



Mecanismos de Ação de Antifúngicos

Prof. Dr. Luiz Fernando Ferraz da Silva

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Departamento de Patologia
Faculdade de Odontologia de Bauru – Curso de Medicina



burns@usp.br

Como controlar os Fungos?

- Agentes Químicos:
 - Fenóis, Álcoois, Sais de metais pesados, Halogênios, Oxidantes, Redutores, Detergentes
- Agentes Físicos
 - Controle dos fatores ambientais que atuam no crescimento fúngico:
 - Umidade
 - Temperatura
 - pH
 - Radiação

Como controlar os Fungos?

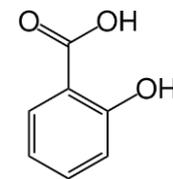
- 1as. Drogas:

- 1890 - Violeta Genciana

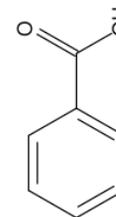
- 1940

- Iodo (Esporotricose)

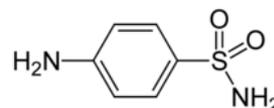
- Ác. Salicílico (Micoses cutâneas)



- Ác. Benzóico (Micoses cutâneas)



- Sulfas (Micoses sistêmicas)



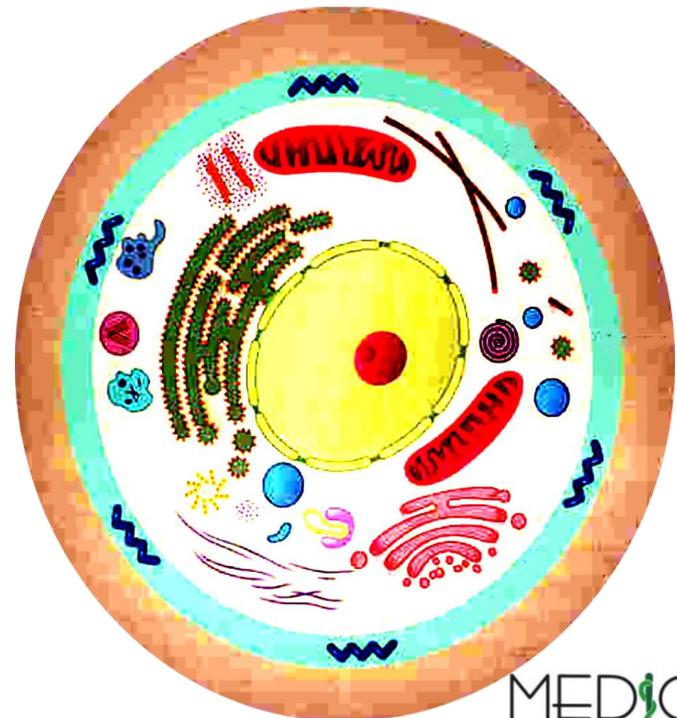
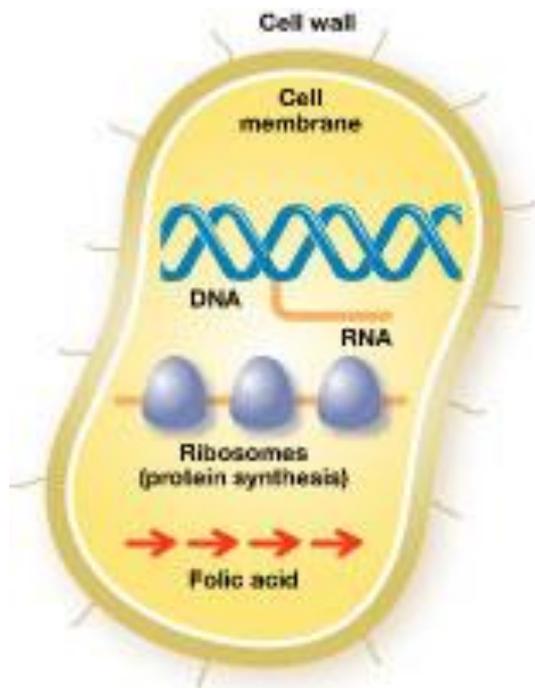
Antifúngicos

- 1957 – Anfotericina B
- 1958 – Griseofulvina
- 1963 – Flucitosina
- 1967 – Miconazol
- 1976 – Cetoconazol
- 1980 – Itraconazol
- 1996 – Voriconazol
- 1997 - Caspofungina
- 2000 - Micafungina

