

# UTILIZAÇÃO COM SUCESSO DE CASPOFUNGINA NA CANDIDÍASE INVASIVA REFRACTÁRIA No Recém-nascido de Extremo Baixo Peso

Andreia LOPES, Gustavo ROCHA, Ana VILAN, Maria Beatriz GUEDES,  
Hercília GUIMARÃES

## RESUMO

**Introdução:** A sépsis por *Candida* multirresistente é um problema crescente nas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais em todo o mundo. A caspofungina é um novo anti-fúngico aprovado em Portugal desde Setembro de 2008 para utilização em Pediatria, mas com experiência limitada no recém-nascido.

**Caso Clínico:** Recém-nascido do sexo feminino, nascido de parto eutócico às 26 semanas de idade gestacional, com 780 g de peso, índice de Apgar 8/9, que ao oitavo dia de vida desenvolveu candidíase mucocutânea tratada com nistatina oral e clotrimazol tópico. Apresentou deterioração clínica e analítica ao 15.º dia de vida sendo-lhe diagnosticada sépsis por *Candida albicans*, pelo que iniciou tratamento com anfotericina B lipossómica. Por manutenção do quadro clínico e da candidemia começou tratamento com caspofungina ao 28.º dia de vida, que efectuou durante 28 dias, com boa evolução clínica. Teve alta ao 80.º dia de vida sem problemas clínicos evidentes. O seguimento a longo prazo revelou deficiência auditiva severa bilateral.

**Discussão:** Este caso clínico demonstra que a caspofungina é uma alternativa no tratamento da candidíase invasiva em recém-nascidos, incluindo os de extremo baixo peso e em situação de risco de vida. O seguimento a longo prazo é necessário para avaliar possíveis efeitos adversos não detectáveis no período neonatal.

## SUMMARY

### SUCCESSFUL CASPOFUNGIN TREATMENT OF INVASIVE REFRACTORY CANDIDIASIS

#### In the Extremely Low Birthweight Neonate

**Introduction:** Multiresistant *Candida* septicaemia is an increasing problem in Neonatal Intensive Care Units worldwide. Caspofungin is a new antifungal drug licensed in Portugal for use in children since September 2008, with limited experience in newborns.

**Case Report:** Preterm female, 26 weeks gestational age, born by vaginal delivery, with 780g birthweight and Apgar score 8/9. The newborn developed a mucocutaneous candidiasis at day 8 of life which was treated with oral nystatin and topic clotrimazol. Clinical and laboratory deterioration occurred at day 15 of life with *Candida albicans* sepsis being diagnosed. Therapy with amphotericin B liposome was started but the clinical condition and candidemia persisted. Treatment with caspofungin was initiated at day 28 of life and continued for 28 days. There was an improvement of the clinical condition and the blood cultures became negative. The child was discharged at the 80<sup>th</sup> of life with no

A.L., G.R., A.V., M.B.G., H.G.:  
Serviço de Neonatologia. Uni-  
dade Autónoma de Gestão da  
Mulher e da Criança. Hospital  
São João. Porto

© 2010 CELOM

evident clinical problems. The long term follow-up revealed bilateral deafness.  
Comment: This case reveals that caspofungin may be a useful choice for invasive refractory candidiasis in the neonate, especially in the extremely low birthweight neonate and in life-threatening situations. Long term follow-up is of great importance in order to document adverse effects not apparent at the neonatal period.

## INTRODUÇÃO

No início dos anos 80 do século XX os fungos emergiram como agentes etiológicos de infecção, não só em doentes imunocomprometidos mas também em doentes com patologias graves que exigiam internamentos hospitalares prolongados, com recurso a sistemas de suporte de vida ou antibioticoterapia de largo espectro, pelo que passaram a constituir um grave problema de saúde pública. Várias espécies fúngicas estão envolvidas em infecções invasivas, sendo as leveduras do género *Candida sp* responsáveis por 70-90% de todas as infecções fúngicas invasivas, seguindo-se as infecções por fungos filamentosos do género *Aspergillus sp* em 10-20% dos casos<sup>1,2</sup>.

