

Marisa Alexandra Silva Freitas

Inovações no Tratamento de MICOSES

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2012

Marisa Alexandra Silva Freitas

Inovações no Tratamento de MICOSES

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2012

III

Marisa Alexandra Silva Freitas

Inovações no Tratamento de MICOSES

A aluna,

Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadores - Prof. Dr.^a Fátima Cerqueira

SUMÁRIO

Entre a grande variedade de fungos conhecidos, dos 250 mil descritos na natureza, cerca de duzentos são capazes de provocar micoses. A grande maioria dos agentes é de origem ambiental, infectando seres humanos e animais por inalação, ingestão ou inoculação direta.

As micoses revestem-se da maior importância na atualidade, pois a sua incidência tem aumentado nas últimas décadas, sobretudo em doentes com vírus de imunodeficiência humana (VIH), imunossupreções induzidas por tratamento de várias doenças, imunodeficiências primárias, nutrição parenteral, transplantes, cancro, debilitados em geral e uso excessivo de drogas antibacterianas e corticosteroides, além de outras condições, como o aumento do número de viagens internacionais, exposição ambiental e algumas profissões.

Os fungos podem produzir infecções assintomáticas em indivíduos imunocompetentes, apresentando manifestações clínicas não-detetáveis, doenças leves e/ou graves. Os fungos são patógenos verdadeiros ou oportunistas. Nos indivíduos imunocomprometidos, os quadros clínicos, muitas vezes, diferem dos tradicionalmente conhecidos.

Na maioria dos casos, as micoses não são diagnosticadas adequadamente. O diagnóstico alicerça-se na identificação dos fungos por exame micológico direto, de cultura em meios seletivos, de microcultura em lâminas e na identificação de metabólitos por testes bioquímicos.

No futuro, a biologia molecular pela amplificação do Ácido desoxirribonucleico (ADN) por reação da cadeia de polimerase permitirá obter diagnósticos mais precisos do agente etiológico.

Diversas intervenções a nível de prevenção, criação de métodos de diagnóstico, avanços na resposta à terapêutica, entre outras, serão sugestões para investigações futuras.

Deste modo, existe uma necessidade constante de atualização e progressão no conhecimento e no tratamento da doença, sendo um dos objetivos deste trabalho.

Desta forma este trabalho tem como objetivos aprofundar e quantificar conhecimentos sobre esta temática de modo a que o Farmacêutico de oficina possa prevenir a morbidade e mortalidade dos doentes.

AGRADECIMENTOS

Esta Dissertação não representa apenas o resultado de extensas horas de estudo, reflexão e trabalho mas também um especial interesse por esta temática, dedicação e conhecimentos que foi possível obter com a realização deste projeto. Assim sendo, há contributos de natureza diversa que não podem nem devem deixar de ser realçados.

Desejo expressar os meus sinceros agradecimentos:

À **Prof. Doutora Fátima Cerqueira** que pela abertura de espírito revelada e o apoio desde logo prestado, rapidamente me encaminhou para novas sugestões para a realização deste trabalho.

Saliento e ao mesmo tempo agradeço sinceramente pela compreensão, incentivo constante por parte da minha família, pela disponibilidade e generosidade reveladas ao longo do curso.

Aos meus amigos pela paciência e grande amizade com que sempre me ouviram, para melhor ultrapassar as horas de esforço, dedicação e trabalho rigoroso durante a elaboração deste projeto.

E com certeza que o entusiasmo, a seriedade e o empenho que recebi, de toda a equipa docente da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, ao longo da formação académica da Licenciatura/Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, me vão servir de estímulo para fazer sempre “mais e melhor” na minha futura vida profissional.

ÍNDICE

SUMÁRIO	V
AGRADECIMENTOS	VII
ÍNDICE DE FIGURAS	IX
ÍNDICE DE TABELAS	X
ABREVIATURAS	XI
1. INTRODUÇÃO	1
2. Epidemiologia	3
3. Terapêutica Antifúngica	6
3.1 Antifúngicos Membrana-Ativos	6
3.1.1 Polienos	6
3.2 Inibidores da Síntese do Ergosterol	12
3.2.1 Azóis	12
3.2.1.1 Imidazóis	15
3.2.1.2 Triazóis	21
3.3 Outros triazóis em estudo: Novos Antifúngicos em vários estados de desenvolvimento	28
3.4 Alilaminas	29
3.5 Inibidores da Síntese da Parede Celular	32
3.6 Antimetabolitos	35
3.7 Outros Agentes Antifúngicos	37
CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS	40
Referências Bibliográficas	42

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Estrutura química da anfotericina B	8
Figura 2 Estrutura química da Nistatina	11
Figura 3 Mecanismo de ação dos antifúngicos	13
Figura 4 Estrutura química do Cetoconazol	15
Figura 5 Estrutura química do Miconazol	17
Figura 6 Estrutura química do Clotrimazol	18
Figura 7 Estrutura química do Econazol	19
Figura 8 Estrutura química do Tioconazol	20
Figura 9 Estrutura química do Bifonazol	21
Figura 10 Estrutura química do Itraconazol	22
Figura 11 Estrutura química do Fluconazol	24
Figura 12 Estrutura química do Voriconazol	26
Figura 13 Estrutura química do Posaconazol	27
Figura 14 Estrutura química do Terbinafina	30
Figura 15 Estrutura química da Caspofungina	32
Figura 16 Estrutura química da Micafungina	34
Figura 17 Estrutura química da Anidulafungina	35
Figura 18 Estrutura química da Flucitosina	36
Figura 19 Estrutura química da Griseofulvina	38
Figura 20 Estrutura química do Ciclopirox	39

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Infecções por <i>Candida</i> em seres humanos: espectro da doença	4
Tabela 2 – Infecções por <i>Candida</i> em seres humanos: Espécies relatadas em manifestações clínicas	5

ABREVIATURAS

ATP – Adenosina trifosfato

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

VIH – Vírus de Imunodeficiência Humana

ARN – Ácido Ribonucleico

SNC – Sistema Nervoso Central

KOH – Hidróxido de Potássio

ABCT – Transporter ATP-binding protein in the Gene

CDR – *Candida Drug Resistance*

1. INTRODUÇÃO

Os fungos são microorganismos eucariotas, desprovidos de clorofila, e que se reproduzem por esporos. Encontram-se largamente distribuídos pela natureza. Enquanto que as leveduras (fungos leveduriformes) são unicelulares, os fungos são designados pluricelulares ou filamentosos ou bolores (Ferreira e Sousa, 2002).

O reino *Fungi* compreende seres unicelulares ou filamentosos, heterotróficos, sem capacidade de fotossíntese, têm parede celular rígida quitinosa constituída de polímeros de amino-açúcares, sem reservas de amido, e em alguns casos com presença de glicogénio. Possuem estrutura nuclear haplóide, diplóide ou poliplóide. (Minami, 2003).

Os últimos 20 anos, a incidência de infeções fúngicas invasivas aumentou drasticamente devido ao prolongamento da sobrevivência de pacientes com múltiplos fatores de risco para infeções fúngicas. (Aperis e Alivanis, 2011).

As micoses podem provocar não só doenças por ação direta de fungos no organismo devido à patogenicidade (micoses). As micotoxicoses são provenientes de substâncias tóxicas produzidas por bolores; os micetismos são causados por venenos produzidos por cogumelos; as micoalergoses, alergias produzidas por fungos. (Minami, 2003).

A classificação das micoses em superficiais, subcutâneas, e profundas tem como principal parâmetro a localização inicial da doença e a porta de entrada. (Martins, Melo, Heins-Vaccari, 2005)

As micoses superficiais ocorrem habitualmente nas camadas superficiais da pele, atingindo também as unhas, cabelos e mucosas. Os agentes mais comuns são do grupo dos dermatófitos, que atingem as camadas queratinizadas da epiderme, unhas e cabelos, e das leveduras comensais do trato digestivo, em especial *Candida albicans*. (Martins, Melo, Heins-Vaccari, 2005)

As micoses do tecido subcutâneo são quadros clínicos que ocorrem na derme, no tecido celular subcutâneo e, ocasionalmente, nos tecidos mais profundos. Infetam na maioria das vezes as áreas expostas, disseminando-se posteriormente. Clinicamente os quadros são

Inovações no Tratamento de Micoses

mais inflamatórios e agressivos do que em micoses superficiais. (Martins, Melo, Heins-Vaccari, 2005)

As micoses profundas são doenças mais graves, ocasionadas pela contaminação por meio de inalação de esporos, pela inoculação direta na pele e/ou mucosas ou mais raramente por outras vias. A disseminação ocorre por contiguidade, via hematogénica ou linfática. (Martins, Melo, Heins-Vaccari, 2005)

Este trabalho tem como objetivo ampliar a difusão dos conhecimentos sobre as micoses e seus agentes, nos tratamentos de pacientes portadores de micoses. As micoses representam parte importante no panorama das infeções em vários países, agravando-se em algumas áreas geográficas, nomeadamente as ligadas às imunodeficiências adquiridas, o que acarreta uma elevada apreensão para a população.

O objetivo desta revisão é fornecer uma breve atualização sobre a farmacologia, atividade, eficácia clínica e segurança de vários antifúngicos.

2.Epidemiologia

Das cerca de 90000 espécies descritas, algumas são patogénicas para as plantas e animais (Prescott et al., 2002), sendo que, destas, apenas 100 a 150 são geralmente reconhecidas como causa de doença no Homem (Forbes et al., 2002).

As infeções provocadas por leveduras encontram-se entre as infeções humanas mais frequentes, especialmente em indivíduos imunossuprimidos (Ferreira e Sousa, 2002).

As candidoses envolvem um grande espectro de doenças superficiais e invasivas, infeções da pele e mucosas podem ser documentadas em pacientes saudáveis, por outro lado, infeções sistémicas por *Candida* podem surgir em indivíduos com o sistema imunitário comprometido (Colombo e Guimarães, 2003).

As principais espécies de interesse clínico são: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* e *C. lusitaniae*. (Colombo e Guimarães, 2003). Entretanto um número progressivo de casos de doenças superficiais e invasivas relacionadas e espécies emergentes de *Candida* têm sido descritos, envolvendo isolamentos de *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. famata*, *C. utilis*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. inconspícua*, entre outras. *C. albicans* é, sem dúvida a espécie mais frequente isolada em infeções superficiais e invasivas (tabela 1) (Colombo e Guimarães, 2003; Eggimann e tal, 2003).

Colombo e Guimarães, também em 2003, fizeram um artigo de revisão mas este sobre a epidemiologia das infeções hematogénicas por *candida spp*.

O último inquérito realizado na Espanha, mostrou *C. albicans* como as espécies mais frequentemente isoladas seguido de *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. krusei*, em contraste com outros estudos europeus ou americanos, onde *C. glabrata* foi o segundo na classificação. (Pemán e Salavert, 2012).

Uma substancial proporção de pacientes ficam colonizados por *Candida spp* durante a sua estadia no hospital mas, só alguns é que desenvolvem infeções severas através do género *Candida*. As manifestações clínicas destas infeções observam-se no início da

Inovações no Tratamento de Micoses

candidose contudo, há uma falta de especificidade nessas manifestações, fazendo que só no decorrer da mesma esta seja devidamente diagnosticada (Eggimann e tal, 2003).

Na maioria das infecções nosocomiais, as candidoses invasivas ocorrem em 1-8% dos pacientes admitidos em hospitais e em cerca de 10% dos pacientes das unidades de cuidados intensivos o que pode representar mais de 15% de todas as infecções nosocomiais existentes (Eggimann e tal, 2003).

Tabela 1 – Infecções por *candida* em seres humanos: espectro da doença

Infecções Hematogéneas	Infecções não Hematogéneas
Candidémia	
Endoftalmite	Infecções Superficiais
Infecções Vasculares	Candidoses Cutâneas
Tromboflebitis	Candidoses na Orofaringe
Endocardites	Vaginites
Artrites	
Osteomielites	Infecções instaladas e profundas
Espondilodiscites	Candidose Esofageal
Meningites	Cistites
Pielonefrites	Peritonites
Candidose Pulmonar	Infecções na Traqueia e Bronquite
Candidose Hepatoesplénica	

Adaptado de Eggimann e tal, 2003

Um estudo europeu feito em 17 países em 1992 sobre a prevalência das infecções nosocomiais em pacientes em estado crítico, 10 038 pacientes de 1417 unidades de cuidados intensivos, indica que 17% das candidoses invasivas, são adquiridas no hospital. A candidémia representa 10-20% de todas as candidoses (tabela 2) (Eggimann et al, 2003).