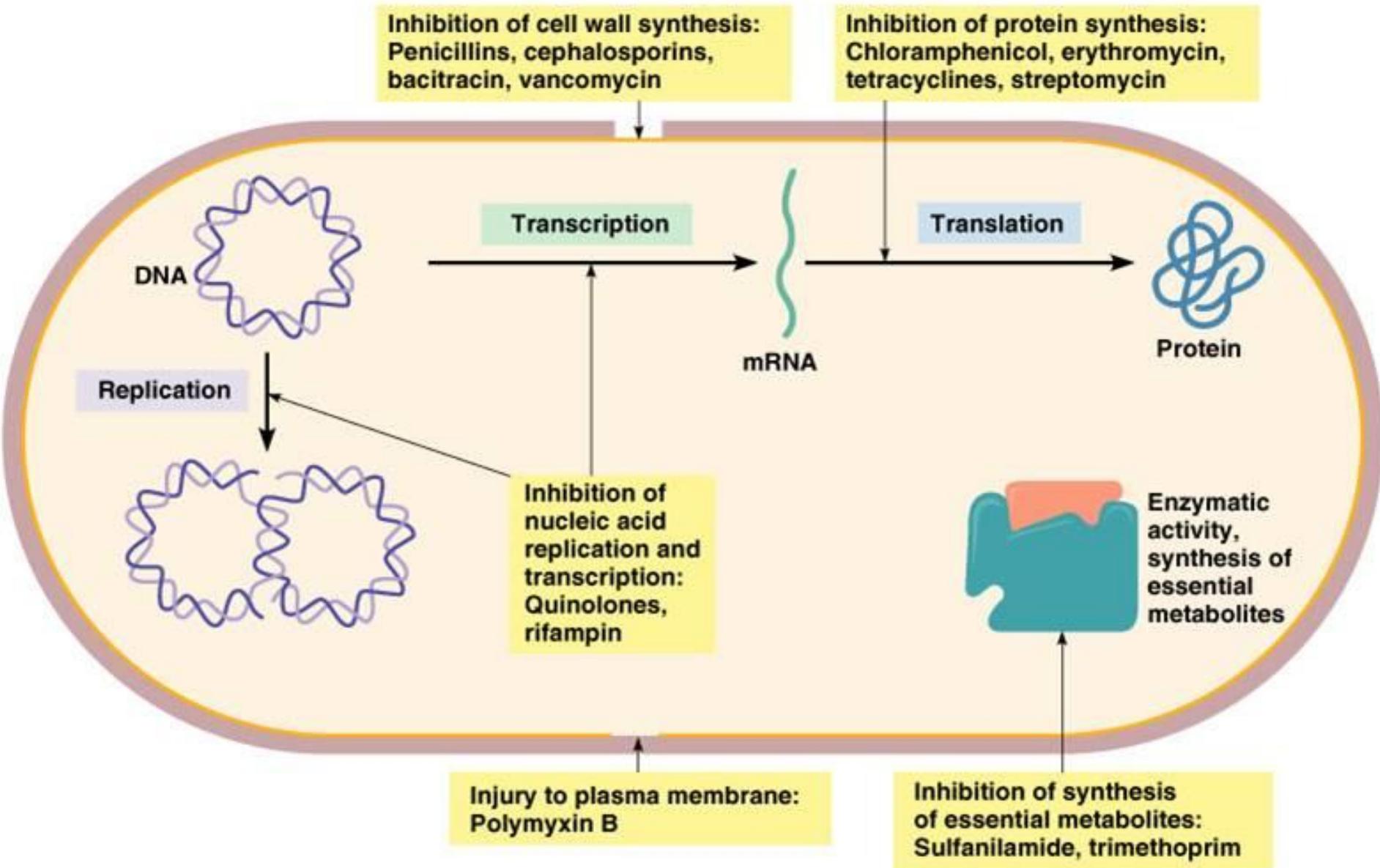
} Azóis

Antifúngicos

- Desafio:
 - Células dos fungos são muito parecidas com as humanas
 - Quando comparadas a bactérias
 - Isso implica em mais efeitos sobre a célula do hospedeiro!

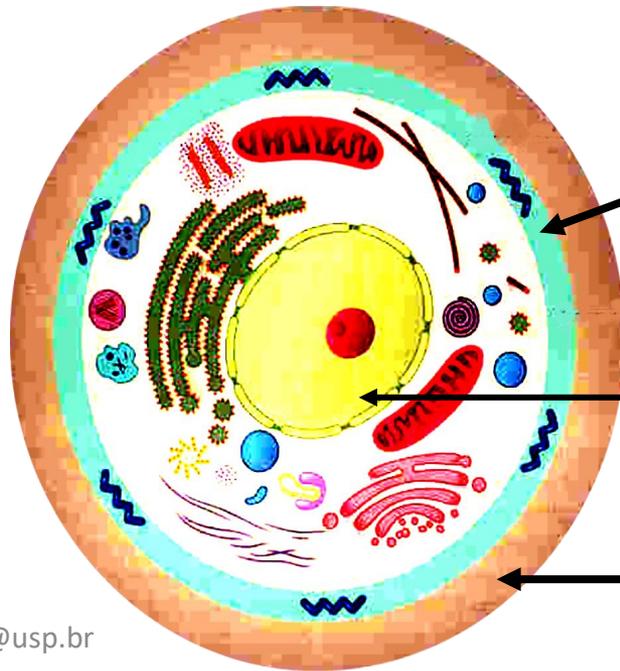


Recordando Antibiótico!



Antifúngicos

- Regras de ouro dos antifúngicos:
 - Agente deve combater o fungo não o paciente.
 - Busca de estruturas celulares alvo: presentes nos fungos mas ausentes nas nossas células.

