

Tema: profilaxia antifúngica pós-transplante

Versão Nº 01

Protocolo Nº 281

1ª Versão: setembro de 2021

Atualização: N/A

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	2
OBJETIVOS	2
CRITÉRIOS DE ADMISSÃO	2
ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS E RESPONSABILIDADES	2
FLUXOGRAMA	3
RECOMENDAÇÕES.....	3
1º RECOMENDAÇÃO	4
2º RECOMENDAÇÃO	4
3º RECOMENDAÇÃO	5
DOCUMENTAÇÃO DO USO DE EQUINOCANDINAS.....	5
CRITÉRIO DE SAÍDA DO PROTOCOLO.....	5
MONITORAMENTO	5
CONFLITOS DE INTERESSE	5
REFERÊNCIAS:.....	6
SIGLAS.....	7
HISTÓRICO DAS VERSÕES	7

INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas invasivas são uma causa importante de morbidade e mortalidade entre pacientes submetidos ao transplante hepático. A incidência de infecções fúngicas após transplante de órgãos sólidos tem variado nas séries históricas de 25% a 42%, sendo que, no transplante hepático, a incidência atual se encontra entre 8,4% e 17,7%. O agente mais comumente imputado nessas infecções é a *Candida sp.*, seguida pelo *Aspergillus sp.* A mortalidade associada a infecções fúngicas invasivas é notadamente elevada.

Os principais fatores de riscos associados a infecção fúngica pós-transplante hepático já foram identificados, permitindo selecionar pacientes que podem se beneficiar de profilaxia medicamentosa no pós-operatório do transplante hepático, medida que reduz a chance de infecções por estes microrganismos.

OBJETIVOS

Padronizar as indicações e os medicamentos utilizados na profilaxia das infecções fúngicas em pacientes submetidos ao transplante hepático no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