Tabela 2 – Infecções por *Candida* em seres humanos: Espécies relatadas em manifestações Clínicas

Espécies	Infecções Características Comuns
<i>C. albicans</i>	Infecção Mucocutânea: Orofaringea, Esofagite, Vaginite Infecções instaladas: Pielonefrite, Peritonite Infecção Hematogénea: Candidémia, Meningite, Hepatosplénica
<i>C. parapsolisis</i>	Candidémia, infecções profundas associadas a mecanismos implantados . Infecções através de soluções contaminadas Responsável pela maior parte das candidémias em neonatas.
<i>C. tropicalis</i>	Candidémia em pacientes imunossuprimidos. A candidémia deve de ser associada a mialgias severas.
<i>C. glabrata</i>	Candidémia. Infecções do trato urinário.
<i>C. Krusei</i>	Candidémia, endoftalmite, diarreia em recém-nascidos.
	Casos Clínicos Raros
<i>C. ciferrii</i>	Onicomicoses
<i>C. dubliniensis</i>	Infecções orofaríngeas em pacientes seropositivos
<i>C. guilliermondii</i>	Candidose sistémica, endocardites por soluções intravenosas.
<i>C. haemulonii</i>	Candidémia, infecções cutâneas.
<i>C. kefyr</i>	Candidose sistémica.
<i>C. lipolytica</i>	Candidémia associada a cateter intravenoso
<i>C. lusitaniae</i> <i>C. norvegensis</i>	Candidémia e infecções disseminadas (pode desenvolver resistência à forma lipossomal de anfotericina B). Infecções em recipientes de transplantes renais.
<i>C. pulcherrima</i>	Infecções invasivas em pacientes imunocomprometidos.
<i>C. rugosa</i> <i>C. viswanathii</i>	Candidémia associada a cateter intravenoso. Frequentemente encontrada em pacientes queimados. Meningites.
<i>C. zeylanoides</i>	Candidémia, Artrites.

Adaptado de Eggimann e tal, 2003

O género *Candida spp.* é responsável por cerca de 80% das infeções fúngicas no ambiente hospitalar e constitui causa relevante de infeções na corrente sanguínea. Nos Estados Unidos da América, *Candida spp.* é a quarta causa mais comum de infeções de corrente sanguínea, respondendo por cerca de 8% dos casos das infeções documentadas

(Colombo e Guimarães, 2003). Espécies não-*albicans* correspondem a pelo menos 50% das infecções invasivas por *Candida spp*, apresentando peculiaridades de história natural e sensibilidade a antifúngicos. A mortalidade geral de candidemias é da ordem de 40 a 60%, tornando esta infecção um grande desafio para os clínicos que trabalham nos hospitais em diferentes países (Colombo e Guimarães, 2003).

Espécies de *Cândida* são a terceira causa mais comum de infecção na corrente sanguínea, em crianças nos Estados Unidos e Europa. (Steinbach, Roilides et al, 2012).

3. Terapêutica Antifúngica

Os agentes antifúngicos atualmente disponíveis são divididos em quatro classes principais, de acordo com o seu mecanismo de ação: os polienos (anfotericina B e nistatina) que interagem com os esteróis da membrana; os azóis e as alilaminas que inibem a biossíntese do ergosterol; e as equinocandinas, que inibem a síntese da parede celular (Ghannoum e Rice, 1999; Murray et al., 2004).

No tratamento das infecções fúngicas, para além dos antifúngicos referidos existem ainda os antimetabolitos (fluocitosina) que inibe a síntese do ADN e ácido ribonucleico (ARN); a griseofulvina que interfere na organização dos microtúbulos; o composto ciclopirox que atua por redução da síntese de ácidos nucleicos e proteínas e a amorolfina, um derivado da morfolina que altera a biossíntese dos esteróis na membrana (Bergold e Georgiadis, 2004).

A amorolfina não é usada para o tratamento de infecções fúngicas no ouvido pois “deve ser evitado o contacto deste fármaco com os ouvidos e mucosas” (Caramona et al, 2004).

3.1 Antifúngicos Membrana-Ativos

3.1.1 Polienos

Os polienos ligam-se a uma porção do esterol, basicamente o ergosterol, presente na membrana de fungos sensíveis formando poros ou canais. O resultado é uma inibição da

síntese e alteração na permeabilidade da membrana, que permite o extravasamento de diversas pequenas moléculas, levando à morte celular (Bergold e Georgiadis, 2004).

A resistência aos polienos, anfotericina B e nistatina, é rara, sendo que as espécies que possuem resistência primária são por exemplo, *C. lusitaniae*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *Fusarium spp.*. No entanto, o número de infecções provocadas por estas espécies de fungos é baixo, quando comparado com *C. albicans* (Carrillo e Guarro, 2001).

Esta resistência pode ser devida a uma alteração qualitativa e quantitativa na composição dos esteróis na membrana. De acordo com a hipótese referida, as células resistentes com os esteróis alterados teriam menor afinidade para os polienos do que para as células suscetíveis (Ghannoum e Rice, 1999).

Esta diminuição de ligação dos polienos em mutantes de *C. albicans* pode ser atribuída a uma diminuição do ergosterol existente na célula, sem mudanças na composição do esterol; substituição dos esteróis por outros que possuam menor afinidade para os polienos (por exemplo, substituição do ergosterol por 3-oxo-esteróis) e/ou reorientação ou ocultação do ergosterol existente, fazendo com que a ligação à anfotericina B seja menos favorável do ponto de vista estereoquímico e termodinâmico (Ghannoum e Rice, 1999).

Estudos demonstraram que a resistência de leveduras à anfotericina B, não permite o controlo de infecções em indivíduos com cancro (Ghannoum e Rice, 1999).

- Anfotericina B

É um polieno produzido por *Streptomyces nodosus*. Tem atividade fungicida e constitui um fármaco de largo espectro de atividade. A anfotericina B (figura 1) desempenha um papel relevante no tratamento de micoses sistémicas graves, em meio hospitalar, principalmente em pacientes imunodeprimidos (Brooks et al, 2005; Mims et al, 1999).

A sua absorção oral é restrita, podendo ser usada a nível tópico ou em administração sistémica, sendo usualmente utilizada a via endovenosa. A resistência à anfotericina B é rara e parece dever-se à perda de ergosterol pela membrana fúngica (Brooks et al, 2005; Mims et al, 1999; Murray et al., 2004; Osswald et al, 2004; Richardson e Warnock, 2003).

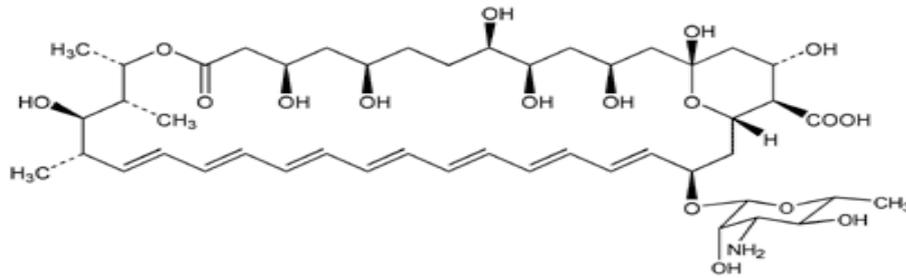


Figura 1 Estrutura química da anfotericina B

(Fonte Dr. Fungus Corporation, 2003).

<http://www.doctorfungus.org/>.

A anfotericina B é seletiva no seu efeito fungicida, uma vez que diferencia a composição lipídica dos fungos e a membrana celular dos mamíferos. O ergosterol é um esterol encontrado na membrana celular dos fungos, enquanto que o esterol predominante nas bactérias e células humanas é o colesterol. Neste sentido, ela liga-se ao ergosterol e altera a permeabilidade da célula por formação de poros na membrana, através dos quais ocorre perda de iões e pequenas moléculas (Katzung, 2001; Osswald e Guimarães, 2001).

Possui um amplo espectro de ação, com eficácia demonstrada contra várias espécies, de entre as quais, *Candida albicans*, *Aspergillus spp.* e *Penicillium marneffeii* (Richardson e Warnock, 2003).

A resposta à anfotericina B é influenciada pela dose, pela velocidade de administração, pelo local da infeção micótica, pelo estado imunológico do paciente e pela susceptibilidade inerente ao patogéneo (Katzung, 2001).

O tratamento geralmente pressupõe a administração parenteral de uma dose de 1mg por quilograma de peso corporal, que irá produzir uma concentração sérica máxima de 1-2mg/L. Menos de 10% da dose entra no sangue 12 horas depois da administração e mais de 90% desta ligada a proteínas. O fármaco pode acumular-se em vários tecidos tais como o fígado, baço, rim e pulmão (Richardson e Warnock, 2003).

Inovações no Tratamento de Micoses

A sua semi-vida plasmática é longa e parece aumentar com a duração da terapêutica, de 24 horas iniciais para vários dias. Penetra mal no Sistema Nervoso Central (SNC) e a sua excreção renal é escassa, não existindo acumulação significativa do fármaco em doentes com insuficiência renal (Osswald e Guimarães, 2001).

Após uma administração intravenosa de anfotericina B podem surgir efeitos secundários como cefaleias, náuseas, vômitos, febre, mal-estar, e/ou diarreia (Katzung, 2001).

De entre os mais variados efeitos tóxicos que podem surgir, a nefrotoxicidade tem lugar de relevo, quer pela gravidade, quer pela frequência com que aparece (Brooks et al, 2005; Osswald e Guimarães, 2001).

Devido a estes danos a nível renal, pode também ocorrer um aumento da excreção de potássio e magnésio. Deste modo, a concentração de potássio e magnésio deverá ser monitorizada a intervalos regulares. Com menor frequência pode ocorrer trombocitopenia, leucopenia, anemia normocítica (Richardson e Warnock, 2003).

A anfotericina B pode aumentar os efeitos nefrotóxicos de outros fármacos tais como aminoglicosídeos, ciclosporinas e certos agentes antineoplásicos. A administração de anfotericina B e corticosteróides ou glicosídeos digitálicos pode potenciar um estado de hipocalcemia. Do mesmo modo a administração concomitante de anfotericina B e flucitosina origina um efeito aditivo ou sinérgico quando usado em combinação contra espécies de *Candida* (Richardson e Warnock, 2003).

A elevada toxicidade da anfotericina B constitui uma das principais limitações ao seu uso. Uma das formas de reduzir a sua toxicidade é proceder à sua administração em dias alternados, aumentando a dose de cada administração (Osswald e Guimarães, 2001).

Com o intuito de reduzir a toxicidade da anfotericina B, foram introduzidas em terapêutica novas formulações deste fármaco, são elas: o Complexo Lipídico de Anfotericina B, Dispersão Coloidal da Anfotericina B e Anfotericina B incorporada em Lipossomas (Fluckiger et al, 2006).

Inovações no Tratamento de Micoses

Na Anfotericina B lipossômica (AmBisome[®]), o fármaco é incorporado no interior dos lipossomas contendo fosfolípidos, sendo apenas libertado no local da infeção (Richardson e Warnock, 2003).

É uma formulação lipídica que tem sido utilizada em candidíases e aspergiloses, nomeadamente em doentes imunodeprimidos (Brooks et al, 2005).

A sua eficácia terapêutica é semelhante à da formulação convencional, mas a sua toxicidade renal e sistémica é significativamente menor. Este facto deve-se à possibilidade de os lipossomas poderem permitir uma passagem seletiva do fármaco para as células fúngicas e um eventual menor acesso às células renais (Katzung, 2001).