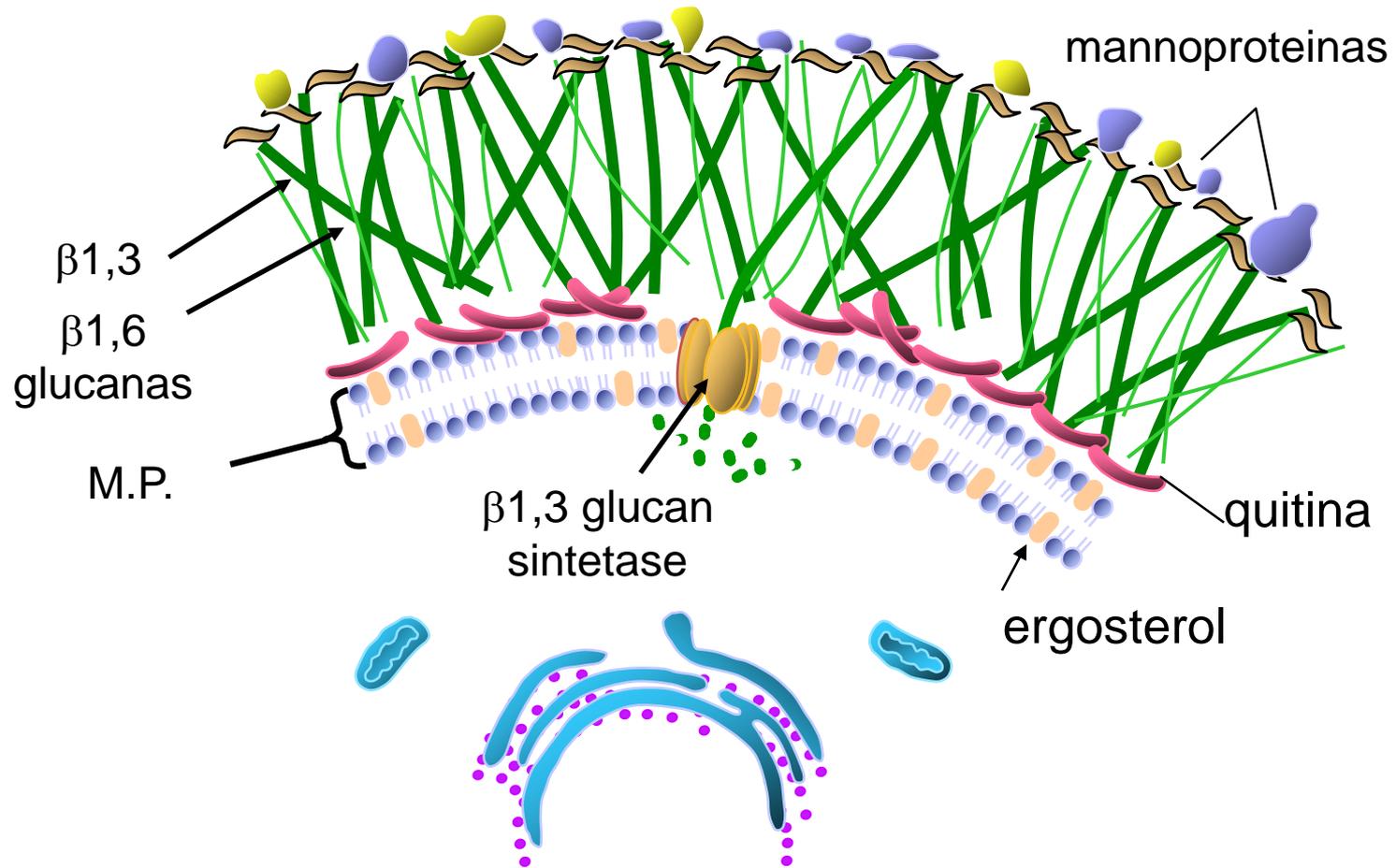


Membrana celular:
contém ergosterol ao invés de
colesterol

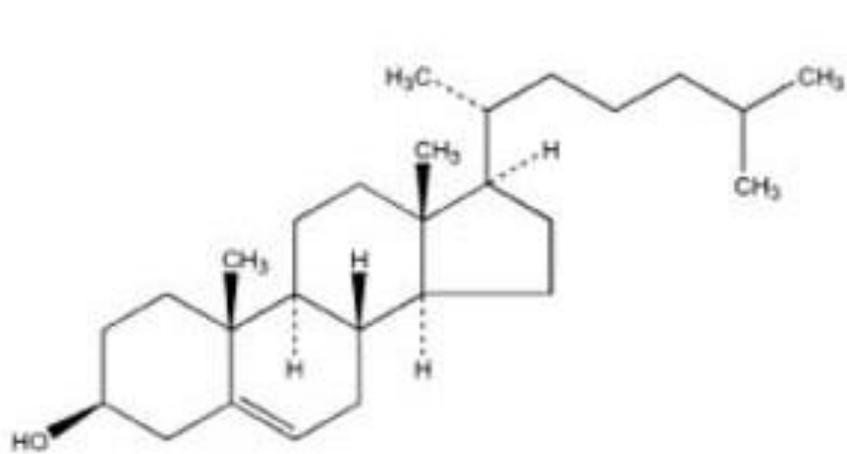
Algumas drogas podem ser
específicas em interromper o
metabolismo DNA fúngico

