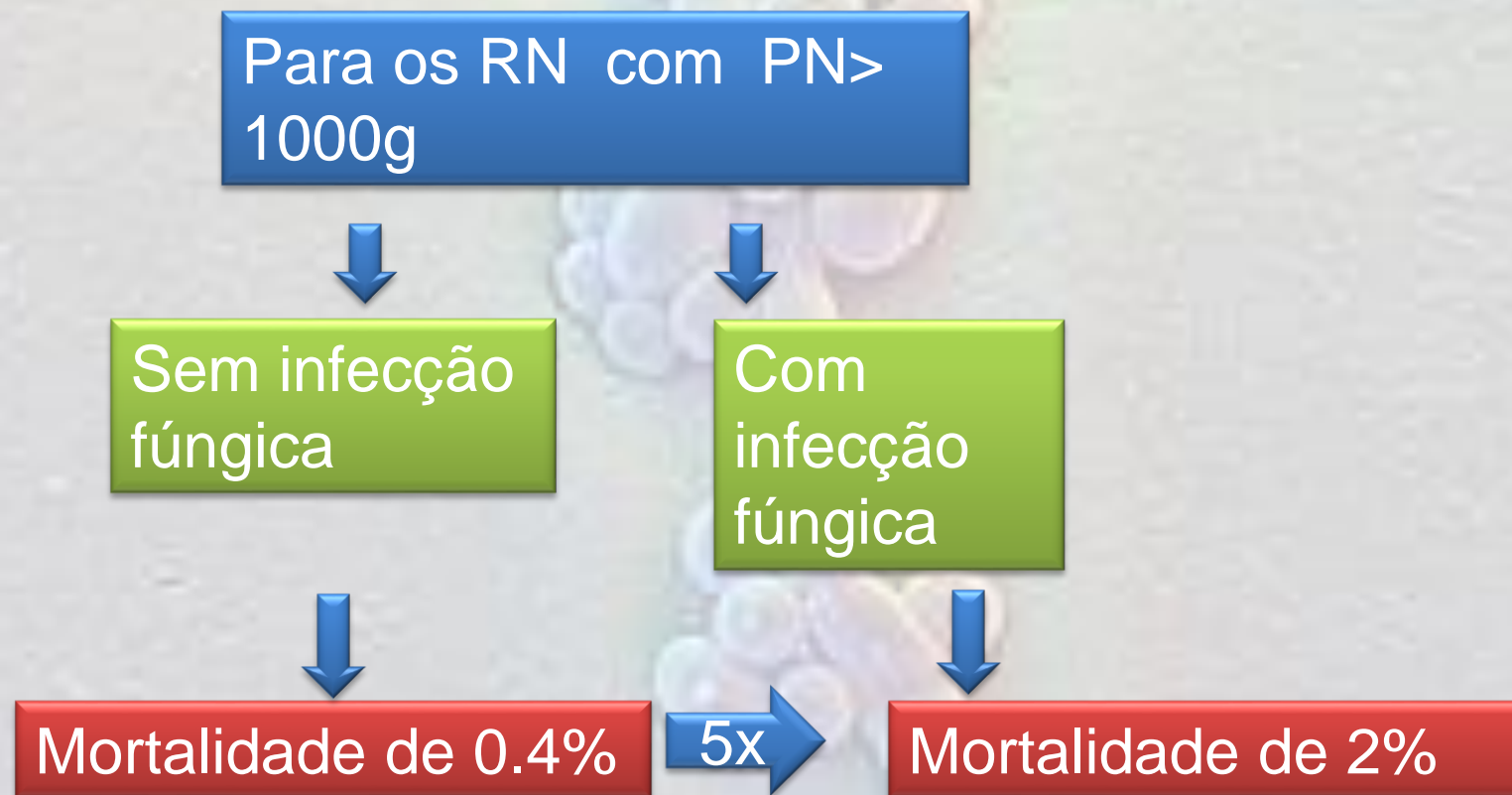
# Candidemia Neonatal

Candidíase invasiva em RN EBP: 2ª  
+ comum de doença infecciosa  
relacionada a MORTE Neonatal