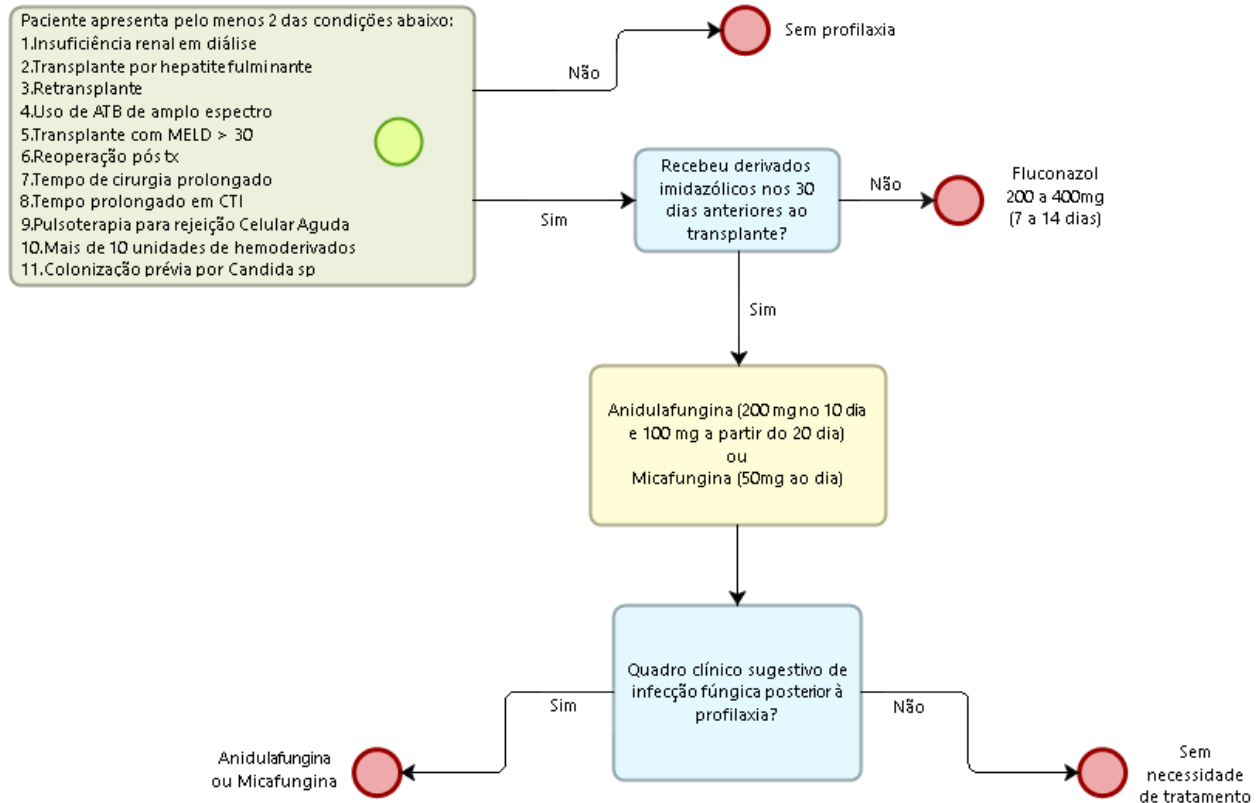
CRITÉRIOS DE ADMISSÃO

Pacientes pós-transplante hepático imediato ou recente (até 7 dias), internados na Unidade de Tratamento Intensivo ou na enfermaria do HC-UFMG que preencham os critérios citados abaixo.

ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS E RESPONSABILIDADES

A avaliação de profilaxia pós-transplante compete à equipe médica do transplante hepático que avalia o paciente no Centro de Tratamento Intensivo (CTI) ou na enfermaria. A disponibilização da medicação para uso é de responsabilidade da instituição.

FLUXOGRAMA



RECOMENDAÇÕES

As infecções fúngicas invasivas estão particularmente associadas à alta mortalidade, em parte pelo uso de imunossupressores, em parte pelo atraso decorrente da inespecificidade dos sintomas e da baixa sensibilidade e especificidade dos métodos diagnósticos atuais.

A incidência das infecções fúngicas invasivas, no cenário do transplante hepático, varia entre 4 e 50%, sendo *Candida ssp.* e *Aspergillus ssp.* os principais patógenos implicados. Além destes, *Cryptococcus neoformans*, os fungos filamentosos não aspergillus e os agentes das micoses endêmicas (histoplasmose, blastomicose, coccidioidomicose) tem incidências variáveis, dependendo da localização geográfica do paciente. Dessa forma, a introdução de profilaxia no pós-transplante tem como principal alvo cobrir as espécies de cândida e aspergillus, que são mais frequentes neste cenário.

Durante o primeiro mês após o procedimento, predominam as infecções fúngicas nosocomiais causadas pelas espécies de cândida. *Candida albicans* é a espécie mais frequentemente isolada, seguida da *Candida glabrata* e da *Candida tropicalis*. O sítio de infecção usual no primeiro mês é o

abdome, e as apresentações clínicas incluem abscessos intra-abdominais, colangites e peritonites, podendo todas as formas serem acompanhadas de fungemia.

Quadro 1 - Principais fatores de riscos associados a infecção fúngica pós-transplante hepático:

- | | |
|---|---|
| • Insuficiência renal com terapia de substituição renal | • Tempo de cirurgia prolongado* |
| • Transplante por hepatite fulminante | • Tempo prolongado em CTI** |
| • Retransplante | • Citomegalovirose (doença ou viremia) |
| • Uso de antimicrobianos de amplo espectro | • Pulsoterapia na rejeição celular aguda |
| • Transplantados com MELD > 30 | • Colonização prévia por <i>Candida sp.</i> |
| • Reoperação abdominal no pós-transplante | • Mais de 10 unidades de hemoderivados |
| • Coledocojejunostomia | |

* Tempo prolongado de cirurgia: quando a cirurgia para o implante ultrapassar 11 horas.

** Em relação do tempo de terapia intensiva, o paciente que nos últimos 7 dias antes do transplante esteve internado na unidade de terapia intensiva ou aquele que não recebeu alta (da unidade de terapia intensiva) em até 5 dias após o transplante preencherá um dos critérios.

1º RECOMENDAÇÃO

Para pacientes com dois ou mais dos fatores de risco enumerados acima, identificados durante a internação na qual foi realizado o transplante, e não tenham utilizado derivados azólicos no pré-transplante:

⇒ **FLUCONAZOL** – 200 a 400 mg* (7 a 14 dias**).