Parede Celular

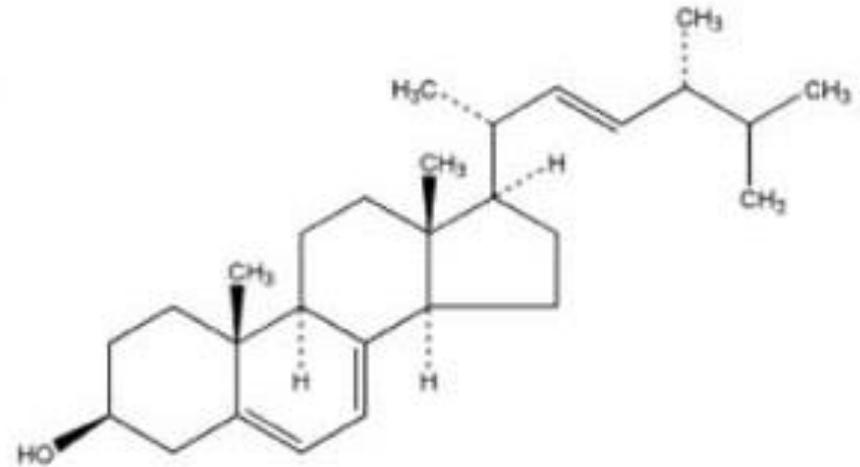
Estrutura da Parede Celular Fúngica



Estrutura da Membrana Celular Fúngica



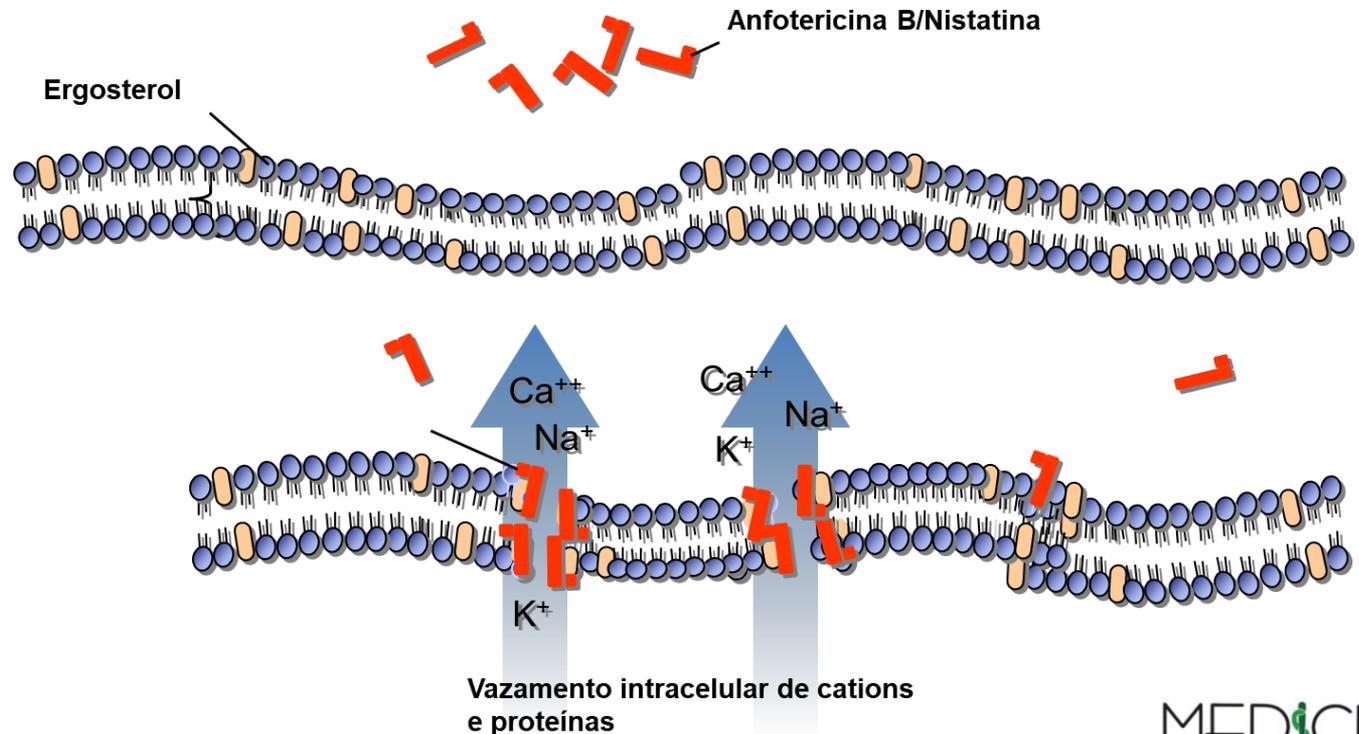
Cholesterol



Ergosterol

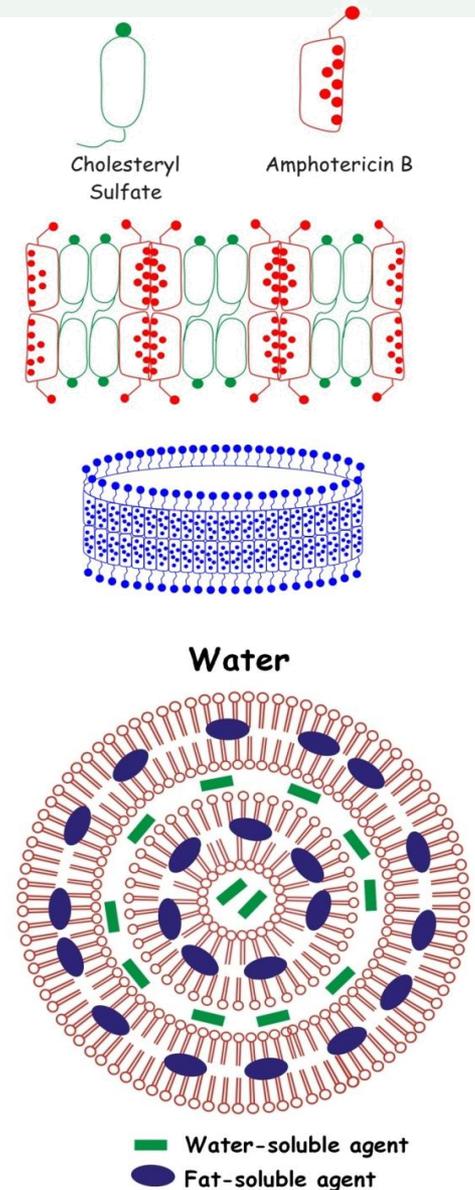
Antifúngicos – Polienos

- Ligam ao ergosterol → abertura de canais → vazamento de íons.
 - Anfotericina B
 - Nistatina



Antifúngicos – Polienos – Anfotericina B

- Aspectos Gerais
 - Metabólito do Streptomices
 - Micoses Sistêmicas
- Resistência
 - Candida sp e Aspergillus sp
 - Anfotericina B
- Efeitos Colaterais
 - Nefrotóxica
 - Uso de lipossomos → Reduz efeitos



Antifúngicos – Polienos – Nistatina

- Aspectos Gerais
 - Uso tópico!
 - Candidíase oral e esofágica

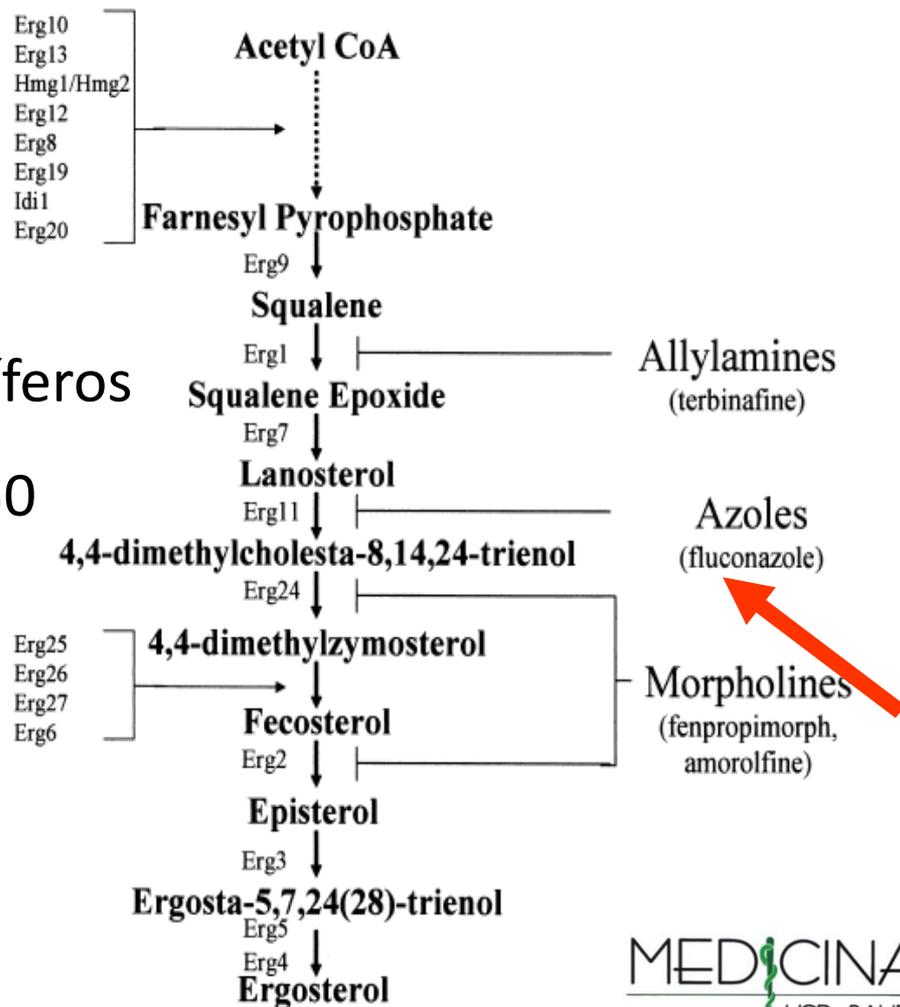
Antifúngicos – Azois

- Atuam na via biossintética do ergosterol → ERG11

- Erg11p

- Presente nas células de mamíferos
- E outras enzimas do citoc P450

- Cuidado: Hepatotoxicidade!