A semi-vida plasmática da anfotericina B administrada sob a forma lipossômica varia de 7 a 10 horas, após a administração inicial, para 100 a 153 horas, após uma terapêutica prolongada (Brooks et al, 2005).

É prudente antes de iniciar tratamento, administrar uma dose teste de 1mg de fármaco em adultos ou 0,5mg em crianças com menos de 30Kg, devido ao risco do aparecimento de reações anafiláticas. A dose inicial recomendada é de 1mg por quilograma de peso, aumentando mais tarde a dose para 3mg/Kg, se necessário (Richardson e Warnock, 2003).

O complexo lipídico de anfotericina B (Abelcet[®]), mais uma formulação não convencional de anfotericina B, pretende diminuir a toxicidade do composto, mantendo o mesmo tipo de utilizações terapêuticas. Neste caso, o fármaco é complexado com fosfolípidos (Richardson e Warnock, 2003).

A dispersão coloidal de anfotericina B (Amphotec[®]), é igualmente usada no tratamento de micoses sistémicas. Nesta formulação a anfotericina B e o sulfato de sódio e colesterol formam um complexo com pequenos discos lipídicos (Brooks et al, 2005). Tal como nos casos anteriores esta formulação pressupõe uma administração intravenosa. Recomenda-se para o tratamento uma dose diária de 1mg por quilograma de peso, aumentando gradualmente, se necessário (Richardson e Warnock, 2003)

Devido à sua toxicidade por administração parenteral, a via tópica é a via de eleição. (Brooks et al, 2005; Katzung, 2001).

Apresenta como especialidade farmacêutica o Mycostatin[®]. Recomenda-se a sua aplicação 3 a 4 vezes ao dia (Caramona et al, 2004).

Após administração deste fármaco podem ocorrer náuseas, vômitos e diarreia. Para além dos referidos também pode ocorrer erupções cutâneas, urticária e prurido (Caramona et al, 2004).

Está contra-indicado em caso de gravidez e amamentação (Caramona et al, 2004).

3.2 Inibidores da Síntese do Ergosterol

3.2.1 Azóis

O uso da administração intravenosa e a toxicidade de agentes antifúngicos mais antigos, levou à necessidade da criação de fármacos com uma terapêutica mais segura. Neste sentido, os azóis representam um importante avanço (Katzung, 2001).

Constitui o maior grupo de agentes antifúngicos sintéticos e subdivide-se em compostos imidazólicos e triazóis, de acordo com o número de átomos de nitrogénio existentes na sua estrutura (Brooks et al, 2005).

Os imidazóis são representados pelo cetoconazol (via oral e tópica), miconazol, clotrimazol, econazol e bifonazol (via tópica). Os triazóis incluem o itraconazol e o fluconazol (Katzung, 2001).

Representa o maior grupo de antifúngicos sintéticos, englobando os compostos imidazólicos (cetoconazol, miconazol, clotrimazol, econazol, tioconazol, butoconazol, fenticonazol e isoconazol) e triazólicos (itraconazol, fluconazol e voriconazol), (Brooks et al, 2005).

O mecanismo de ação dos azóis baseia-se na inibição da enzima 14- α -desmetilase (lanosterol desmetilase), (figura 3) uma enzima associada ao citocromo P-450 e essencial à síntese do ergosterol. Como resultado ocorre a inibição da síntese do ergosterol na

membrana citoplasmática e a acumulação de 14- α -metilesteróis, tais como lanosterol e o 4,14-dimetilzimosterol. Estes metilesteróis não possuem a mesma forma e propriedades físicas que o ergosterol o que leva à formação da membrana com propriedades alteradas, que não permite o desempenho e funções básicas necessárias ao desenvolvimento do fungo (Bergold e Georgiadis, 2004; Brooks et al, 2005).

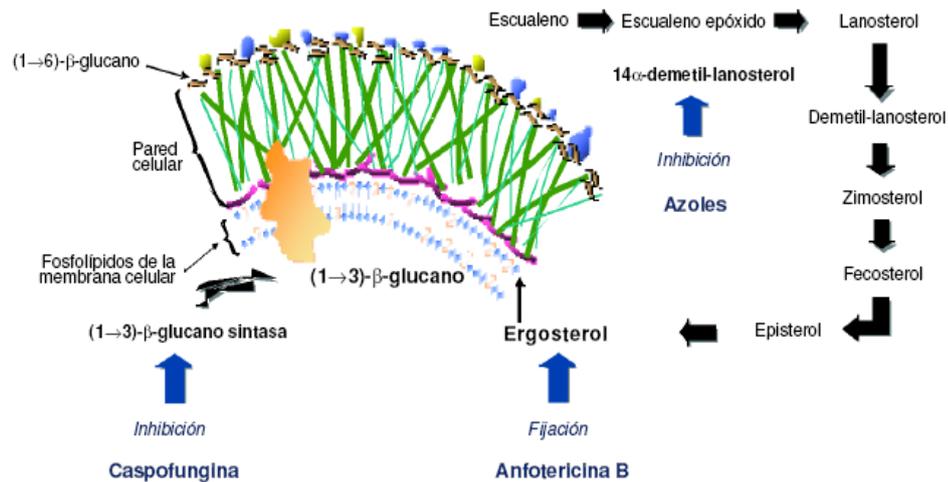


Figura 3 Mecanismo de ação dos antifúngicos

(Fonte: Catalán e Montejo, 2006).

A maior parte dos casos de resistência estudados foi observada na classe dos azóis. São vários os mecanismos pelos quais as células fúngicas podem desenvolver resistência aos azóis (Kontoyiannis e Lewis, 2002).

A redução da entrada do fármaco na célula fúngica, pode ser devido à composição dos esteróis na membrana plasmática. Por exemplo, os antifúngicos que após a sua entrada na célula fúngica inibem a síntese do ergosterol, induzem uma alteração na permeabilidade da membrana, dificultando a sua entrada na célula. Foi demonstrado que quando o ergosterol da membrana é substituído por outros esteróis, com um grupo metil no carbono 14 (lanosterol desmetilase), a permeabilidade da membrana é alterada e a fluidez desta é menor, havendo diminuição da capacidade do azol entrar na célula (Vanden Bossche et al, 1997).

Podem também ocorrer alterações na biossíntese do ergosterol, como o bloqueio de determinadas etapas do processo, devido a mutações em genes específicos. Isto resulta na ausência da síntese de metabolitos tóxicos do ergosterol mas também na ausência do próprio esterol (Sanglard et al, 2003). As espécies de fungos mais resistentes a este grupo de compostos são as que bloqueiam a síntese do ergosterol numa etapa, mais precoce (Fryberg, 1974).

Outro mecanismo que pode estar envolvido na resistência aos azóis é o aumento do efluxo do fármaco, ou seja, o antifúngico é excretado pelas bombas de efluxo logo que entra na célula, sem que tenha tempo para exercer a sua ação. A acumulação depende do balanço entre a entrada e saída do antifúngico. Isto ocorre devido a uma sobre-expressão de genes das duas bombas de efluxo existentes na membrana celular de leveduras resistentes aos azóis, isto é, genes das proteínas transportadoras dependentes de energia (ABCT) tais como o *Candida Drug Resistance 1* (CDR1) e (CDR2) em *C. albicans* e genes das “*major facilitators*” (MF) tal como o *Multidrug Resistance 1* (MDR1) (Richardson e Warnock, 2003; Sanglard et al, 1997).

A alteração do local de ação do fármaco, faz com que este deixe de o reconhecer e conseqüentemente o antifúngico deixa de ter atividade, ou seja, existe uma menor afinidade entre o antifúngico e o local ativo. Também a eliminação do local ativo onde o antifúngico atua e a perda da atividade da enzima que leva à ativação do antifúngico e a segregação de enzimas pela célula fúngica que degradam o fármaco, podem desencadear resistências a estes antifúngicos (Ghannoum e Rice, 1999).

Uma alternativa ao desenvolvimento da resistência aos antifúngicos foi estudada através da habilidade dos fungos patogénicos para construir biofilmes na sua superfície. Estes podem constituir uma barreira física para a eficiente penetração dos antifúngicos. Foi descrito em *C. albicans* que a expressão dos genes envolvidos na resistência aos azóis podem ser alterados em biofilmes (Sanglard et al, 2003).

A aquisição dessa resistência em fungos patogénicos é provavelmente favorecida pelo repetido uso destes antifúngicos (especialmente o fluconazol) no tratamento de pacientes com VIH, que possuam infeções fúngicas, em períodos de introdução da terapia ativa

antiretroviral. A resistência aos azóis foi detetada principalmente em *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis* e *C. tropicalis* (Kontoyiannis e Lewis, 2002).

Em infecções fúngicas sistêmicas, em pacientes imunodeprimidos, é menos frequente o aparecimento de resistências, tendo sido descritos casos principalmente de resistência aos azóis por parte de *C. albicans* (Marr et al, 1997). A aquisição de resistência aos azóis em fungos filamentosos, como é o caso de *A. fumigatus*, foi observada em poucos casos, e, apenas após tratamento com itraconazol (Warnock et al, 1999).

3.2.2 Imidazóis

São vários os imidazóis disponíveis no mercado de entre eles, o cetoconazol, o miconazol, o clotrimazol, o econazol, o tioconazol e o bifonazol.

- Cetoconazol

O cetoconazol (figura 4) foi o primeiro do grupo dos azóis que permitiu, após administração por via oral, tratar com sucesso infecções fúngicas sistêmicas (Caramona et al, 2004).

Distingue-se do fluconazol e itraconazol pela sua melhor propensão para inibir enzimas do citocromo P-450 de mamíferos (Katzung, 2001).

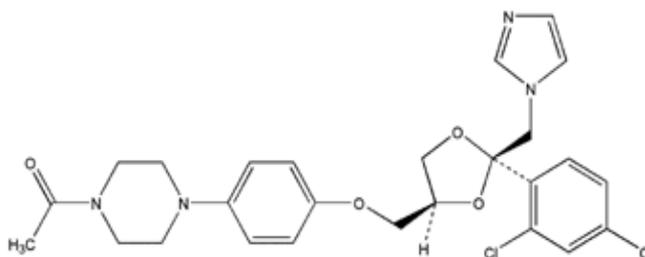


Figura 4 Estrutura química do Cetoconazol

(Fonte: Dr. Fungus Corporation, 2003)

<http://www.doctorfungus.org/>.

O cetoconazol apresenta um espectro de ação muito amplo, pelo que possui atividade contra diferentes espécies de *Candida*, *H. Capsulatum*, algumas estirpes de *Aspergillus* e *C. neoformans* (Osswald e Guimarães, 2001).

É absorvido pelo aparelho digestivo de forma irregular. A sua absorção aumenta com a diminuição de pH gástrico, estando por esta razão diminuída nos doentes com hipocloridria ou em tratamentos com antiácidos ou inibidores da produção ácida gástrica (Osswald e Guimarães, 2001). O fármaco atinge um pico de concentração sérico 2-4 horas após administração oral (Richardson e Warnock, 2003).

O cetoconazol liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas, sendo metabolizado no fígado e os metabolitos excretados nas fezes e em pequena parte na urina. A semi-vida plasmática deste antifúngico é bifásica, sendo a terminal de 8 horas (Osswald e Guimarães, 2001).

Na administração por via oral, o cetoconazol é representado por comprimidos de Nizoral[®] 200mg e Rapamic[®] 200mg (Lopes, 2002). Recomenda-se uma dose de 200mg por dia. Esta dose pode ser aumentada, no caso de não ser obtida uma resposta adequada, para 400mg por dia (Richardson e Warnock, 2003). Para crianças, a dose varia em função da idade e peso. Assim, é recomendado uma dose de 3mg/Kg por dia, podendo aumentar a dose consoante a idade da criança. A duração do tratamento dependerá da natureza da infeção (Caramona et al, 2004).

No que se refere à aplicação tópica do cetoconazol utiliza-se o Nizoral[®] creme a 2% (Lopes, 2002). Esta aplicação deverá ser realizada duas vezes por dia, sendo aconselhado prolongar a aplicação durante 48 horas após o desaparecimento dos sintomas (Richardson e Warnock, 2003).