# Consequências da infecção fúngica

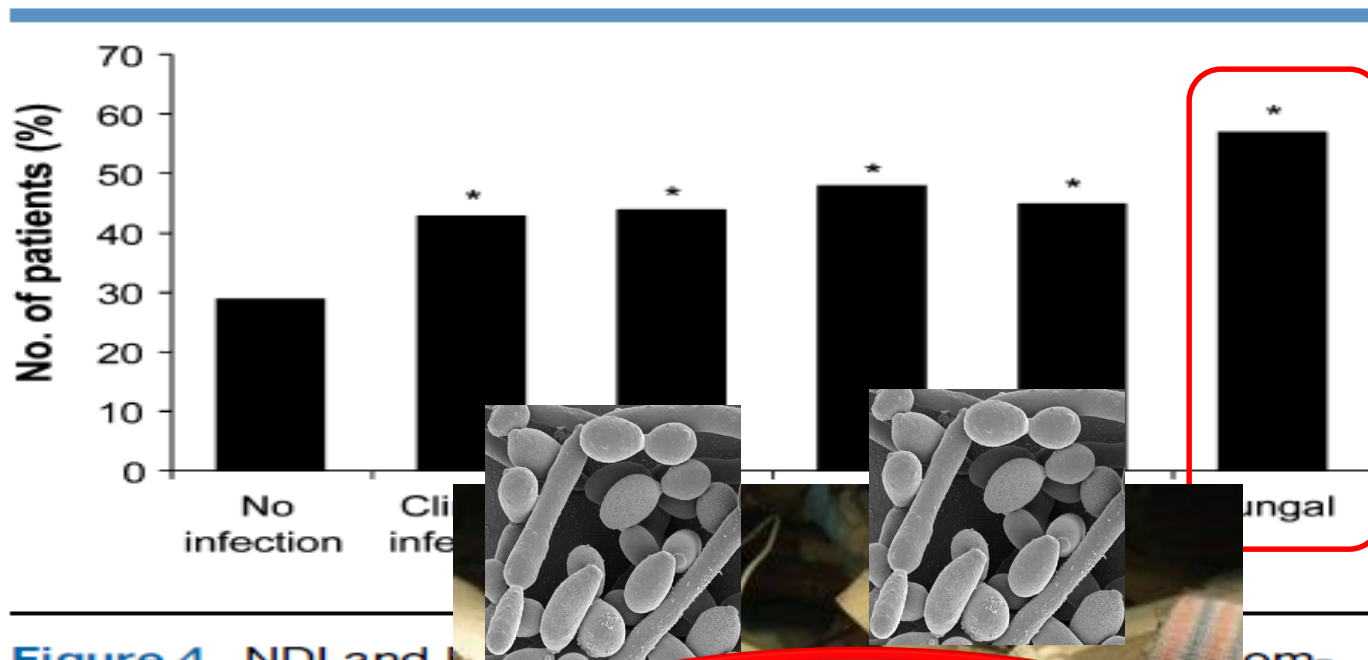


# Consequências da infecção fúngica

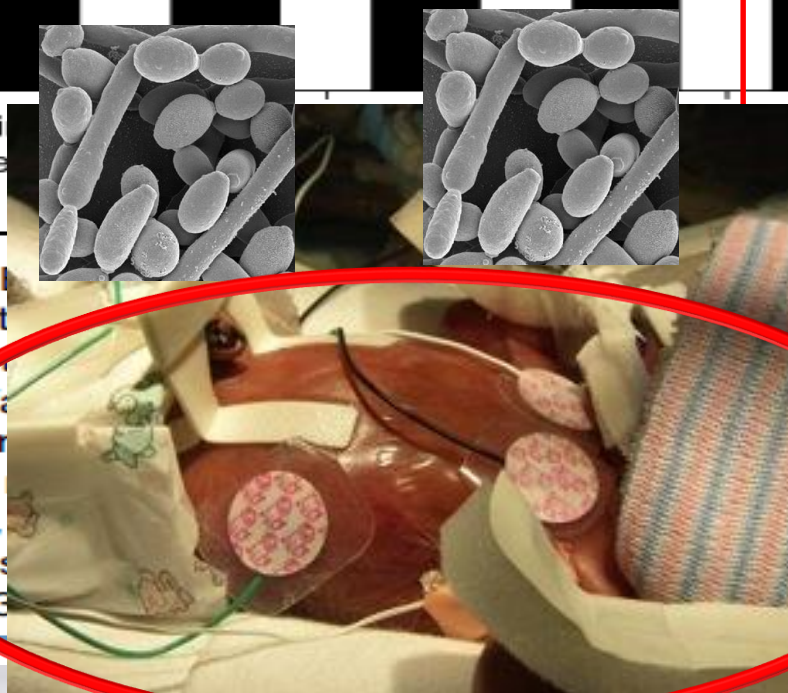


- **Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, et al. Clin Infect Dis 2007;44:1187–93.**
- **Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al. JAMA 2004;292:2357–65.**
- **Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Pediatrics 2006;117:84–92**

# Neonatal infection and NDI



**Figure 4.** NDI and compared with no infection: 1 or more of Bayley scales of intellectual disability, visual or hearing impairment, or onset infection with for  $\geq 5$  days. CoNS, printed with permission Infect Ther 2008;6:3





## Fatores de risco e medidas gerais

**Figure 2. Poor access to sink located at the back of room, making it difficult to perform hand hygiene upon entering and exiting patient environment**



**Temos que agir de outra forma!**

**Como?**

**Terapia empírica?**

**Profilaxia com anti-fúngica?**

**Terapia pré-emptiva?**

## VIDA REAL...

Mesmo procurando minuciosamente... o diagnóstico de candidemia não é fácil...

O diagnóstico de  
Hemocultura +  
casos...  
Dá pra ser feliz

© Original Artist

Reproduction rights obtainable from

[www.CartoonStock.com](http://www.CartoonStock.com)



"Of course I'll need to run some tests; but offhand I'd say it's some sort of fungus infection."

search ID: phao106



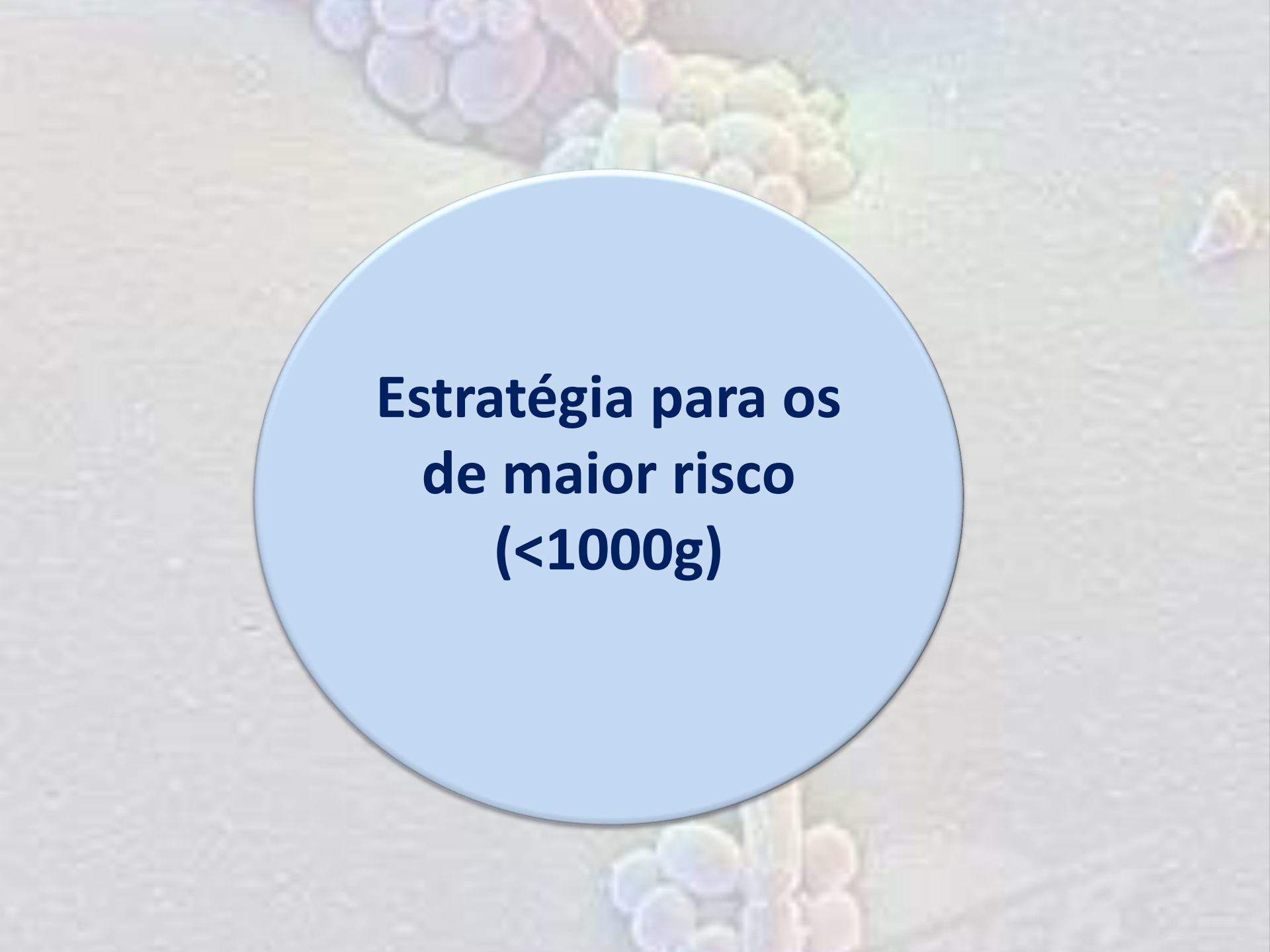
Temos que agir de outra forma!