Nas unidades de cuidados intensivos neonatais as infecções por *Candida* são um problema crescente, afectando sobretudo o recém-nascido de muito baixo peso, com grande impacto na sua morbidade e mortalidade<sup>3</sup>. Embora recentemente se tenha verificado, em alguns centros, um predomínio de infecções fúngicas por espécies de *Candida* não *albicans* (muitas vezes resistentes ao tratamento com fluconazol e anfotericina B), a *Candida albicans* permanece a espécie predominante na maioria destas unidades<sup>4</sup>.

A anfotericina B tem sido considerada, ao longo dos anos, o *gold standard* no tratamento das infecções fúngicas invasivas. Contudo, o seu uso fica limitado por problemas de tolerabilidade, salientando-se a nefrotoxicidade e as reacções ligadas à infusão.<sup>5</sup> Actualmente, a emergência de resistências a este fármaco começa a ter relevância clínica.<sup>6</sup>

Nos últimos anos têm-se desenvolvido novos fármacos antifúngicos com características promissoras. A caspofungina, da classe das equinocandinas, é um inibidor da síntese do 1,3- $\beta$ -D-glicano da parede dos fungos, com actividade fungicida contra *Candida sp*, incluindo estirpes resistentes à anfotericina B e triazóis, e fungostática contra *Aspergillus sp*<sup>7,8</sup>.

Inicialmente, a caspofungina foi licenciada apenas para utilização em adultos, no tratamento de: candidíase invasiva; aspergilose invasiva em doentes refractários ou intolerantes à anfotericina B, formulações lipídicas de anfotericina B e/ou itraconazol; e na terapêutica empírica de

presumíveis infecções fúngicas (*Candida* ou *Aspergillus*) em doentes neutropénicos febris. Face à existência de vários relatos internacionais quanto à utilização com eficácia da caspofungina em crianças e adolescentes imunocomprometidos, em Setembro de 2008, o seu uso em crianças foi aprovado na Europa, incluindo Portugal<sup>9</sup>.

Os relatos do uso da caspofungina no recém-nascido são escassos mas apontam para uma boa tolerância e eficácia. No entanto, o perfil farmacocinético do fármaco não está bem documentado nesta faixa etária e a dose a administrar não é, ainda, consensual<sup>10,11</sup>.

Com a publicação deste caso clínico, os autores pretendem divulgar a utilização da caspofungina na candidíase invasiva refractária ao tratamento com anfotericina B no recém-nascido de extremo baixo peso, abrindo porta a uma possibilidade terapêutica com um novo antifúngico.

## CASO CLÍNICO

Recém-nascido pré-termo, do sexo feminino, admitido na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais do Hospital São João, em 30 de Abril de 2008.

Mãe de 32 anos com história de abortamentos de repetição, submetida a ciclorrafia às 13 semanas de gestação e subsequente terapêutica com magnésio, foi admitida no serviço de urgência de Obstetrícia por metrorragias, onde realizou um ciclo incompleto de corticoterapia (1 dose de betametasona) cerca de quatro horas anteparto. O parto foi eutócico às 26 semanas e dois dias de gestação.

O recém-nascido apresentou índice de Apgar 8/9 (respectivamente ao primeiro e quinto minutos de vida) e antropometria adequada à idade gestacional (peso: 780g; comprimento: 33 cm; perímetro cefálico: 24 cm). Por exibir sinais de ligeira dificuldade respiratória começou CPAP (*continuous positive airway pressure*) nasal precoce.

O recém-nascido manteve-se clinicamente bem até ao oitavo dia de vida, altura em que desenvolveu candidíase mucocutânea generalizada, sendo medicado com nistatina oral e clotrimazol tópico. Ao 15.º dia de vida verificou-se deterioração clínica (convulsões, necessidade de ventilação mecânica e suporte inotrópico) e analítica (trombocitopenia, elevação da proteína C reactiva). Na hemocultura foi isolada *Candida albicans*, pelo que iniciou tratamento

com anfotericina B lipossómica (7 mg/kg/dia, q24h). Por instabilidade hemodinâmica e presença de trombocitopenia não foi possível a realização de punção lombar. No entanto, atendendo ao quadro clínico e à presença de convulsões foi considerado provável o diagnóstico de meningite.