O cetoconazol é muito tóxico e quando administrado em doses terapêuticas, pode inibir para além da síntese do ergosterol, a síntese de testosterona e cortisol, podendo causar uma variedade de efeitos reversíveis como ginecomastia, diminuição da libido e impotência (Brooks et al, 2005). Outros efeitos adversos deste fármaco são náuseas, vómitos, dores abdominais, rash cutâneo, prurido, urticária e disfunção hepática grave (Caramona et al, 2004).

Está contra-indicado em doentes com patologia hepática, bem como na gravidez e amamentação (Osswald e Guimarães, 2001).

A concentração sérica de cetoconazol é baixa em pacientes que estejam a tratar-se com fármacos que reduzam a secreção ácida gástrica, tais como antiácidos, anticolinérgicos e antagonistas H₂. A administração oral de cetoconazol aumenta significativamente as concentrações plasmáticas da terfenadina, astemizol, cisapride, midazolam e triazolam, por inibição do seu metabolismo hepático. Pode também levar a um aumento da concentração sérica da varfarina (Richardson e Warnock, 2003). A carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e rifampicina induzem o metabolismo do cetoconazol, reduzindo as suas concentrações plasmáticas (Caramona et al, 2004).

- Miconazol

O miconazol (figura 5) é um imidazol com atividade antifúngica semelhante ao cetoconazol, utilizado topicamente (Katzung, 2001). É ativo contra algumas leveduras e dermatófitos, pois exerce uma ação muito rápida sobre o prurido, o qual acompanha frequentemente as infeções provocadas por este tipo de espécies (Lopes, 2002).

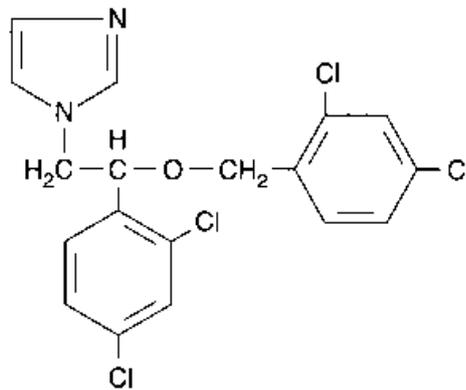


Figura 5 Estrutura química do Miconazol

(Fonte: Brooks et al, 2005).

A sua absorção, após administração tópica, é de cerca de 1%. O miconazol pode ainda ser utilizado sistemicamente, em casos particulares, quando não há resposta a fármacos menos tóxicos, como o itraconazol (Osswald e Guimarães, 2001).

O miconazol apresenta-se sob a forma de Daktarin[®] (creme). Para o tratamento de infeções fúngicas recomenda-se aplicação do creme, uma ou duas vezes por dia, (Caramona et al, 2004). A duração do tratamento varia do estado em que se encontra a infeção no início do tratamento (Richardson e Warnock, 2003).

São desconhecidas reações adversas ao miconazol, bem como interações com este fármaco. No entanto, após tratamento prolongado podem ocorrer náuseas, vómitos ou diarreia e raramente irritação e reações de sensibilidade local após aplicação tópica. Está contra-indicado em casos de hipersensibilidade e não recomendado no primeiro mês de vida. Deve-se evitar o contacto com os olhos (Caramona et al, 2004).

- Clotrimazol

O Clotrimazol (figura 6), apresenta atividade antifúngica, usualmente fungistática, semelhante à do cetoconazol, sendo utilizados para o tratamento tópico de infeções provocadas por espécies de *Candida* e também em casos de dermatofitoses (Osswald e Guimarães, 2001).

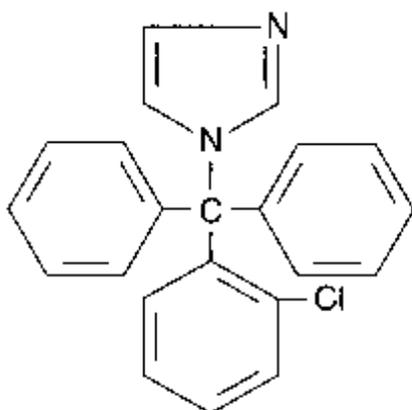


Figura 6 Estrutura química do Clotrimazol

(Fonte: Brooks et al, 2005).

O clotrimazol pode ser comercializado sob a forma de: Canesten[®] (creme, solução unguenal, pó ou spray atomizador); Pan-Fungex[®] (creme 1%); Flotiran[®] (creme ou pomada). Também existe sob a forma de medicamento genérico, Clotrimazol [MG] (creme 1%) da Rathipharm (Caramona et al, 2004). A aplicação tópica deve ser efetuada duas a três vezes por dia, durante 3 a 4 semanas (Caramona et al, 2004).

Os efeitos adversos após administração tópica são escassos e consistem em irritação local e dermatites de contacto. Após administração oral, o clotrimazol pode provocar irritação digestiva, neutropenia e hepatotoxicidade (Osswald e Guimarães, 2001).

Está contra-indicado em casos de hipersensibilidade ao fármaco (Caramona et al, 2004).

- Econazol

O econazol (figura 7), tem atividade antifúngica semelhante à do clotrimazol e cetoconazol. É um antifúngico de largo espectro de atividade. A sua ação manifesta-se sobre *Candida* e também dermatófitos, revelando-se eficaz nas micoses persistentes e resistentes a outras terapêuticas. É um derivado imidazólico, menos tóxico que os outros compostos do mesmo grupo quando administrado por via oral e o mais ativo dos imidazóis tópicos. Penetra rapidamente na camada córnea, encontrando-se em concentrações eficazes abaixo da derme (Lopes, 2002).

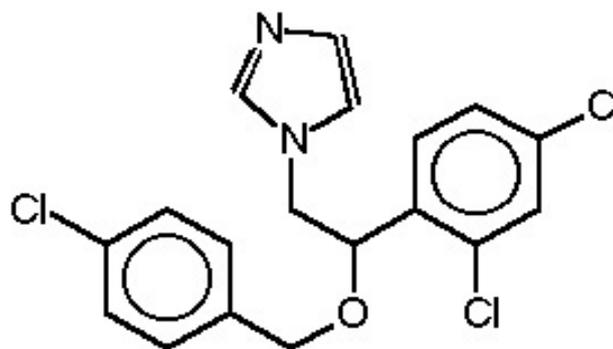


Figura 7 Estrutura química do Econazol
(Fonte: Instituto Químico Biológico, 2012).

<http://www.iqb.es/>

Apresenta como especialidade farmacêutica o Pevaryl[®] existente em creme, spray-solução, loção e pó a 1%. Deve ser aplicado duas a três vezes ao dia. O tratamento deve ser efetuado durante duas a quatro semanas (Caramona et al, 2004).

Está contra-indicado em casos de hipersensibilidade ao fármaco e não estão descritas interações, em aplicação tópica. Pode surgir irritação dérmica ocasional ou sensibilidade (Caramona et al, 2004).

- Tioconazol

O Tioconazol (figura 8) é um antifúngico sintético de largo espectro. In vitro mostrou-se fungicida contra dermatófitos, leveduras e outros fungos patogênicos (Richardson e Warnock, 2003).

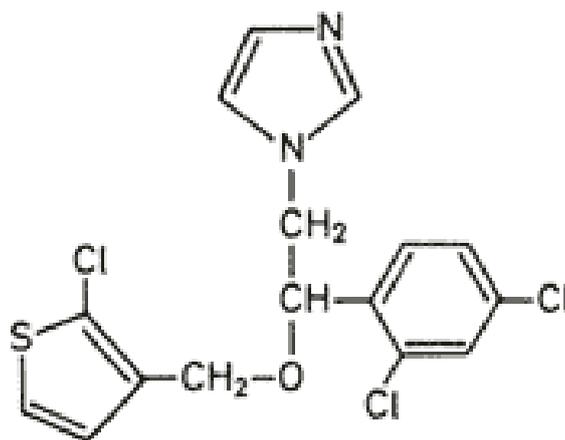


Figura 8 Estrutura química do Tioconazol

(Fonte: Pfizer)

O Trosyd[®] é a especialidade farmacêutica sob a forma de tioconazol. Existe em creme, pó cutâneo e solução cutânea (Lopes, 2002). Recomenda-se a aplicação tópica uma ou duas vezes por dia, durante 3 a 4 semanas (Caramona et al, 2004).

Na primeira semana do tratamento pode surgir irritação local e hipersensibilidade (Caramona et al, 2004).

- Bifonazol

O Bifonazol (figura 9), apresenta um largo espectro de atividade. Existe sob a forma de duas especialidades farmacêuticas: Mycospor[®] disponível em creme ou spray atomizador e Topical[®] em creme 1% e solução tópica a 1% (Lopes, 2002).

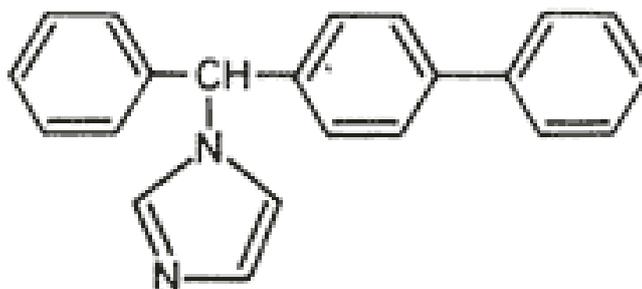


Figura 9 Estrutura química do Bifonazol

(Fonte: Pfizer)

Como contra-indicações e precauções são referidos hipersensibilidade e disfunção hepática, bem como está contra-indicado em caso de gravidez. Pode surgir um rubor local passageiro e irritação (Caramona et al, 2004).

O tratamento é composto por uma aplicação diária ao deitar e prolonga-se por duas a quatro semanas (Caramona et al, 2004).

3.2.1.2 Triazóis

O fluconazol e o itraconazol pertencem a um grupo de fármacos antifúngicos com estrutura triazólica, os quais apresentam um espectro de atividade semelhante e um mecanismo de ação idêntico aos fármacos imidazólicos, mas com uma biotransformação mais lenta e um efeito menor sobre a síntese de esteróides humanos (Bergold e Georgiadis, 2004).

Os triazóis apresentam no geral, e relativamente ao cetoconazol um espectro de atividade mais amplo e um perfil de reações adversas mais favorável (Brooks et al, 2005).

- Itraconazol

O Itraconazol (figura 10) é um antifúngico do grupo dos triazóis e é o azol de escolha no tratamento de dermatofitoses e onicomicoses. É um agente com atividade significativa contra espécies de *Aspergillus* e *Candida* e também possui atividade contra *P. marneffei* (Katzung, 2001; Richardson e Warnock, 2003).

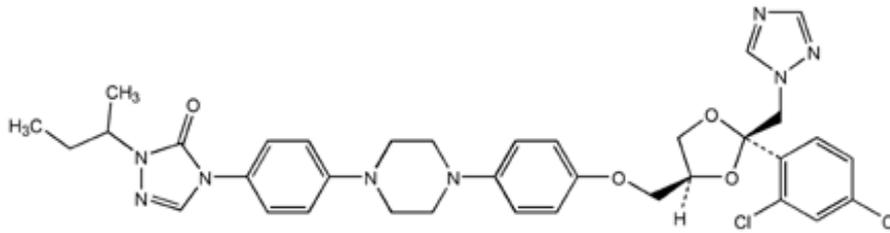


Figura 10 Estrutura química do Itraconazol

(Fonte: Dr. Fungus Corporation, 2003).

<http://www.doctorfungus.org/>.

A sua administração pode ser por via oral e intravenosa (Fluckiger et al, 2006).

O Itraconazol assim como os outros azóis inibe a síntese do ergosterol, pela inibição do citocromo P450 (Osswald e Guimarães, 2001).

A absorção do itraconazol pelo tracto gastrointestinal é incompleta, sendo a sua biodisponibilidade cerca de 55%, mas esta é favorecida se o fármaco for administrado com gorduras ou ácidos (Katzung, 2002; Richardson e Warnock, 2003).