Como?

Terapia empírica

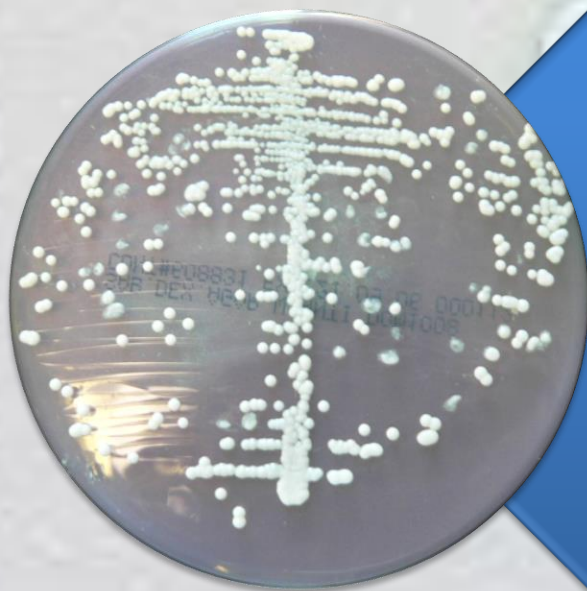
**Profilaxia com anti-fúngico**

Terapia pré-emptiva



**Estratégia para os  
de maior risco  
( $<1000\text{g}$ )**

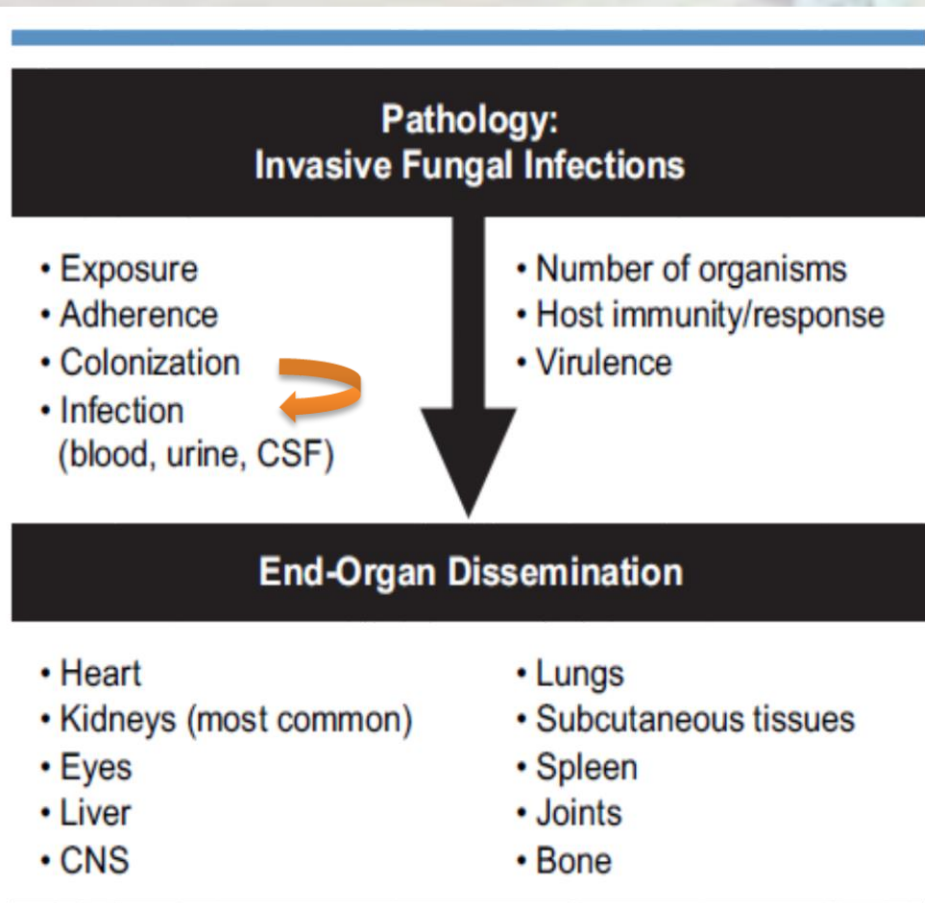
# Estratégias para os de maior risco



Profilaxia  
antifúngica



# Profilaxia antifúngica



**Figure 2.** Pathology of invasive fungal infections.

## Racional

- Colonização precede a infecção
- Bem estabelecida para imunodeprimidos adultos
- Extremo baixo peso são usualmente pacientes muito invadidos

# Por que Fluconazol na profilaxia?

## Farmacocinética

**Meia vida longa**

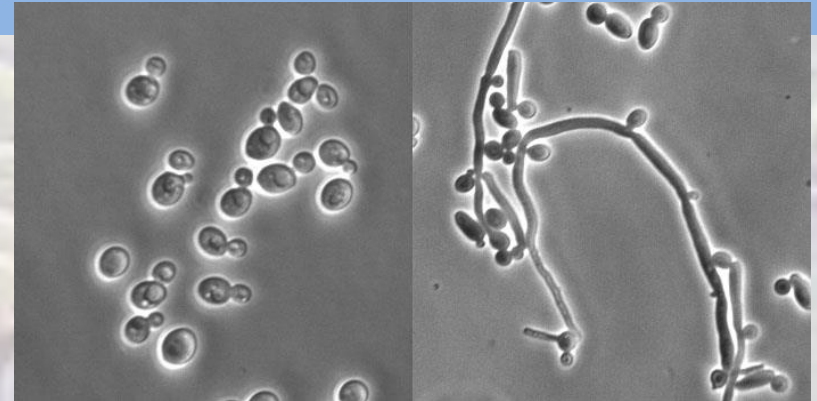
**Excelente penetração em tecidos e  
Alta concentração em fluidos  
corporais**