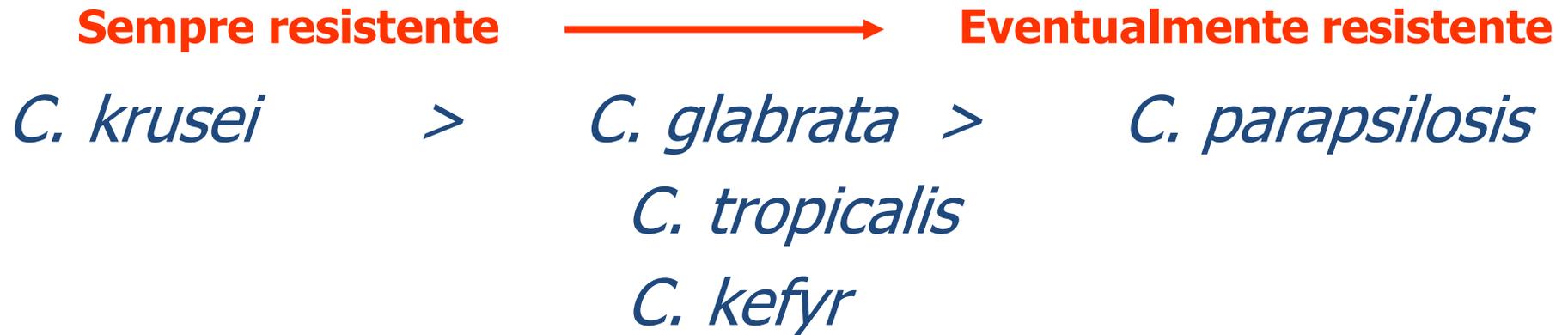
Antifúngicos – Azois

- Derivados Azólicos
- 1a geração → uso tópico
 - Clotrimazol, miconazol, econazol, etc
- 2a geração → via oral – Amplo espectro
 - Cetoconazol – Micoses superficiais e sistêmicas: paracoccidiodomicose, histoplasmosse e candidíase
- 3a geração → Via oral, tópica ou IV
 - Triazólicos Itraconazol e fluconazol – micoses superficiais e sistêmicas
 - Itraconazol – alternativa para cromomicose e esporotricose
- 4a geração → Via oral ou IV
 - Voriconazol e Posaconazol → micoses sistêmicas

Antifúngicos – Azois

- Resistência → Candida

Espectro de ação do Fluconazol



Antifúngicos – Azóis

- Resistência → Mecanismos → Mutações
- Gene ERG11, ERG3
- Transportador celular
- Bombas de efluxo

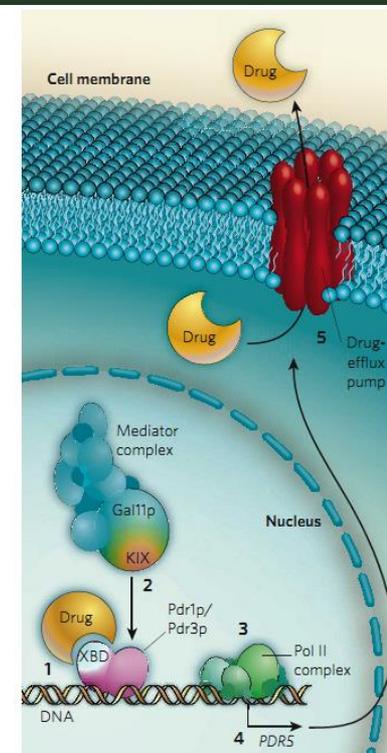
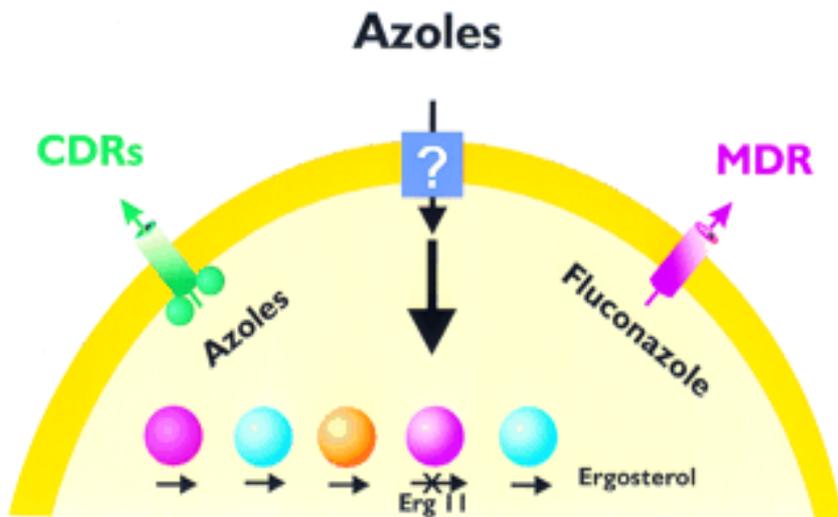
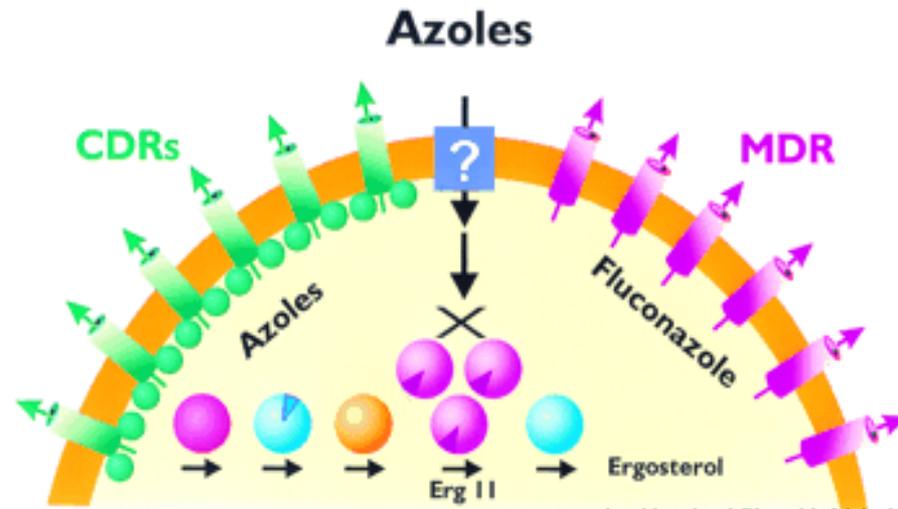


Figure 1 | How pathogenic fungi might implement drug resistance. 1. Within a fungal cell, an