* em pacientes graves e com múltiplos fatores de risco, utilizar 400 mg de fluconazol ao dia.

** Havendo rápida reversão das condições que levaram a instalação da profilaxia, optar por 7 dias.

2º RECOMENDAÇÃO

Para pacientes que preencherem as condições citadas no quadro acima e que tiverem recebido derivados azólicos nos últimos 30 dias anteriores ao transplante, considerar o uso de equinocandinas:

⇒ **ANIDULAFUNGINA** – 200 mg no 1º dia e 100 mg a partir do 2º dia, por até 14 dias; ou

⇒ **MICAFUNGINA** – 50 mg ao dia, por até 14 dias.

3º RECOMENDAÇÃO

Pacientes que tiverem recebido profilaxia com derivados azólicos no pós-transplante e apresentarem quadro clínico sugestivo de infecção fúngica também devem receber equinocandinas.

DOCUMENTAÇÃO DO USO DE EQUINOCANDINAS

As equinocandinas – anidulafungina e micafungina (assim como as anfotericinas em formulações lipídicas) são medicamentos de alto custo que, quando usados para tratamento de pacientes imunossuprimidos transplantados, têm ressarcimento garantido ao hospital por uma normativa da Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais – a Deliberação CIB-SUS/MG Nº 2.962, de 17 de julho de 2019.

A apuração dos critérios para esse ressarcimento se baseia nos registros feitos nos prontuários, fazendo-se imprescindível o registro médico adequado e sistemático do uso desses antifúngicos com explicitação dos motivos que o embasaram.

CRITÉRIO DE SAÍDA DO PROTOCOLO

- Pacientes com infecção clínica documentada (que receberão tratamento, não profilaxia).
- Pacientes que não preencherem critérios para profilaxia nem tratamento não devem receber medicação.

MONITORAMENTO

Pacientes em regime de profilaxia serão monitorizados quanto aos efeitos adversos das equinocandinas e dos imidazólicos, principalmente em relação a função hepática. Atenção especial será dada aos inibidores da calcineurina, cujo nível sérico normalmente se eleva quando em uso concomitante dos imidazólicos.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os participantes declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

Paya CV. Fungal infections in solid-organ transplantation. Clin Infect Dis 1993; 16:677–88.

Gavalda J, Len O, San Juan R, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. Clin Infect Dis 2005; 41:52–9.

Snydman DR. Infection in solid organ transplantation. Transpl Infect Dis 1999; 1:21–8.

Pacholczyk M, Lagiewska B, Lisik W, et al. Invasive fungal infections following liver transplantation - risk factors, incidence and outcome. Ann Transplant 2011; 16:14–6.

Raghuram A, Restrepo A, Safadjou S, et al. Invasive fungal infections following liver transplantation: incidence, risk factors, survival, and impact of fluconazole-resistant *Candida parapsilosis* (2003–2007). Liver Transpl 2012; 18:1100–9.

Tan TY, Hsu LY, Alejandria MM, et al. Antifungal susceptibility of invasive *Candida* bloodstream isolates from the Asia-Pacific region. Med Mycol 2016; 54:471–7.

Eschenauer GA, Lam SW, Carver PL. Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients. Liver Transpl 2009; 15:842–58.

Evans JD, Morris PJ, Knight SR. Antifungal prophylaxis in liver transplantation: a systematic review and network meta-analysis. Am J Transplant 2014; 14:2765–76

SIGLAS

ATB	Antibiótico
CTI	Centro de terapia intensiva
MELD	Model of End-stage Liver Disease

HISTÓRICO DAS VERSÕES

1ª versão

- **Elaborada** em maio de 2020 por: Anderson Antônio de Faria e Wanessa Trindade Clemente.
- **Avaliada** em maio de 2021 por: René Coulaud Santos da Costa Cruz.
- Responsável técnico: Francisco Guilherme Cancela e Penna.
- **Aprovada** em setembro de 2021 por: Alexandre Rodrigues Ferreira, gerente de Atenção à Saúde e diretor técnico.