**Níveis pele 10-40 X maior plasma**

**Níveis urina 10 x maior plasma**

**Níveis mucosa 120-140%**

**Penetração LCR 70-90%**



## Trabalhos in vitro

**Erradicação fúngica**

**Inibe formação de biofilme**

**Impede aderência fúngica aos  
tecidos**

**Concentração Persiste na pele e  
mucosa (3-7 dias após dose)**

Walsh et al.. J Clin Microbiol 2000; 38:2369–2373  
Vaden et al J Vet Pharmacol Ther 1997; 20:181–186. 2001  
Koks et al. Ther DrugMonit 2001; 23:449–453

Schuman et al. Ann Intern Med 1997; 126:689–696.  
Houang et al. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34:909–910.  
Hazen et al. FEMS Microbiol Lett 2000; 183:89–94.  
Kojic et al. Clin Microbiol Rev 2004; 17:255–267.

**Table 1**

Species distribution in 302 episodes of candidemia in children in 23 hospitals from eight countries in Latin America.

Species	Neonates <i>n</i> = 89 (%)	Non-neonates <i>n</i> = 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)

Source: Santolaya et al.<sup>85</sup>

\* Other: neonates: *Candida lusitaniae* (1), *Candida intermedia* (1); non-neonates: *Candida haemulonii* (3) *Candida pelliculosa* (3), *Candida intermedia* (2), *Candida norvegensis* (1), *Candida lusitaniae* (1), *Candida albicans* + *Candida glabrata* (1).

***Santolaya ME, Queiroz-Tellez F, Nucci M. In: Libro de resúmenes XXIX Congreso Chileno de Infectología;2012.***

***Santolaya ME, et al. Recommendations for the management of candidemia in neonates in Latin America. Rev Iberoam Micol. 2013.***



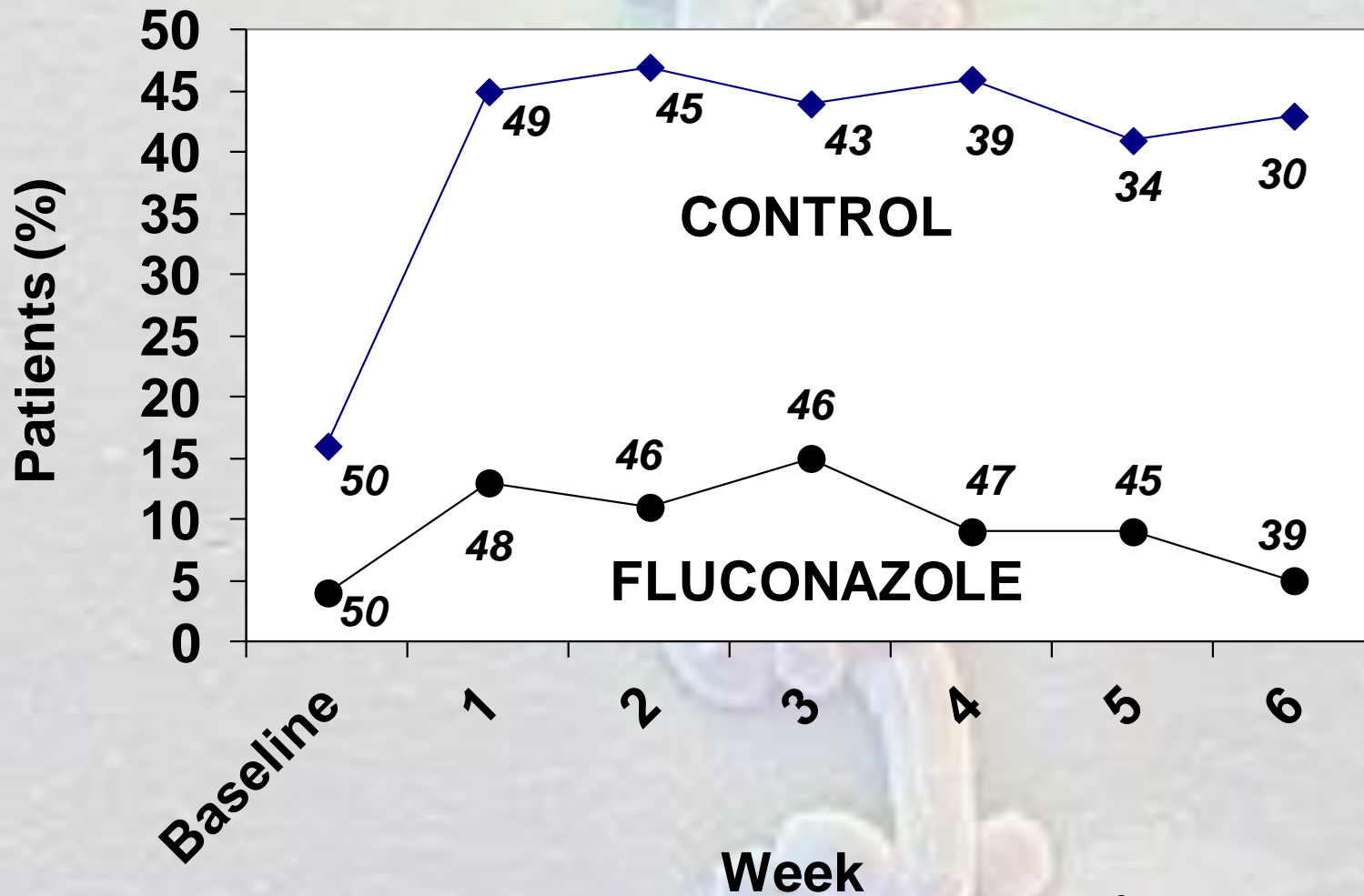
# Profilaxia: como funciona?