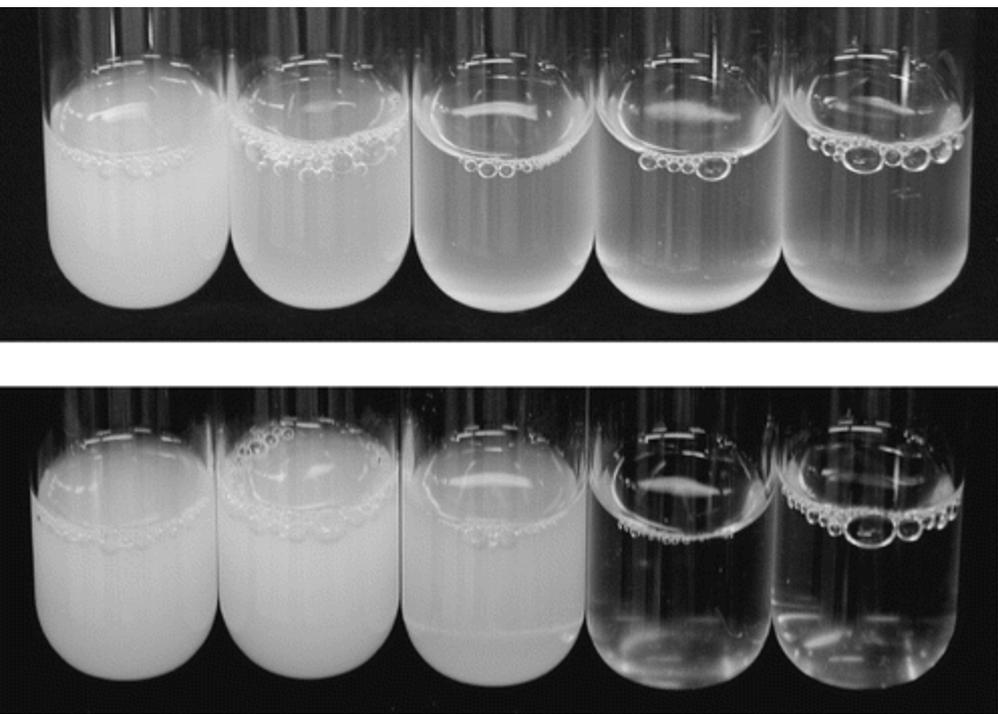
SUSCEPTIBLE



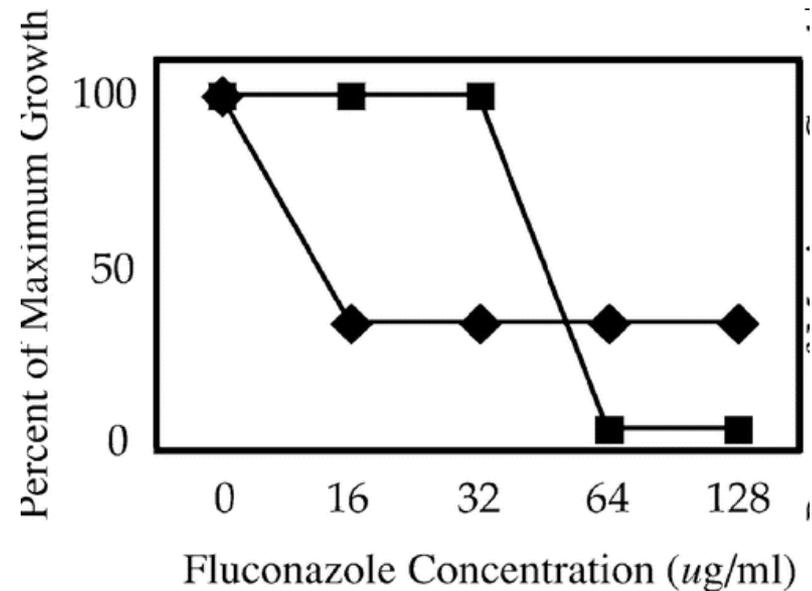
RESISTANT



Sensibilidade ao Antifúngico



0 16 32 64 128
Fluconazole Concentration ($\mu\text{g/ml}$)



Sensibilidade ao Antifúngico

	Azoles		Polyenes	Echinocandins
	Fluconazole	Voriconazole	Amphotericin formulations	Caspofungin
<i>Candida</i> species				
<i>Candida glabrata</i>	Susceptible (dose dependent) to resistant	Susceptible (dose dependent) to resistant	Susceptible to intermediate susceptibility	Susceptible*
<i>Candida tropicalis</i>	Susceptible	Susceptible	Susceptible	Susceptible*
<i>Candida parapsilosis</i>	Susceptible	Susceptible	Susceptible	Susceptible to resistant*
<i>Candida krusei</i>	Resistant	Susceptible (dose dependent) to resistant	Susceptible to intermediate susceptibility	Susceptible
<i>Candida kefyr</i>	Susceptible	Susceptible	Susceptible	Susceptible
<i>Candida lusitanae</i>	Susceptible	Susceptible	Susceptible to resistant	Susceptible*
<i>Candida dubliniensis</i>	Susceptible to resistant	Susceptible	Susceptible	Susceptible
<i>Candida rugosa</i>	Very low activity	Low activity	Susceptible	Susceptible
<i>Candida guilliermondii</i>	Low activity	Susceptible	Susceptible	Susceptible