A administração oral de 100mg deste fármaco produz um pico de concentração máxima em duas a quatro horas após a administração. Liga-se às proteínas plasmáticas em 99%. O itraconazol é metabolizado quase totalmente no fígado, apresentando concentrações urinárias e no SNC muito baixas. O seu principal metabolito é o hidroxitraconazol, o qual mantém a atividade antifúngica (Osswald e Guimarães, 2001; Richardson e Warnock, 2003).

Inovações no Tratamento de Micoses

A semi-vida plasmática do itraconazol é longa, passando de cerca de 20 horas no início da terapêutica para perto de 64 horas após cerca de duas semanas de tratamento. Parece ter uma toxicidade menos importante do que o cetoconazol, nomeadamente menor hepatotoxicidade (Osswald e Guimarães, 2001).

Existe sob a forma de Sporanox[®], em cápsulas de 100mg e solução oral, e sob a forma de medicamento genérico: Itraconazol da Alter (cápsulas de 100mg) e Itraconazol da Generis (cápsulas de 100mg) (Caramona et al, 2004).

Pode ser administrado por via oral no tratamento da pitíriase versicolor, micoses cutâneas que não respondem ao tratamento tópico e também para infeções sistémicas. É uma boa alternativa para o uso de anfotericina B no caso de uma aspergilose invasiva. É também útil como profilático em doentes imunodeprimidos (Richardson e Warnock, 2003).

A dose recomendada, para adultos, por via oral é de 100mg por dia, após as refeições, ou 200mg de 12 em 12 horas (Caramona et al, 2004).

O itraconazol não deve ser administrado a grávidas e durante a amamentação, bem como em casos de insuficiência hepática, neuropatia periférica e insuficiência renal. Também não é recomendada a sua administração a crianças e idosos (Caramona et al, 2004).

Entre os efeitos laterais observados, contam-se náuseas, vômitos, dispepsia, diarreia, erupções cutâneas, prurido e elevação das enzimas hepáticas. Pode também levar a ginecomastia e impotência (Caramona et al, 2004; Richardson e Warnock, 2003).

Este fármaco é um inibidor do sistema enzimático, citocromo P450 3A, podendo elevar as concentrações plasmáticas de fármacos metabolizados por aquela enzima. Deste modo, está contra-indicada a co-administração com terfenadina, cisapride, astemizol, midazolam, triazolam, lovastatina e sinvastatina. Outros fármacos que podem levar a um aumento nas suas concentrações quando administrados com itraconazol são a varfarina, digoxina e o diazepam. Em contrapartida, poderão diminuir as concentrações do itraconazol os seguintes fármacos: fenobarbital, carbamazepina, isoniazida e rifampicina (Caramona et al, 2004).

Atualmente dispõe-se da formulação itraconazol e ciclodextrina, que permite aumentar significativamente a sua biodisponibilidade. O itraconazol possui em relação ao fluconazol maior atividade contra *Aspergillus spp.*, mas o seu perfil de reações adversas e o potencial de interações medicamentosas são mais desfavoráveis (Drobnic, 2003; Brooks et al, 2005; Osswald et al, 2004).

- Fluconazol

O fluconazol (figura 11) é, tal como o itraconazol, um fármaco triazólico com largo espectro de ação antifúngica (Katzung, 2001).

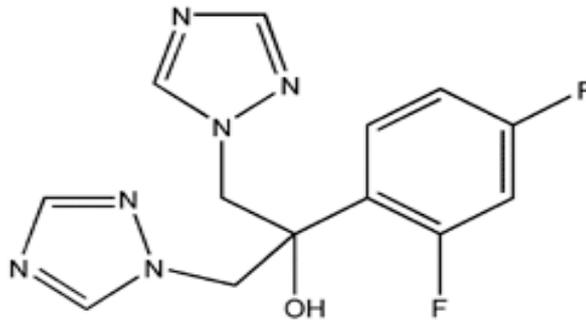


Figura 11 Estrutura química do Fluconazol

(Fonte: Dr. Fungus Corporation, 2003).

<http://www.doctorfungus.org/>.

O fluconazol é ativo frente à maioria das espécies de *Candida spp.*. Usado na profilaxia e tratamento de infecções fúngicas em doentes imunodeprimidos (Caramona, 2004).

Apresenta características farmacocinéticas que diferem relativamente às do itraconazol e do cetoconazol, sendo absorvido por via oral de forma quase completa e independente do pH gástrico e da presença de alimento (Katzung, 2001). O pico de concentração máximo ocorre cerca de duas horas após a administração oral. A sua semi-vida plasmática é de cerca de 30 horas, sendo excretado fundamentalmente por via renal (mais de 90%) e sob forma predominantemente intacta (Richardson e Warnock, 2003).

Distribui-se bem pelos tecidos e secreções do organismo e apresenta uma boa penetração no SNC (Osswald e Guimarães, 2001).

Inovações no Tratamento de Micoses

Apresenta-se sob a forma de várias especialidades farmacêuticas: Diflucan[®] (cápsulas de 50 e 150 mg; suspensão oral a 10 e 40 mg/ml); Azoflune[®] (cápsulas de 50 e 150 mg); Fludocel[®] (cápsulas de 50 e 150 mg); Reforce[®] (cápsulas de 50 e 150mg); Supremase[®] (cápsulas de 50 e 150 mg) e também sob a forma de medicamento genérico cápsulas de 50 e 150 mg de Fluconazol [MG] da Alpharma, Ciclum, Farmoz, Generis, Labesfal, Rathipharm (Caramona et al, 2004).

No esquema posológico de um adulto é recomendado, por via oral uma dose inicial de 400 mg, seguida de 200 mg de 24 em 24 horas nas infecções sistêmicas. No caso de infecções da pele 50 mg por dia durante duas a quatro semanas. Por via IV a dose inicial recomendada é de 400 mg seguida de 200 mg ou 400 mg de 24 em 24 horas nas infecções sistêmicas graves. Nas crianças a dose inicial é de 6 mg por quilograma seguida de 3 mg por quilograma uma vez por dia (Caramona, 2004).

Entre os efeitos adversos do fluconazol, que são relativamente pouco frequentes, destacam-se intolerância digestiva, náuseas, flatulência e diarreia. As erupções cutâneas e alteração das enzimas hepáticas são raras (Richardson e Warnock, 2003).

O fluconazol potencia o efeito anticoagulante da varfarina e de outros cumarínicos bem como os efeitos da fenitoína. O mesmo se passa relativamente à terfenadina e astemizol, os quais não devem ser administrados conjuntamente com o fluconazol devido ao potencial para gerar arritmias (Osswald e Guimarães, 2001).

Está contra-indicado em casos de hipersensibilidade ao fármaco, casos de disfunção hepática, na gravidez e amamentação (Caramona et al, 2004).

Na tentativa de encontrar compostos com melhor atividade antifúngica (nomeadamente com menores taxas de resistência) e melhores características farmacocinéticas (nomeadamente biodisponibilidade e semi-vida) relativamente ao fluconazol e ao itraconazol, encontram-se em estudo novos compostos triazólicos: voriconazol, ravuconazol e posoconazol (Osswald e Guimarães, 2001).

- Voriconazol

Esta droga mantém as propriedades gerais dos azólicos, porém bloqueia mais intensamente a síntese de ergosterol dos fungos filamentosos, para os quais chega a ser fungicida. Mostra ação *in vitro* mais intensa sobre espécies de *Aspergillus* do que o itraconazol, inclusive sobre o *A. terreus*, que comumente é resistente à anfotericina B. É fungistático para espécies de *Candida*, inclusive aquelas resistentes ao fluconazol, *Cryptococcus spp.* e *Trichosporon spp.*, agindo também contra fungos provenientes de micoses endêmicas (Aperis e Alivannis, 2011).

O Voriconazol (figura 12), um triazol de segunda geração, tem excelente atividade contra *Candida spp* e *Aspergillus*. No entanto, os dados sobre o seu uso em recém-nascidos são extremamente limitados (Watt , Manzoni . et al, 2012).

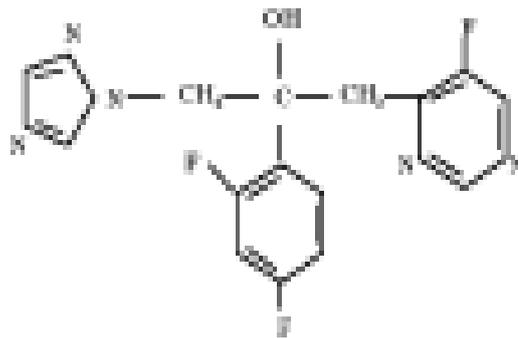


Figura 12 Estrutura química do Voriconazol
(Fonte: Catalán e Montejo, 2006).

É um potente inibidor da biossíntese do ergosterol por inibição da enzima dependente do citocromo P450 (lanosterol 14- α -desmetilase). A administração oral do voriconazol leva a uma absorção rápida e completa (96%). Apresenta um pico de concentração duas horas após administração de 400 mg do fármaco (Richardson e Warnock, 2003).

O voriconazol é eliminado através de um extenso metabolismo hepático através do sistema de enzima citocromo P450 (Arnold et al 2010).

O Voriconazol pode causar quatro reações adversas diferentes, tais como: erupções cutâneas, alterações visuais transitórias, neurotoxicidade e hepatite. A maior parte da

erupção é leve e auto-limitada, no entanto, erupções cutâneas de fotossensibilidade, bem como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram descritas (Arnold et al 2010).

- Posaconazol

O posaconazol (figura 13), é o triazol mais recentemente aprovado, com amplo espectro de atividade contra *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Zigomicetes*, dermatófitos e outros fungos. Curiosamente, posaconazol é eficaz contra *Candida spp.* (Aperis e Alivanis, 2011).

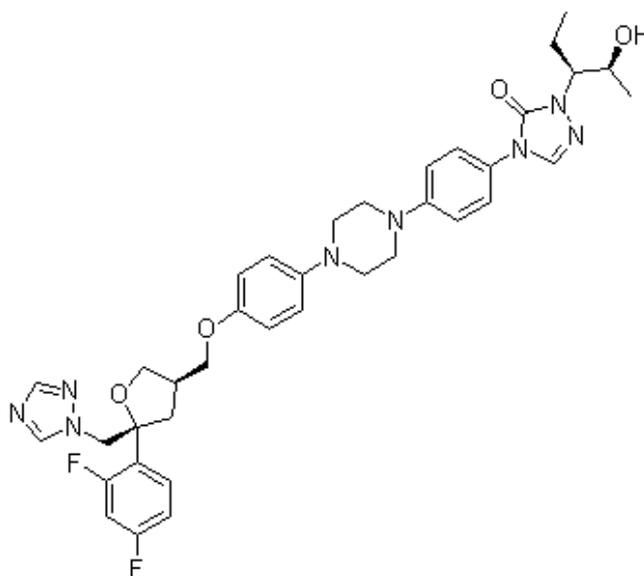


Figura 13 Estrutura química do Posaconazol

(Fonte: (Fonte: Dr. Fungus Corporation, 2003).

<http://www.doctorfungus.org/>.

A principal diferença entre posaconazol e voriconazol é que posaconazol tem atividade contra *Zigomicetes* incluindo *Mucor spp.*, *Rhizopus spp.* e *Cunninghamella spp.* e voriconazol não tem atividade contra estes fungos (Aperis e Alivanis_2011).

Posaconazol é um agente anti-fúngico oral com melhor eficácia clínica do que outros antifúngicos disponíveis. O posaconazol foi 2 a 4 vezes mais ativo do que o itraconazol contra a maioria das espécies de leveduras patogênicas. (Morris, 2009).

O posaconazol demonstrou atividade igual ou superior à de outros agentes antifúngicos contra quase todas as variedades de leveduras e bolores. É menos nefrotóxico do que os polienos e, provavelmente, menos suscetível de ser envolvido em interações fármaco-fármaco. (Morris, 2009).

A experiência com posaconazol em crianças é muito limitada, e não há dados do seu uso em crianças (Watt , Manzoni et al., 2012).