- Ao nascimento
  - Maioria dos lactentes não colonizados
  - OU apresentam baixa quantidade
- 60% (HMSJ= 25%) de lactentes com peso > 2500 g se colonizam no primeiro ano de vida
- A colonização precede a infecção
  - pele, trato GI e respiratório
  - CVC
  - Múltiplos sítios

# Exemplo prático de Colonização



# Colonização



Kaufman, NEJM 2001



# Profilaxia com Fluconazol

## Quais as dúvidas?



↓ Candidemia?

↓ Mortalidade ?

↑ Resistência ?

Qual melhor  
esquema ?

É segura?

# Profilaxia antifúngica

- **Evidência científica para o uso**
  - **14 estudos demonstrando eficácia da profilaxia**



estudados

de incidência  
a invasiva

ortalidade por

**Cemitério argentino...**

% para 1,6% nos trials

nos < 1000 g e  
as

37 (2010) 611–628



# Profilaxia antifúngica

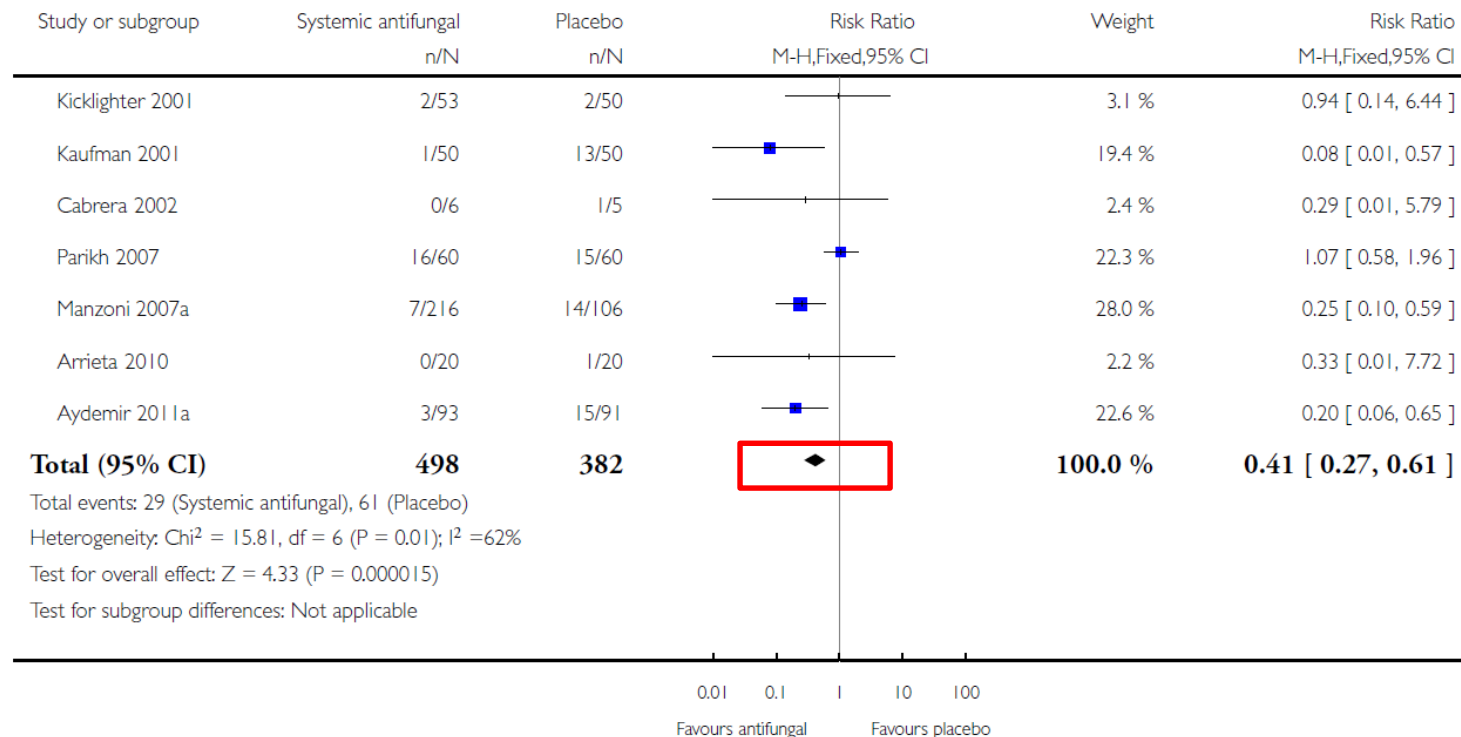
## Evidência científica para o uso

### Analysis 1.4. Comparison 1 Systemic antifungal agent versus placebo or no drug, Outcome 4 Invasive fungal infection.

Review: Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants

Comparison: 1 Systemic antifungal agent versus placebo or no drug

Outcome: 4 Invasive fungal infection



**STREPTOCOCCUS DO  
GRUPO B**



**Número de tratamentos para  
prevenir uma infecção**

**135X1**

**CANDIDA**

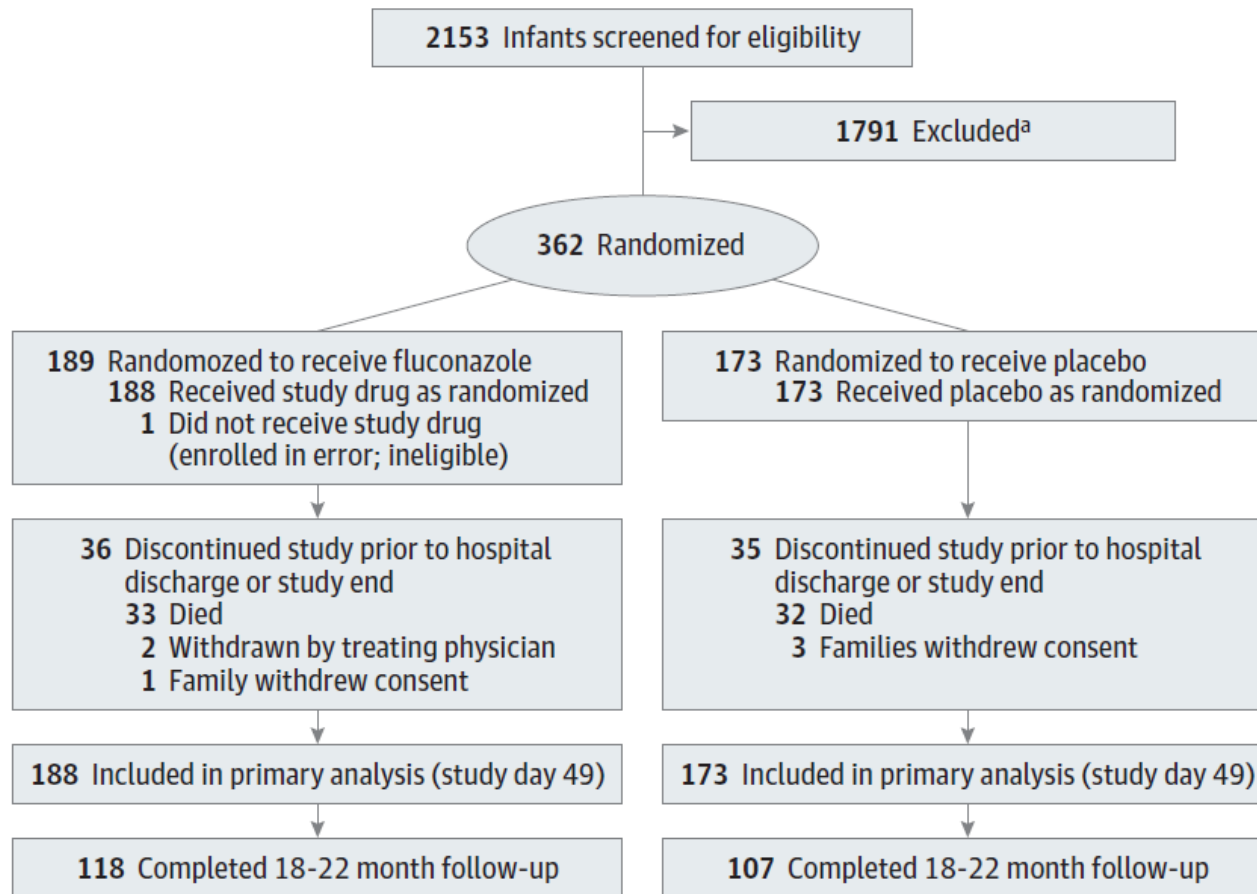


**Número de tratamentos para  
prevenir uma infecção**

**13X1**

# Profilaxia antifúngica

## Evidência científica para o uso



# Profilaxia antifúngica

## Evidência científica para o uso

Table 2. Primary and Secondary End Points and Neurodevelopmental End Points for Receipt of Fluconazole vs Placebo

	No. (%) [95% CI]		Treatment Difference (95% CI) <sup>a</sup>	<i>P</i> Value
	Fluconazole (n = 188)	Placebo (n = 173)		
Primary				
Prior to day 49				
Death or candidiasis	31 (16) [11 to 22]	37 (21) [15 to 28]	−5 (−13 to 3)	.24
Death	27 (14) [9 to 19]	25 (14) [9 to 20]	0 (−7 to 7)	.98
Invasive candidiasis	6 (3) [1 to 6]	16 (9) [5 to 14]	−6 (−11 to −1)	.02
Definite candidiasis <sup>b</sup>	5 (3) [0 to 5]	12 (7) [3 to 11]	−4 (−9 to 0)	
Probable candidiasis <sup>b</sup>	1 (1) [0 to 3]	7 (4) [2 to 8]	−4 (−14 to 7)	