As hemoculturas permaneceram positivas (17.º, 19.º, 21.º, 25.º, 28.º, 30.º e 32.º dias de vida). No nosso hospital não é efectuado teste de sensibilidade aos antifúngicos mas, por suspeitarmos (pela clínica e pela candidemia persistente) se tratar de um quadro de resistência à anfotericina B, iniciou-se tratamento com caspofungina ao 28º dia de vida (2 mg/kg/dose, q24h), após consentimento dos pais e aprovação pela comissão de ética. Não se considerou a associação de outros antifúngicos, como a flucitocina, por não estarem disponíveis no nosso hospital.

Observou-se evolução clínica e analítica favorável, sem efeitos adversos evidentes. A anfotericina B foi mantida até as hemoculturas se tornarem negativas (42.º dia de vida). O recém-nascido efectuou um total de 28 dias de terapêutica com caspofungina e necessitou de suporte inotrópico até ao 31.º dia de vida e de ventilação mecânica até ao 42.º dia de vida. A ecografia transfontanelar, à data de alta, revelava ligeira hiperecogenicidade periventricular. Teve alta ao 80.º dia de vida, com 37 semanas de idade corrigida, com 1865 g de peso, sem problemas clínicos evidentes. O seguimento em consulta veio a revelar a presença de deficiência auditiva severa bilateral, pelo que iniciou terapia da fala e terapia gestual, aguardando a colocação de implante coclear.

## DISCUSSÃO

A sépsis por *Candida* levanta sérios problemas, sobretudo quando existem múltiplas resistências aos antifúngicos aprovados para uso no recém-nascido.

O desenvolvimento de novos fármacos com efeito terapêutico em infecções por organismos eucariotas e que interferem na acção de enzimas essenciais aos patogénios mas ausentes no homem, tem como vantagem a provável inexistência de mecanismos de toxicidade relacionados com a droga. A parede celular dos fungos é uma estrutura única, não existente nas células humanas, sendo constituída por polímeros de glicose, manose e N-acetilglucosamina, formando respectivamente os polissacarídeos glucano, manano e quitina, responsáveis pela rigidez estrutural da parede da célula. A quebra da continuidade da parede leva a instabilidade osmótica com consequente lise e morte celular<sup>7,8</sup>.

A descoberta de fármacos capazes de interferir na síntese do 1,3-D-glicano, polissacarídeo constituinte da

parede celular da maior parte dos fungos, provocando lise das células, foi um passo promissor no tratamento de infecções fúngicas invasivas. Estes compostos são fármacos da classe das equinocandinas, sendo a caspofungina (MK-0991) o primeiro fármaco deste grupo e o que, actualmente, apresenta mais experiência no uso clínico. Uma vez que não interfere nas membranas celulares humanas, tem potencialmente menos efeitos laterais que os outros fármacos aprovados para infecções fúngicas em recém-nascidos, e também tem menos interacções medicamentosas, uma vez que não é metabolizado pelo sistema enzimático CYP. Este facto traz benefícios em doentes polimedicados, especialmente em recém-nascidos internados em unidades de cuidados intensivos neonatais com sépsis graves. Sendo um fármaco fungicida para *Candida sp* actua na maioria das sépsis por fungos no período neonatal<sup>7,8,12</sup>.

Por não se encontrar aprovado o uso deste fármaco em recém-nascidos na altura do caso clínico relatado, foram necessários a aprovação pela comissão de ética do nosso hospital e o consentimento informado dos pais. Mais tarde, devido aos potenciais benefícios deste fármaco e aos casos que têm vindo a ser relatados, a EMEA (European Medicines Agency), a 25 de Setembro de 2008, emitiu um parecer que alargava a utilização da caspofungina a crianças.