Os efeitos colaterais mais comuns relacionados com o tratamento de efeitos adversos associados com posaconazol são: náuseas, vômitos, diarreia, erupção cutânea, hipocalcemia, trombocitopenia e valores alterados das transaminases. Interações medicamentosas significativas incluem cimetidina, rifabutina e fenitoína, para os quais a utilização concomitante deve ser evitada, assim como a ciclosporina, tacrolimus, e midazolam, para o qual a redução de dosagem é recomendada (Morris, 2009).

3.3 Outros Triazóis em estudo: Novos Antifúngicos em vários estados de desenvolvimento.

Apesar dos avanços na prática médica, alguns problemas terapêuticos permanecem. Além disso, intrínseca ou adquirida a resistência antifúngica pode representar um problema sério para a terapêutica. Uma nova geração de agentes de triazóis (voriconazol, posaconazol, isavuconazole, ravuconazole e albaconazole) tornaram-se disponíveis, e são uma alternativa aos antifúngicos convencionais para a gestão séria da infecção fúngica. (Fera MT.; La Camera E.; De Sarro A. 2009.)

Atualmente, apenas dois dos triazóis (voriconazol e posaconazol) estão disponíveis para uso clínico. Mais precisamente, o voriconazol e posaconazol está indicado para o tratamento de infecções fúngicas invasivas (Fera MT.; La Camera E.; De Sarro A. 2009).

Ravuconazole, isavuconazole e albaconazole mostraram uma atividade muito potente in vitro contra espécies de *Cândida*, *Cryptococcus* e *Aspergillus*, e estão atualmente em vários estados de desenvolvimento (Fera MT.; La Camera E.; De Sarro A. 2009).

Os novos antifúngicos (isavuconazole, ravuconazole, e albaconazole) estão a ser avaliados e submetidos em fases II e III (Arnold et al 2010).

Estudos *in vitro* demonstraram que o isavuconazole tem um espectro alargado que abrange a maioria dos fungos filamentosos e leveduras tais como espécies de *Cândida* (incluindo resistentes ao fluconazol), *Aspergillus* e *zigomicetos* (Arnold et al 2010).

Um estudo de fase II foi concluído comparando a terapia com o uso de isavuconazole para o tratamento de candidíase do esófago, e um estudo de fase III avaliando a sua utilização em infeções invasivas por *Cândida* e *Aspergillus*, que se encontra ainda em curso (Arnold et al 2010).

In vitro o espectro de atividade entre o ravuconazole e isavuconazole é semelhante (De Sarro et al, 2008).

O albaconazole, triazol de largo espectro encontra-se em estudos de fase II. *In vitro*, parece ter atividade contra *Candida spp.* (Incluindo estirpes resistentes a fluconazol), *C. neoformans*, fungos filamentosos, e outras estirpes resistentes (Arnold et al 2010).

A maioria dos ensaios clínicos com albaconazole, têm como alvo, infeções fúngicas mucocutâneas (Pasqualotto AC. et al, 2010).

O ravuconazole, é o mais recente agente da família triazol, mas não está aprovado para utilização pela Food and Drug Administration (FDA), embora estudos em animais e humanos indicam que é frequentemente fungicida e tem uma farmacocinética favorável (Watt, Manzoni et al., 2012).

3.4 Alilaminas

As alilaminas, tais como a terbinafina e a naftifina, têm sido desenvolvidas como uma nova classe de inibidores biossintéticos do ergosterol os quais são química e funcionalmente distintos das restantes classes de agentes antifúngicos inibidores do ergosterol (Ghannoum e Rice, 1999). O seu mecanismo de ação tem por base a inibição da enzima esqualeno epoxidase, enzima crucial na formação do ergosterol, levando a uma

deficiência em ergosterol e consequente acumulação de esqualeno, o que provoca uma ruptura da membrana e morte da célula (Brooks et al, 2005; Richardson e Warnock, 2003).

Apesar dos fracassos clínicos observados em pacientes tratados com a terbinafina, ainda não foram registados casos de resistência às alilaminas por fungos. Contudo, com o aumento do uso destes agentes, resistências a estes antifúngicos são esperados, uma vez que foi detetado resistência de *C. glabrata* ao fluconazol e expressão de resistência de cruzamento à terbinafina (Vanden Bossche et al., 1992).

- Terbinafina

A terbinafina (figura 14) é efetiva contra dermatófitos, *C. albicans*, *Aspergillus spp.*, *P. marneffei* (Katzung, 2001).

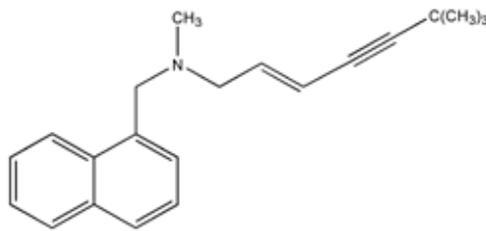


Figura 14 Estrutura química do Terbinafina

(Fonte: Dr. Fungus Corporation, 2003).

<http://www.doctorfungus.org/>.

Pode ser utilizada por via tópica ou por via oral, sendo bem absorvida por esta via. A administração tópica é efetiva contra candidoses e dermatofitoses cutâneas, enquanto que a administração oral de terbinafina pode ser usada para o tratamento de dermatofitoses da pele e unhas ou quando o tratamento tópico não é efetivo (Richardson e Warnock, 2003).

Quando administrada por via tópica, é absorvida em menos de 5% da quantidade administrada e após administração oral é absorvida em mais de 70%. Apresenta um pico de concentração máximo duas horas após administração de 250 mg de fármaco. A sua

semi-vida plasmática, após administração prolongada é de 22 dias (Osswald e Guimarães, 2001).

A sua metabolização processa-se a nível hepático e os metabolitos inativos são excretados na urina. O fármaco possui um período de eliminação de 17 horas (Richardson e Warnock, 2003).

Apresenta-se sob a forma de Daskil[®] (comprimidos de 250 mg); Lamisil[®] (comprimidos de 250 mg, gel a 1%, creme e spray). Também existe sob a forma de medicamento genérico Terbinafina [MG] em comprimidos de 250 mg (Caramona et al, 2004).

A dose oral recomendada é de 250 mg por dia. A duração do tratamento irá depender do local e da extensão da infeção (Richardson e Warnock, 2003).

A terbinafina é geralmente bem tolerada. Os efeitos laterais mais comuns são alterações gastrointestinais tais como, diarreia, dispepsia e dor abdominal, perda do paladar, cefaleias e reações cutâneas (Brooks et al, 2005).

Existem interações farmacológicas conhecidas envolvendo a terbinafina, entre elas a administração de rifampicina que acelera a sua metabolização, enquanto que o contrário acontece com a cimetidina e a terfenadina (Osswald e Guimarães, 2001).

Está contra-indicado na gravidez e amamentação, em casos de insuficiência hepática e renal. Não é recomendada a administração a crianças, excepto contra *T. tonsurans* (Caramona et al, 2004; Kelly, 2012).

- Naftitina

Esta alanina é de administração tópica, indicada para infeções cutâneas. A dosagem e duração do tratamento varia de acordo com extensão da infeção (Richardson e Warnock, 2003).

3.5 Inibidores da Síntese da Parede Celular

A classe recente das equinocandinas (caspofungina, micafungina e anidulafungina) tornaram-se disponíveis, e são uma alternativa aos antifúngicos convencionais para a gestão séria da infecção fúngica. (Fera MT.; La Camera E.; De Sarro A. 2009.)

Na atualidade, encontram-se em fase de investigação os inibidores da síntese da parede celular, como a nicomicina, que inibe a síntese de quitina e os derivados da equinocandina inibidores da síntese do β -glicano (Brody et al., 1994; Brooks e tal., 2005; Drobnic, 2003; Mims et al, 1999).

Os derivados da equinocandina, tal como a caspofungina (figura 15), apresentam um mecanismo de ação diferente dos restantes fármacos antifúngicos: a inibição da síntese do 1,3- β -d-glucano, componente essencial da parede celular de algumas leveduras e fungos filamentosos (Catalán e Montejo, 2006). Estes compostos parecem ter uma atividade importante sobre várias espécies de *Candida* (Osswald e Guimarães, 2001).

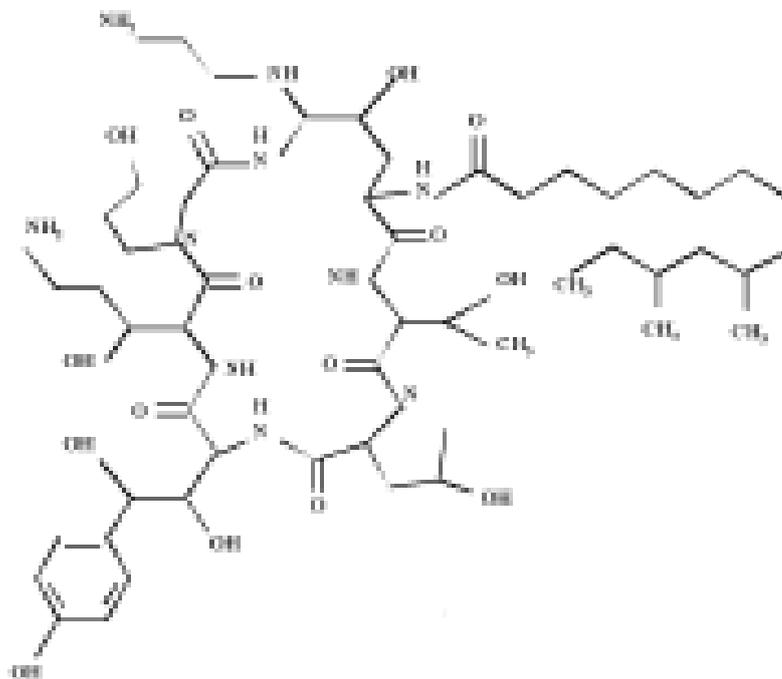


Figura 15 Estrutura química da Caspofungina

(Fonte: Catalán e Montejo, 2006).

A caspofungina é um derivado semi-sintético da pneumocandina Bo, um lipopéptido hidrossolúvel produto da fermentação derivado do fungo *Glarea lozoyensis* (Letscher-Bru e Herbrecht, 2003; Richardson e Warnock, 2003).

Este fármaco é a primeira equinocandina licenciada para o tratamento de micoses invasivas, incluindo candidoses. A única forma farmacêutica viável é a intravenosa. (Fluckiger e tal, 2006).

A inibição que produz, da síntese do B-(1,3)-D-glucano origina um duplo efeito, fungistático e fungicida. O efeito fungistático resulta do bloqueio da síntese da parede celular, reduzindo o crescimento do fungo. O efeito fungicida resulta na mudança integral na parede celular, perdendo a sua resistência mecânica, ficando impedido de resistir à pressão osmótica, provocando a morte celular do fungo. Este mecanismo de ação difere das outras classes de antifúngicos, que atuam na membrana celular (polienos, azóis, alilaminas) ou, inibidores do ADN e da síntese de proteínas (5-fluorocitosina) (Letscher-Bru e Herbrecht, 2003).

A caspofungina tem ação contra *candida spp.*, incluindo espécies resistentes (*C. Frusei*), ou com menos susceptibilidades (*C. dubliniensis* e *C. glabrata*) aos azóis, ou a resistentes à anfotericina B (Letscher-Bru e Herbrecht, 2003).

Este fármaco é metabolizado pelo fígado e é degradado lentamente, não inibindo as isoenzimas do citocromo P450. Os seus metabolitos inativos são excretados pela biliar (35%) e pela urina (40%). O seu tempo de semi-vida é de cerca de 9 a 11 horas e a sua eliminação total de 40 a 50 horas (Fluckiger e tal, 2006; Letscher-Bru e Herbrecht, 2003; Richardson e Warnock, 2003).

A caspofungina é aprovada para o tratamento de candidoses invasivas, tendo grande efetividade no tratamento de candidoses na orofaringe em indivíduos com SIDA (Fluckiger e tal, 2006; Richardson e Warnock, 2003). No tratamento é recomendada a administração de 70 mg do fármaco no primeiro dia de tratamento e, seguindo de 50 mg por dia. A infusão deve durar cerca de uma hora. Em pacientes com insuficiência hepática a dosagem deve de ser ajustada para 35 mg (Richardson e Warnock, 2003).