Before hospital discharge				
Death or candidiasis	40 (21) [15 to 27]	45 (26) [19 to 33]	−5 (−14 to 4)	.29
Death	34 (18) [13 to 24]	33 (19) [13 to 25]	−1 (−9 to 7)	.84
Invasive candidiasis	8 (4) [1 to 7]	19 (11) [6 to 16]	−7 (−12 to −1)	.02
Neurodevelopmental				
Neurodevelopmental impairment composite end point <sup>c</sup>	27/87 (31) [21 to 41]	23/84 (27) [18 to 37]	4 (−10 to 17)	.60
Cognition composite score, median (25th–75th percentile)	90 (70 to 100)	85 (75 to 95)		.59
Language composite score, median (25th–75th percentile)	79 (65 to 93)	79 (68 to 91)		.87
Motor composite score, median (25th–75th percentile)	85 (64 to 97)	88 (70 to 97)		.63
Bayley-III cognition composite score <70 <sup>c,d</sup>	17/95 (18) [10 to 26]	13/95 (14) [7 to 21]	4 (−6 to 15)	.43
Bayley-III cognition composite score <85 <sup>c,d</sup>	29/95 (31) [21 to 40]	39/95 (41) [31 to 51]	−11 (−24 to 3)	.13
Cerebral palsy <sup>c</sup>	12/112 (11) [5 to 16]	12/107 (11) [5 to 17]	−1 (−9 to 8)	.91
Mild	4 (4) [1 to 9]	5 (5) [2 to 11]	−1 (−14 to 12)	
Moderate	3 (3) [1 to 8]	7 (7) [3 to 13]	−4 (−17 to 10)	
Severe	5 (4) [1 to 10]	0 (0) [0 to 3]	4 (−9 to 18)	
Deafness, both ears <sup>c</sup>	5/95 (5) [2 to 12]	3/90 (3) [1 to 9]	2 (−12 to 16)	.72
Blindness, both eyes <sup>c</sup>	1/107 (1) [0 to 5]	1/97 (1) [0 to 6]	0 (−14 to 14)	>.99



# Diante destes FATOS:

Table 4. Preventative strategies and levels of evidence.

Preventative Strategies in the NICU	Guideline	Level of Evidence
Antifungal Prophylaxis	Fluconazole prophylaxis in infants <1000 g while intravenous access (central or peripheral)	A-I
Antifungal Prophylaxis	Nystatin prophylaxis in infants <1500 g	B-II
Antibiotic Stewardship	Restrict third- and fourth-generation cephalosporins and carbapenems to treatment of proven gram-negative infections	B-II
Medication Stewardship	1. Postnatal steroids restriction for severe BPD 2. H2 blockers and proton pump inhibitors for infants with proven gastritis, and use for 3 days or until symptoms resolve	B-II

NICU = neonatal intensive care unit; BPD = bronchopulmonary dysplasia.



# Diante destes FATOS...



Fluco  
profilático

?