No entanto, devido à escassez de estudos em recém-nascidos, o seu uso continua a ser pontual e a dose a administrar não se encontra claramente definida. A dose utilizada no caso clínico apresentado (2 mg/kg/dia) encontra-se de acordo com o aconselhado em alguns estudos internacionais, parecendo ser eficaz e não estar associada a efeitos laterais, quer clínicos (febre, eritema, sintomas gastrointestinais) quer analíticos (anemia, alterações da função hepática)<sup>7,12</sup>.

No seguimento da doente em consulta verificou-se a presença de deficiência auditiva bilateral severa, em potenciais auditivos que efectuou após os quatro meses de vida. Esta deficiência auditiva pode ser secundária a infecção do sistema nervoso central por *Candida albicans*. Não se sabe até que ponto a caspofungina pode estar envolvida em mecanismos causadores de ototoxicidade, embora estes não estejam descritos além do período neonatal. De acordo com a literatura, a caspofungina parece ser um medicamento eficaz com menos efeitos adversos que o *gold standard* (anfotericina B). São necessários estudos com amostras suficientes de doentes para: melhor avaliação da farmacocinética nesta faixa etária; consensualização da dose a administrar; e avaliação de eficácia, tolerabilidade e efeitos adversos a longo prazo. A descrição de um caso pontual como este pretende alertar

a comunidade científica para a existência de alternativas farmacológicas eficazes no tratamento de infecção sistémica por *Candida albicans* no recém-nascido, incluindo o de pré-termo.

## CONCLUSÃO

Apesar da caspofungina não estar ainda aprovada no recém-nascido, este caso clínico demonstra que o fármaco é uma alternativa no tratamento da candidíase invasiva nesta faixa etária, incluindo no recém-nascido de extremo baixo peso e em situação de risco de vida.

### Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

### Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## BIBLIOGRAFIA

1. LAMAGNI TL, EVANS BC, SHIGMATSU M, JOHNSON EM: Emerging trends in the epidemiology of invasive mycoses in England and Wales (1990-9). *Epidemiol Infect* 2001;126:397-414
2. TORTORANO AM, PEMAN J, BERNHARDT H et al: ECMM Working Group on Candidaemia. 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;23:317-322
3. BENJAMIN DK Jr, POOLE C, STEINBACH WJ, ROWEN JL, WALSH TJ: Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003;112:634-640
4. TRICK WE, FRIDKIN SK, EDWARDS JR, HAJJEH RA, GAYNES RP: National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Secular trends of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 1999;29:253-8
5. BAILEY JE, KLIEGMAN RM, FANAROFF AA: Disseminated fungal infections in very low birth weight infants: therapeutic toxicity. *Pediatrics* 1984;73:153-7
6. ZAOUTIS TE, FORAKER E, MCGOWAN KL et al: Antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric patients: A survey of 4 children's hospitals. *Diag Microbiol Infect Dis* 2005;52:295-8
7. ALMIRANTE B, RODRÍGUEZ D: Antifungal Agents in Neonates. Issues and Recommendations. *Pediatr Drugs* 2007;9:311-321
8. FRATTARELLI DAC, REED MD, GIACOIA GP, ARANDA JV: Antifungals in Systemic Neonatal Candidiasis. *Pediatr Drugs* 2004; 64:949-968
9. WALSH TJ, ADAMSON PC, SEIBEL NL et al: Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Caspofungin in Children and Adolescents. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4536-45
10. HESSLING M, WEINDLING M, NEAL T: First reported use of caspofungin in an extremely low-birth-weight neonate. *J Maternal-Fetal Neonatal Med* 2003;14:212
11. ÓDIO CM, ARAYA R, PINTO LE et al: Caspofungin Therapy of Neonates With Invasive Candidiasis. *Ped Inf Dis J* 2004; 23:1093-6
12. STEINBACH WJ, BENJAMIN DK: New antifungal agents under development in children and neonates. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:484-9