Inovações no Tratamento de Micoses

A co-administração da caspofungina com ciclosporina resulta da elevação das transaminases, esta administração conjunta não é recomendada (Letscher-Bru e Herbrecht, 2003; Richardson e Warnock, 2003).

As equinocandinas, (caspofungina, micafungina (figura 16) e anidulafungina), são lipopeptídeos que inibem o crescimento de fungos através da ligação aos β - (1,3)-glucano d-sintase. Esta enzima é responsável pela formação da parede celular de peptidoglicano, e é essencial para os fungos, tais como *Candida spp.* No entanto, as equinocandinas têm demonstrado eficácia clínica em pacientes com candidíase invasiva e em outras formas de micoses sistêmicas (Cortés e Russi, 2011).

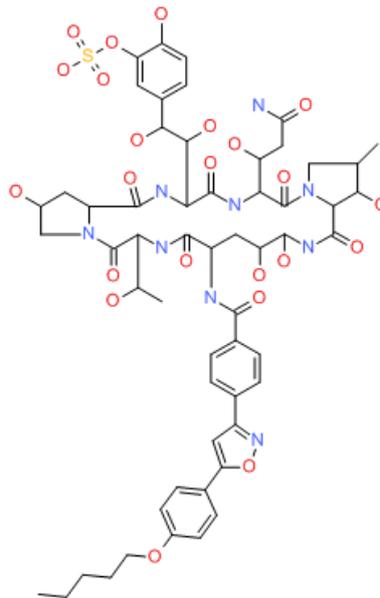


Figura 16 Estrutura química da micafungina

(Fonte: LiverTox, 2011)

<http://livertox.nih.gov/Echinocandins>.

A caspofungina, micafungina e anidulafungina, são semelhantes em relação ao seu espectro de atividade. (Fera MT.; La Camera E.; De Sarro A. 2009.)

As equinocandinas estão ativas apenas contra *Candida* e *Aspergillus spp.*, mas não contra *Fusarium*, *Scedosporium* e *Zigomicetes* (Aperis e Alivanis, 2011).

A anidulafungina (figura 17), é o único que não possui nenhuma interação medicamentosa clinicamente relevante e não necessita de ajuste de dose na insuficiência renal ou hepática. Possui atividade fungicida contra *Candida spp.* e atividade fungistática contra *Aspergillus spp.* (George e Reboli, 2012).

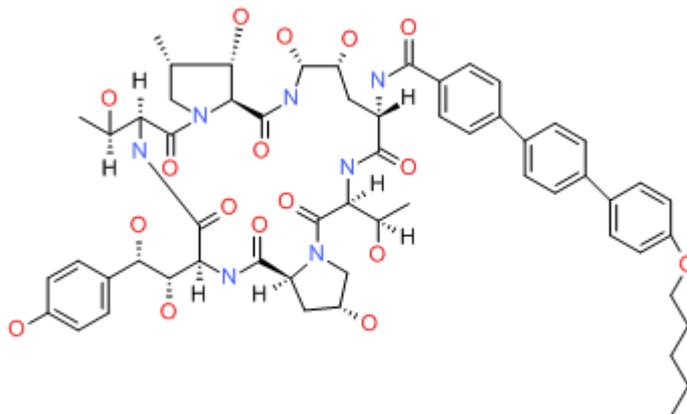


Figura 17 Estrutura química da Anidulafungina

(Fonte: LiverTox, 2011)

<http://livertox.nih.gov/Echinocandins>.

Durante a última década, vários novos antifúngicos foram introduzidos na terapia de rotina: a nova classe de equinocandinas. A Caspofungina foi aprovada para uso nos Estados Unidos em 2001, a micafungina em 2005 e anidulafungina em 2006. Estão as três atualmente disponíveis e representadas pelo nome comercial de Cancidas®, Mycamine® e Eraxis® respectivamente (Glockner, 2011). Estas drogas inovadoras, mostraram elevada eficácia e segurança favorável em vários ensaios clínicos. Consequentemente, eles foram integrados nas recentes diretrizes terapêuticas, muitas vezes substituindo antigos medicamentos padronizados como primeira linha de opções (Glockner, 2011).

3.6 Antimetabolitos

A flucitosina ou 5-fluorocitosina é um antifúngico pertencente à classe dos antimetabolitos (Richardson e Warnock, 2003).

- Flucitosina

A Flucitosina (figura 18) foi descoberta em 1957 durante uma investigação de novos agentes antineoplásicos. A flucitosina pertence ao grupo das pirimidinas e é um derivado fluorado da citosina. trata-se de um antifúngico oral primariamente utilizado em associação com a anfotericina B no tratamento de candidiases e criptococoses (Brooks et al, 2005).

Atua de modo sinérgico com a anfotericina B e os estudos clínicos realizados sugerem um efeito benéfico dessa combinação. Também se constatou que essa associação retarda ou limita o aparecimento de mutantes resistentes à flucitosina (Brooks et al, 2005).

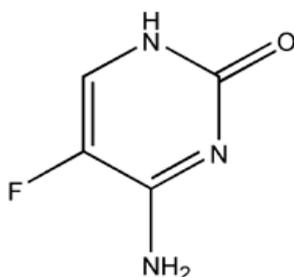


Figura 18 Estrutura química da Flucitosina

(Fonte: Dr. Fungus Corporation, 2003).

<http://www.doctorfungus.org/>.

A flucitosina é transportada ativamente nas células fúngicas pela citosina-permease da membrana. Uma vez dentro da célula fúngica, o fármaco é convertido pela enzima citosina-desaminase em 5-fluorouracilo (5-FU) e depois incorporado no monofosfato de ácido 5-fluorodesoxiuridílico, que interfere na atividade da timidilato sintetase e na síntese de ADN (Katzung, 2001).

As resistências, quer primárias, quer adquiridas durante a terapêutica, são relativamente frequentes, o que constitui uma importante limitação ao uso do fármaco (Osswald e Guimarães, 2001). As resistências a este antifúngico podem ser devidas a uma perda da atividade da citosina-desaminase ou da uracil fosforibosil transferase (UPRTase) que leva a um bloqueio na formação de ácido 5-fluorouridílico (FUMP) e também adquirem

resistência por perda ou mutações dos genes que codificam para as enzimas (Ghannoum e Rice, 1999). A resistência adquirida a *C. albicans* usualmente resulta num defeito na uracilfosforibosil transferase (UMP- pirofosforilase), uma enzima envolvida na síntese de uridina 5'-monofosfato (UMP) e desoxiuridina monofosfato (dUMP). (Vanden Bossche, 1997).

Estudos demonstraram que a combinação de flucitosina e anfotericina B resulta numa significativa redução do aparecimento de isolados resistentes (Vanden Bossche, 1997).

Este fármaco apresenta um limitado espectro de ação incluindo *C. albicans* e *Aspergillus spp.* (Richardson e Warnock, 2003).

A flucitosina tem uma boa absorção oral. A semi-vida plasmática é de 3 a 6 horas e o pico de concentração máximo aparece uma a duas horas após a administração. É excretada por filtração glomerular, sendo pouco metabolizada (Osswald e Guimarães, 2001). A sua disfunção tecidual e para o SNC é bastante boa (Brooks et al, 2005).

A dose recomendada por via oral para um adulto normal é de 50 a 150 mg por quilograma por dia, divididos em quatro administrações (Richardson e Warnock, 2003).

Os efeitos adversos deste fármaco resultam do metabolismo do componente antineoplásico tóxico fluoracil. A toxicidade da medula óssea, com anemia, leucopenia e trombocitopenia são os efeitos mais comuns. Também podem ocorrer náuseas, vômitos, diarreia e rash cutâneo (Richardson e Warnock, 2003).

3.7 Outros Agentes Antifúngicos

- Griseofulvina

A Griseofulvina (figura 19) é um fármaco de origem natural, produzido por fungos do género *Penicillium*. É utilizada no tratamento de dermatofitoses e infecções por *C. albicans* (Osswald e Guimarães, 2001).

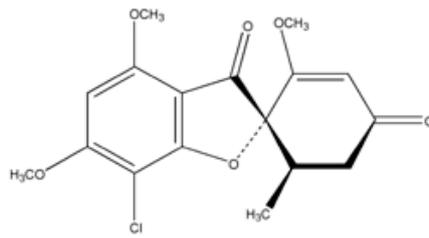


Figura 19 Estrutura química da Griseofulvina

(Fonte: Dr. Fungus Corporation, 2003).

<http://www.doctorfungus.org/>.

O seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da divisão celular dos fungos suscetíveis, por interferência com ação dos microtúbulos no fuso mitótico. Também atua como um inibidor da síntese do ácido nucleico (Brooks et al, 2005).

É utilizada por via oral, reservando-se o seu uso para casos em que a terapêutica tópica se revela insuficiente (Brooks et al., 2005; Mims et al, 1999).

O fármaco é absorvido irregularmente por via oral, sendo melhor absorvida se administrada com uma refeição rica em gorduras ou leite. Tem uma semi-vida plasmática de cerca de um dia e é metabolizada no fígado, formando-se a 6-desmetilgriseofulvina, a qual é excretada na urina (Osswald e Guimarães, 2001).

Existe sob a forma das seguintes especialidades farmacêuticas: Grisovin[®] (comprimidos de 500 mg) e Grisomicon[®] (comprimidos de 500 mg) (Caramona et al., 2004).

A dose recomendada num adulto é de 500 a 1000mg por dia (em toma única ou dividida em várias doses). Nas crianças é recomendada a administração de 10 mg por quilograma de peso corporal por dia (Richardson e Warnock, 2003).

Os efeitos adversos da griseofulvina incluem cefaleia, confusão mental, náuseas, vômitos, diarreia, leucopenia, urticária e hepatotoxicidade (Caramona et al., 2004).

- Ciclopirox

O Ciclopirox (figura 20), é uma piridona sintética, usada no tratamento de dermatofitoses e candidíases. Existe sob a forma de Mycoster[®] (creme, solução cutânea a 1% ou verniz a 8%) (Caramona et al., 2004).

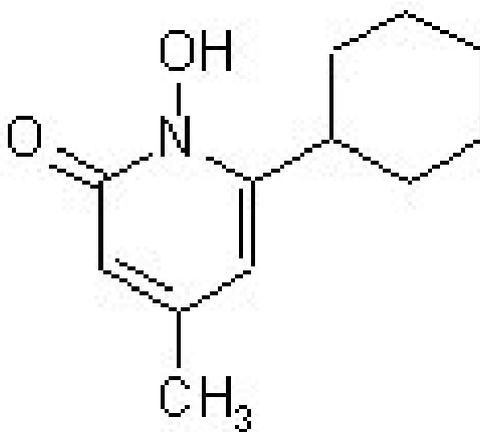


Figura 20 Estrutura química do ciclopirox
(Fonte: Duriez et al, 2006).

É recomendado, para o tratamento de micoses, duas aplicações diárias durante vinte e um dias (Richardson e Warnock, 2003).

As micoses superficiais, de menor gravidade, podem exigir tratamento prolongado, sendo por isso geralmente tratadas por via oral (Richardson e Warnock, 2003).

CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

As infecções fúngicas sistêmicas têm aumentado de forma alarmante durante as últimas décadas, sendo um dos problemas mais graves a nível hospitalar.

Uma vez que a distribuição geográfica das micoses é mundial, e atingem pessoas de qualquer idade, é de extrema importância a qualidade das informações em termos de diagnóstico, prognóstico e tratamento das micoses.

Considerando-se o aumento de infecções fúngicas e o aumento da mortalidade populacional, intensificou a busca de antifúngicos de amplo-espectro e fungicidas, causadores de poucos efeitos adversos.

Concluimos que com o desenvolvimento de antifúngicos azólicos, uma nova geração de agentes triazólicos e a classe recente das equinocandinas desempenharam um papel significativo oferecendo um tratamento mais seguro e eficaz contra as micoses.