Antifúngicos – Alilaminas

- Atuam na via biossintética do ergosterol → ERG1

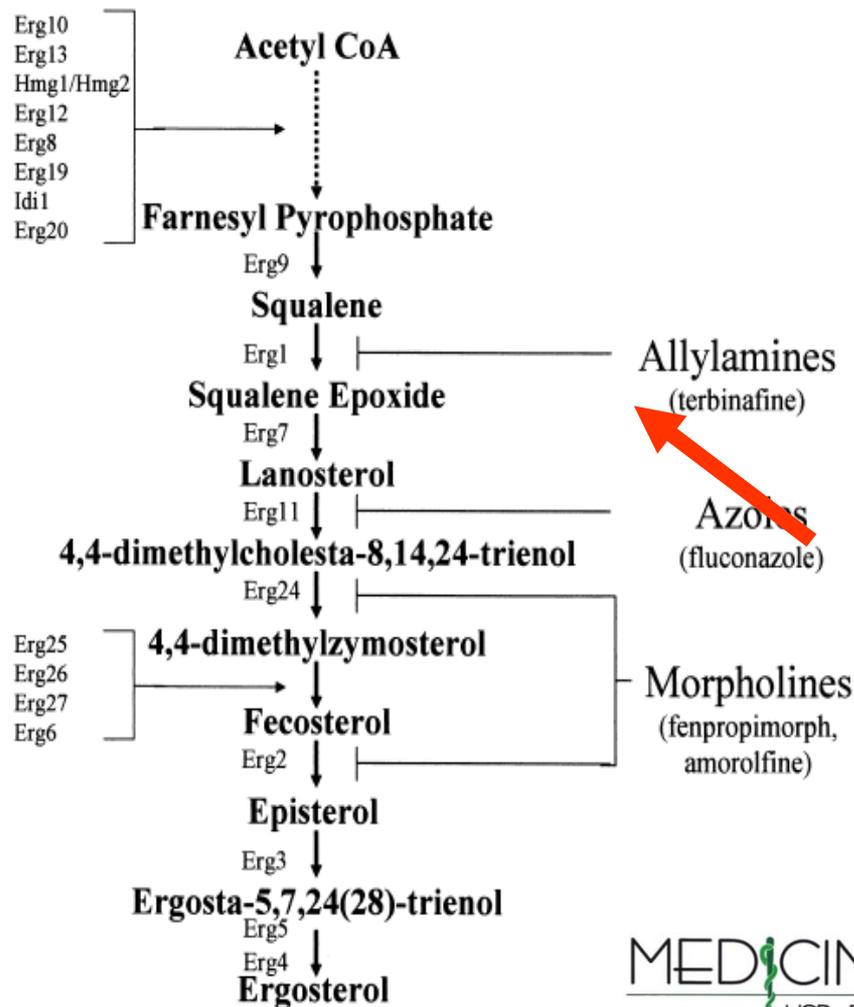
- Terbinaflina

- Usada para dermatófitos
- Efeitos colaterais leves

- Gastrointestinais

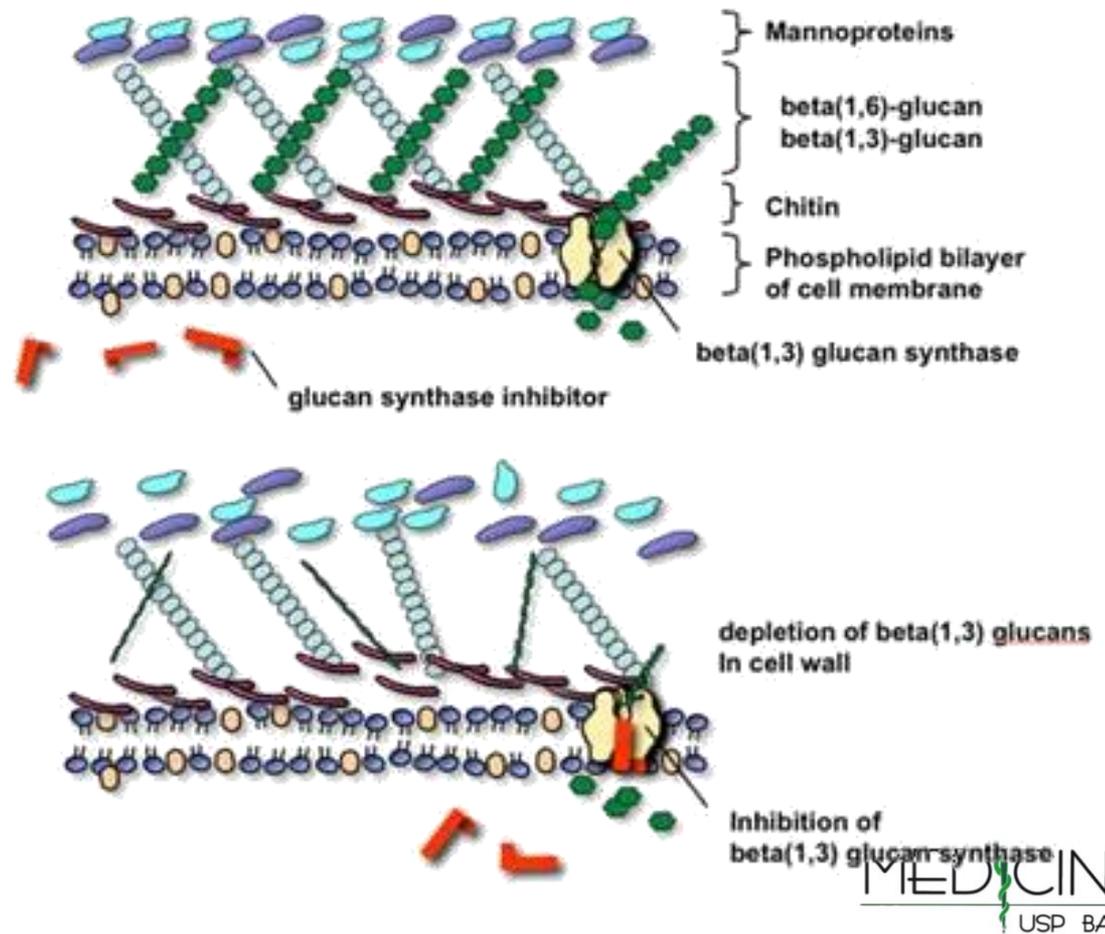
- Outros

- Butenafina
- Amorolfina

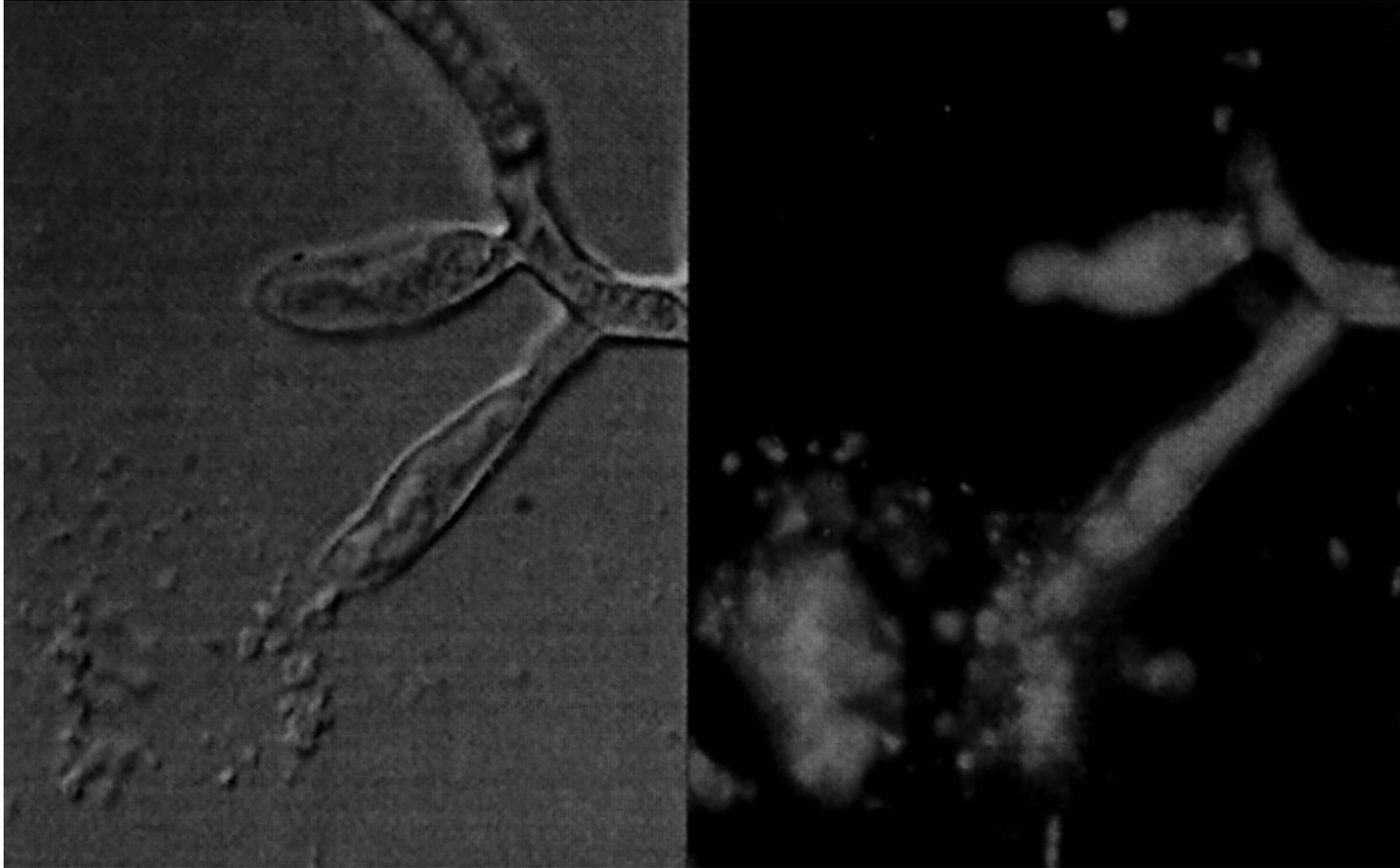


Antifúngicos – Equinocandinas

- Inibidores da Glucano Sintase → Parede Celular
- Candidíases Invasivas
- Exemplos