Terapia antifúngica  
S/N ou empírica

# Pontos a serem considerados...

- Segurança:
  - Por exemplo: quem tem incidencia de IFI na UTIN  $< 5\%$ ...
  - Vale o risco de usar fluco (hepatotoxicidade, desenvolvimento de resistencia...) X benefício de prevenção de poucos casos, talvez um/ano???

# Faça profilaxia por “objetivo”

- Analise os dados por IG ou PN e ache o SEU grupo de “break point” onde a incidencia de IIC é  $\geq 5\%$ .

**Por que  $> 5\%$ ?  
De onde vem esta  
idéia?**





Customizar para seu  
serviço onde está o >5%:

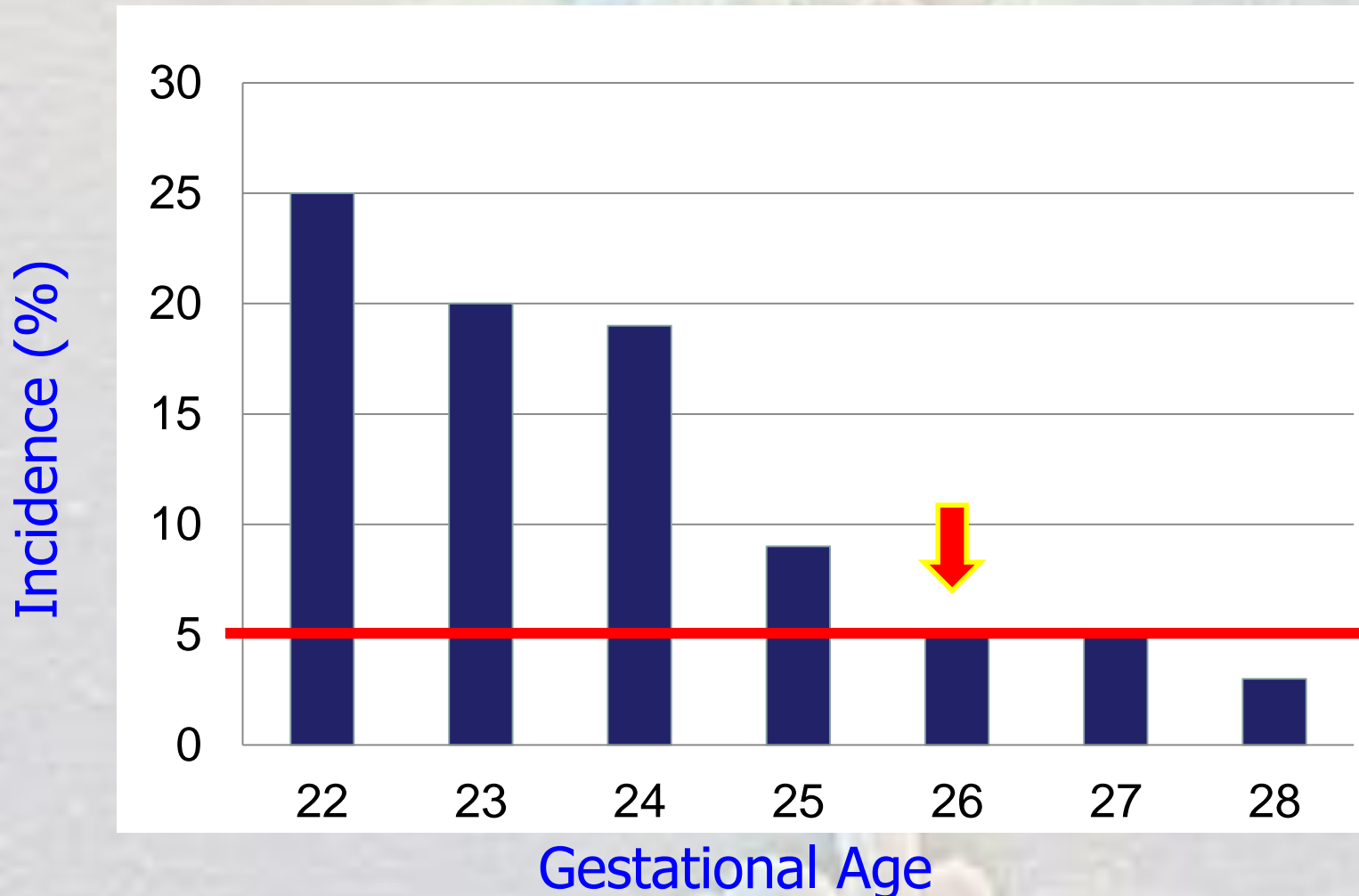


560g



24 semanas...