Concluimos que foi alcançado nos últimos anos, um progresso no tratamento de micoses através da inovação e desenvolvimento de novos medicamentos. O desenvolvimento microbiológico e clínico com triazóis como o voriconazol, posaconazol, ravuconazole, isavuconazole e albaconazole, com um perfil favorável a nível de farmacocinética e baixa toxicidade e com uma elevada atividade contra novos agentes patogénicos resistentes.

No entanto, apenas voriconazol e posaconazol respetivamente, foram adequadamente investigados em estudos de Fase III e aprovados pelas agências reguladoras no tratamento e profilaxia de infecções fúngicas invasivas. (Watt , Manzoni . et al, 2012).

Desta forma conclui-se com a revisão da literatura que o uso destas drogas terapêuticas pode ser crucial para a gestão adequada das graves infecções fúngicas.

Pelo contrário, ravuconazole, isavuconazole albaconazole não foram investigados em ensaios clínicos adequados e, na ausência de dados, as possibilidades reais desses agentes como competidores para o tratamento e prevenção de micoses invasivas no cenário clínico ainda são desconhecidos.

Inovações no Tratamento de Micoses

Relacionado a esta classe, a investigação futura é necessária, a fim de avaliar uma melhor dosagem, segurança e eficácia clínica, na tentativa de melhorar os resultados dos pacientes.

Melhorias no diagnóstico de tais infecções, que propiciem maior rapidez no início da terapia e a escolha apropriada do antifúngico; além de profilaxia eficaz e desenvolvimento de medicamentos que aumentem a capacidade de resposta dos indivíduos imunocomprometidos também são necessários, ter em conta parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos de diferentes agentes antifúngicos, com a finalidade de garantir, em cada caso, que a opção terapêutica selecionada é a mais eficaz, segura e eficiente.

Apenas, desta forma, poderá ser possível resolver definitivamente e com eficácia, este problema de saúde pública, de forma a erradicar a persistência da endemia.

Referências Bibliográficas

- Aperis G, Alivannis P. (2011). *Posaconazole: a new antifungal weapon*. 6(3):204-19
- Arnold TM, Dotson E, Sarosi GA, Hage CA.(2010). *Traditional and emerging antifungal therapies*. 7(3):222-8.
- Bergold, A.M.; Georgiadis, S. (2004). *New Antifungic drugs*. Visão Acadêmica. Curitiba. ISSN : 1518-5192.
- Boiron, P.; Agis, F.; Nguyen, V.H. (1983). *Study of Yeast Flora of Medical Interest on the Beach of saint Anne in Guadalupe*. Bolletin de la Society de Patologie Exotique et des Filiales.
- Brasil, K.W. ; Pinheiro, R.L.; Pimentel, I.C. (2003). *Diagnóstico laboratorial de micoses superficiais e cutâneas: comparação dos métodos do Hidróxido de potássio e do calco flúor white*. Anais Brasileiros de Dermatologia.
- Brody, T.M.; Lanner, J.; Minneman, K.P. (1994). *Human Pharmacology: Molecular to Clinical*. Philadelphia, Pa.: Elsvier Mosby.
- Brooks, G.F.; Butel, J. S.; Morse, S.A. (2005). *Microbiologia Médica*. (22^a Edição) McGraw-Hill.
- Caramona, M.; Esteves, A.P.; Filipe, H.; Gonçalves, J.; Macedo, T.; Mendonça, J.; Osswald, W.; Pinheiro, R.L.; Rodrigues, A.; Sampaio, C.; Teixeira, A.A. (2004). *Prontuário Terapêutico*. Infarmed.
- Carrillo, A.J.; Guarro, J. (2001). *In vitro activities of tour novel triazoles against Scedosporium pp*. Antimicrob. Agents Chemotherapy.
- Catalán, M.; Montejo, J.C. (2006). *Antifúngicos Sistémicos. Farmacodinamia y Farmacocinética*. Revista IberoAmericana. Madrid. 39-49.
- Colombo, A.L.; Guimarães, T. (2003). *Epidemiology of hematogenous infections due to Candida spp*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 36(5), pp 599-607.
- Comissão de Antibióticos do Hospital Universitário de Coimbra (HUC). (2003). [Em Linha]. Disponível em <http://www.huc.min-saude.pt>. [Consultado em 16/06/2012].

Cortés L JA, Russi N JA. (2011). *Echinocandins*. 28(6):529-36.

De Sarro A, La Camera E, Fera MT. (2008). *New and investigational triazole agents for the treatment of invasive fungal infections*. J Chemother;20:661–671

Dr. Fungus Corporation (2003). [Em Linha]. Disponível em <http://www.doctorfungus.org/>. Consultado em [18/06/2012].

Drobnic, L. (2003) *Manual de Terapêutica Antimicrobiana*- Hospital del Mar 3ª Edição Instituto Municipal de Assistência Sanitária (IMAS). Barcelona.

Drobnic, L. (2003). *Diagnóstico y Tratamiento de las infecciones en Atención Primaria* (3ª Edição). Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària.

Duriez, T. ; Dujardin, L. ; Afchain, D. (2006). Laboratório da Faculdade de Farmácia de Lille.[EmLinha].Disponível em:<http://www.arachosia.univlille2.fr/labos/parasito/Internat/medicam>. Consultado em [6/01/2012].

Eggimann, P.; Garbino, J.; Pittet, D. (2003). *Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients*. THE LANCET Infectious Diseases, 3 (11), pp 685-702.

Fera MT.; La Camera E.; De Sarro A. (2009). *New triazoles and echinocandins: mode of action, in vitro activity and mechanisms of resistance*; 981-98.

Ferreira, W.F.C.; Sousa, J.C.F. (2002). *Microbiologia* (Vol.II). Lidel – Edições Técnicas, Lda. Portugal.

Fryberg, M. (1974). *Sterol biosynthesis in antibiotic-resistance yeast: nystatin*. Arch. Biochem. Biophys.

Forbes, B. A.; Sahm, D. F. ; Weissfeld, A. S. (2002). *Diagnostic Microbiology*. (11ª Edição). USA. Mosby.

Fluckiger, U.; Marchetti, O.; Bille, J.; Eggimann, P.; Zimmerli, S.; Imhof, A.; Garbino, J.; Ruef, C.; Pittet, D.; Tauber, M.; Glauser, M.; Calandra, T. (2006). Treatment options of invasive fungal infections in adults. *SWISS MED WKLY*, 136,pp. 447-463.

George J, Reboli AC. (2012). *Anidulafungin: when and how? The clinician's view*. 55(1):36-44

Ghannoum, M.; Rice, L.B. (1999). *Antifungal Agents: Mode of Action, Mechanisms of Resistance, and Correlation of These Mechanisms With Bacterial Resistance*. Clin. Microbiol.

Glockner A. (2011). *Innovative antifungals for treatment of invasive fungal infections*. 52(9):1118-24, 1126.

Hazen, K., Howell, S. (2004). Mycology and Antifungal Susceptibility Testing *In: Insensberg, H. (Ed) Clinical Microbiology Producers Handbook – volume 3*, ASM press.

Instituto Químico Biológico. (2012). [Em Linha]. Disponível em: <http://www.iqb.es/>. Consultado em [10/01/2012].

Katzung, B.G., MD. (2001). *Basic & Clinical Pharmacology International Edition*. 8ª Edição. São Francisco. Mc Graw-Hill.

Kelly BP. (2012). *Superficial fungal infections*. *Pediatr Rev*. 33(4):e22-37.

Kontoyiannis, D.P.; Lewis, R.E. (2002). *Antifungal Drug Resistance of Pathogenic Fungi*.

Lass-Flörl C. (2011). *Triazole antifungal agents in invasive fungal infections: a comparative review*. 24;71(18):2405-19

Letscher-Bru, V.; Herbrecht, R. (2003). Caspofungin: the first representative of a new antifungal class. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51 (1), pp. 513-521.

LiverTox, (2011). [Em Linha]. Disponível em: <http://livertox.nih.gov/Echinocandins>. Consultado em [12/08/2012].

Lopes, M.S. (2002). *Índice Nacional Terapêutico*. Lisboa. Tupam Editores.

Marr, K.A.; White, T.C.; Van Buri, J.A.; Bowden, R.A.(1997). *Development of fluconazole resistance in Candida albicans causing disseminated infection in a patient undergoing marrow transplantation*.

Martins, J.E.C.; Melo, N.T.; Heins-Vaccari, E.M. (2005). *Atlas de micologia médica*. (1ª Edição). São Paulo. Manole.

Mims, C.; Playfair, J.; Wakelin, D.; Williams, R.; Roitt, I.(1999). *Microbiologia Médica*. São Paulo. Editora Manole, Ltda. (2ªEdição).

Minami, P.S. (2003). *Micologia – Métodos Laboratoriais de Diagnóstico das Micoses* (1ª Edição). São Paulo. Manole.

Miranda, T. L. (1997). *Boletín Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile*; 26:165-168.

Mold & Bacteria Consulting Laboratories Inc. Mississauga. Canada. Murray, P.; Rosenthal, K.; Kobayashi, G.; Pfaller, M. (2004).*Microbiologia Médica*. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan S.A. (4ªEdição).

Morris MI. (2009). *Posaconazole: a new oral antifungal agent with an expanded spectrum of activity*. 66(3):225-36.

Osswald, W.; Guimarães, S. (2001). *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas*. (4ªEdição). Porto Editora.

Pasqualotto AC, Thiele KO, Goldani LZ. (2010). *Novel triazole antifungal drugs: focus on isavuconazole, ravuconazole and albaconazole*. 11(2):165-74

Pemán J, Salavert M. (2012). *General epidemiology of invasive fungal disease*. 30(2):90-8.

Prescott, L.M.; Harley, J.P.; Klein, D.A. (2002). *Microbiology*. Nova York. Mc Graw Hill.(5ª edição).

Richardson, M.D.; Warnock, D.W. (2003). *Fungal Infection Diagnosis and Management*. BlackWellPublishing.

Sanglard, D.; Ischer, F.M Monod, M.; Bille, J. (1997). *Cloning of Candida albicans genes conferring resistance to azole antifungal agents : characterization of CDR2, a new multidrug ABC transporter gene*. Microbiology.

Sanglard, D.; Ischer, F.; Koymans, L.; Bille, J. (1998). *Amino acid substitutions in the cytochrome P450 lanosterol 14 alpha-demethylase (CYP51A1) from azole-resistance Candida albicans clinical isolates contribute to resistance to azole antifungal agents*.

Sanglard, D.; Ischer, F.; Koymans, L.; Bille, J. (2003). *Resistance and Tolerance Mechanisms to Antifungal Drugs in Fungal Pathogens*. Institute of Microbiology, University Hospital Lausanne.

Sidrin, J.J.C.; Moreira, J.L.B. (1999). *Fundamentos Clínicos e Laboratoriais da Micologia Médica*. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan.

Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, Hoffman JA, Groll AH, Bin-Hussain I, Palazzi DL, Castagnola E, Halasa N, Velegraki A, Dvorak CC, Charkabarti A, Sung L, Danziger-Isakov L, Lachenauer C, Arrieta A, Knapp K, Abzug MJ, Ziebold C, Lehrnbecher T, Klingspor L, Warris A, Leckerman K, Martling T, Walsh TJ, Benjamin DK Jr, Zaoutis TE; and the International Pediatric Fungal Network. (2012). *Results from a Prospective, International, Epidemiologic Study of Invasive Candidiasis in Children and Neonates*. *Pediatr Infect Dis J*.

Vanden Bossche, H. (1997). *Mechanisms of Antifungal Resistance*. Anti-infectives Research Departments. Janssen Research Foundation Belgium.

Warnock, D.W.; Arthington-Skaggs, B.A.; LI, R.K. (1999). *Antifungal drug susceptibility testing and resistance in Aspergillus drug resistance*.

Wasan, K.M.; Lopez-Berestein, G.; Ng Aw. (2003). *Development of liposomal polyene antibiotics: an historical perspective*. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences*.

Watt K, Manzoni P, Cohen-Wolkowicz M, Rizzollo S, Boano E, Jacqz-Aigrain E, Benjamin DK. (2012). *Triazole use in the nursery: fluconazole, voriconazole, posaconazole, and ravuconazole*. *Curr Drug Metab*.