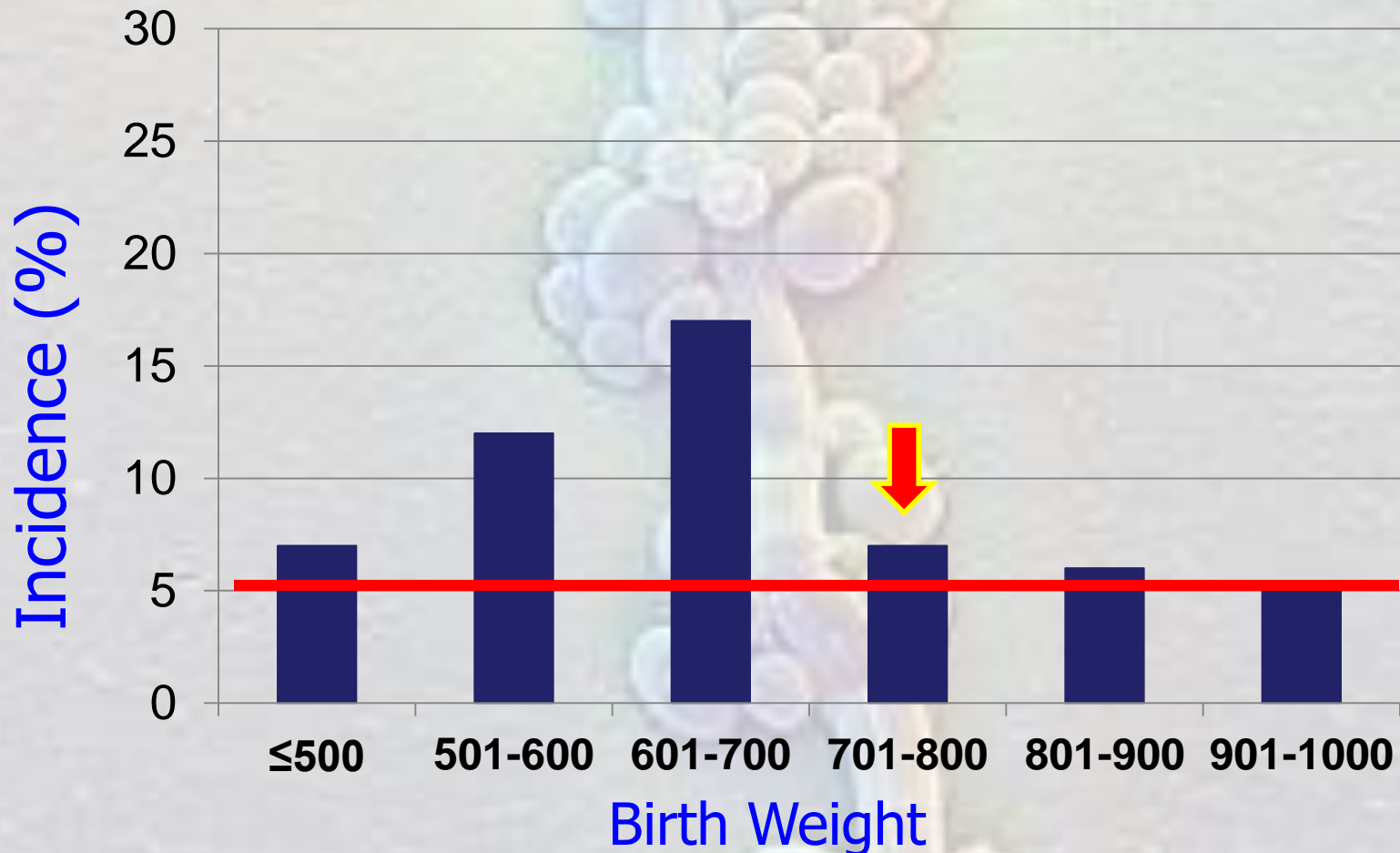
# Incidence by Gestational Age



NICHD Data, 19 centers, 2004 to 2007

137 infants in 1515 ELBW infants *Pediatrics* 2010,126: e865

# Incidence by Birth Weight



NICHD Data, 19 centers, 2004 to 2007

137 infants in 1515 ELBW infants *Pediatrics* 2010,126: e865

# Segurança





# Pontos a serem considerados...

- Resistência:
  - Será que o uso sistemático profilático por muito tempo (> 5 anos, > 10anos), levará a mudança nas espécies de *Candida* ou a *Candida albicans* e *C. parapsilosis* Fluco=R???

# Profilaxia com Fluconazol x Resistência

- Nenhum dos estudos observou aparecimento de *Candida* não albicans resistentes ao fluconazol.
- Não houve aumento da concentração inibitória mínima dos isolados ao fluconazol.

*Kaufman et al. N Engl J Med 2001; 345:1660– 1666*

*Kaufman et. J Pediatr 2005; 147:172–179*

*Manzoni et al. Pediatr Infect Dis J. 2008;27:731– 737*

# Profilaxia com Fluconazol x Resistência

Distribution of invasive *Candida* species in infected infants of any BW before and after initiation of FP.



**AMÉM!**

# E aspecto para reflexao...

- Suponha que voce resolva implantar a profilaxia anti-furto nos RN EBP no seu serviço. Suponha 1 caso de candidemia, e

**Quem irá te defender????**





# Hospital e Maternidade Santa Joana Pro Matre Paulista

- 1900 partos/mes
- 12% - UTIN
- UTIN com 123 leitos



# Terapia pré-emptiva antifúngica

## Para quem?

Para os <1000g

Com CVC

Colonização

**Isso é terapia  
preemptiva!**

3mg/kg 72h

## Quando iniciar?

Se colonização + anal/secr. traqueal

Pesquisa D3 de vida e 1x/semana

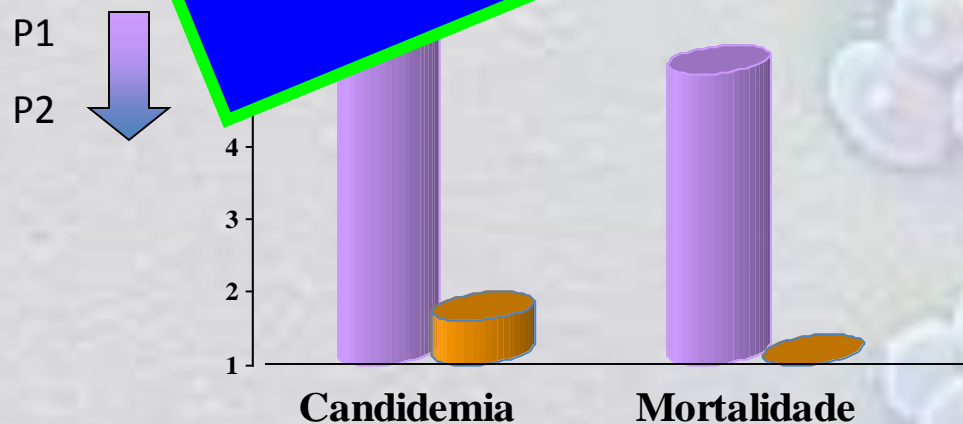
## Por quanto tempo manter?

por 3 semanas ou enquanto permanecer com o CVC/VM

# Impacto da Terapia Pré-emptiva com Fluconazol em RNEBP

Período	RN alto risco	< 1000g	Incidência candidemia	Mortalidade
Pré-intervenção JAN/00 – SET/02	3759	218	11/218 (5%)	1/218 (0,5%)
Pós-intervenção JAN/05- DEZ/05	4679	479	9/479 (1,8%)	5/479 (1%)

**↓ Uso EMPÍRICO de Antifúngico na UTIN!**



# Terapia pré emptiva

- Onde estva falhando?

- Nos < 750g
- Colonização muitas vezes junto com infecção!

- “Melhor” prática

2014: 1 candidemia janeiro por *C. parapsilosis*, em RN de 475g, colonização positiva em pesquisa anal e traqueal.

1000g + CVC e/ou VM

- 750 – 1000g = terapia pré emptiva nos colonizados
- < 750g = profilaxia, independente da colonização



08/10/2014



**Grande Risco e  
inóculo**

**Profilaxia anti-  
fúngica**

**RN EBP....**