 - Caspofungina
 - Micafungina
 - Anidulafungina



Antifúngicos – Equinocandinas



Bowman et al. *Antimicrob Agent Chemother* 2002;46:3001-12

Antifúngicos – Equinocandinas

- Resistência
 - Alteração de enzimas alvo

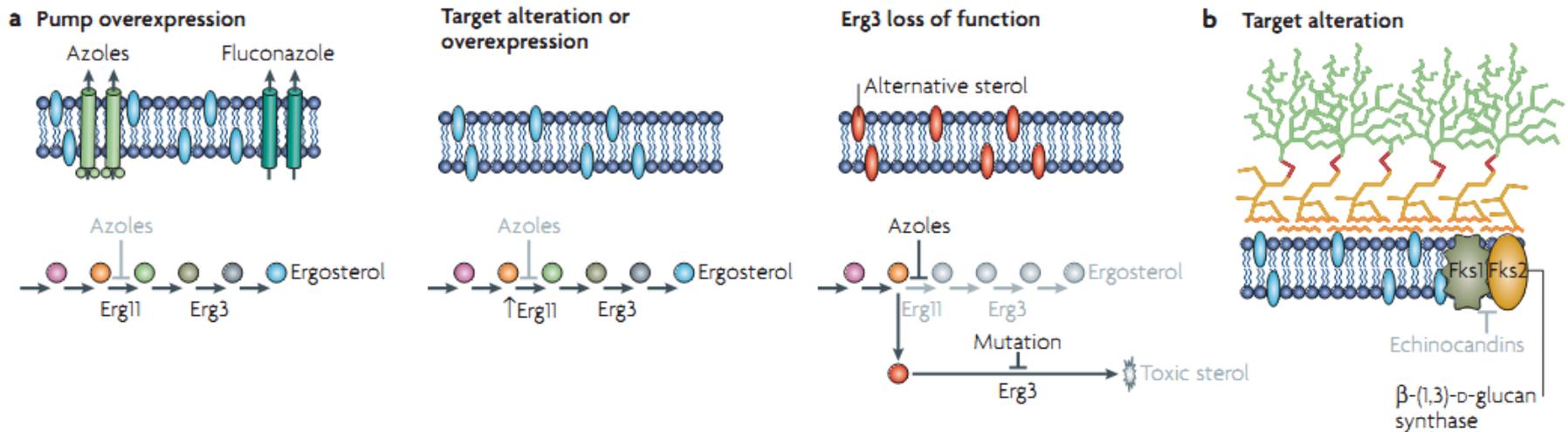
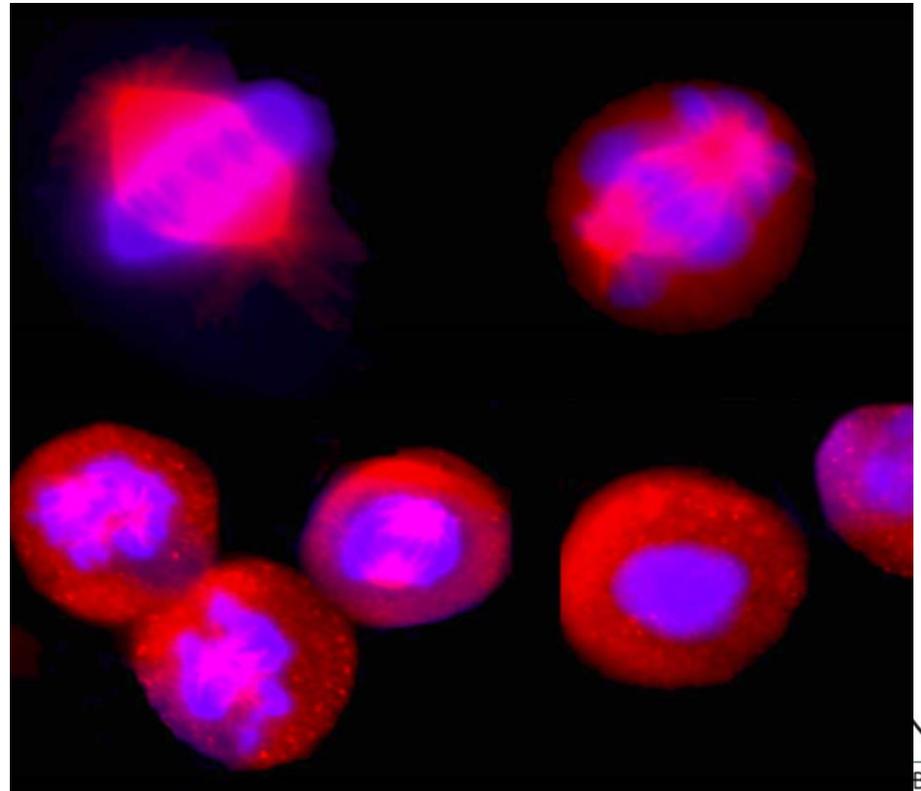


Figure 2 | Azole and echinocandin resistance mechanisms. a | Resistance to azoles can result from the upregulation of

Nature Rev. Microbiol. 6:187-198

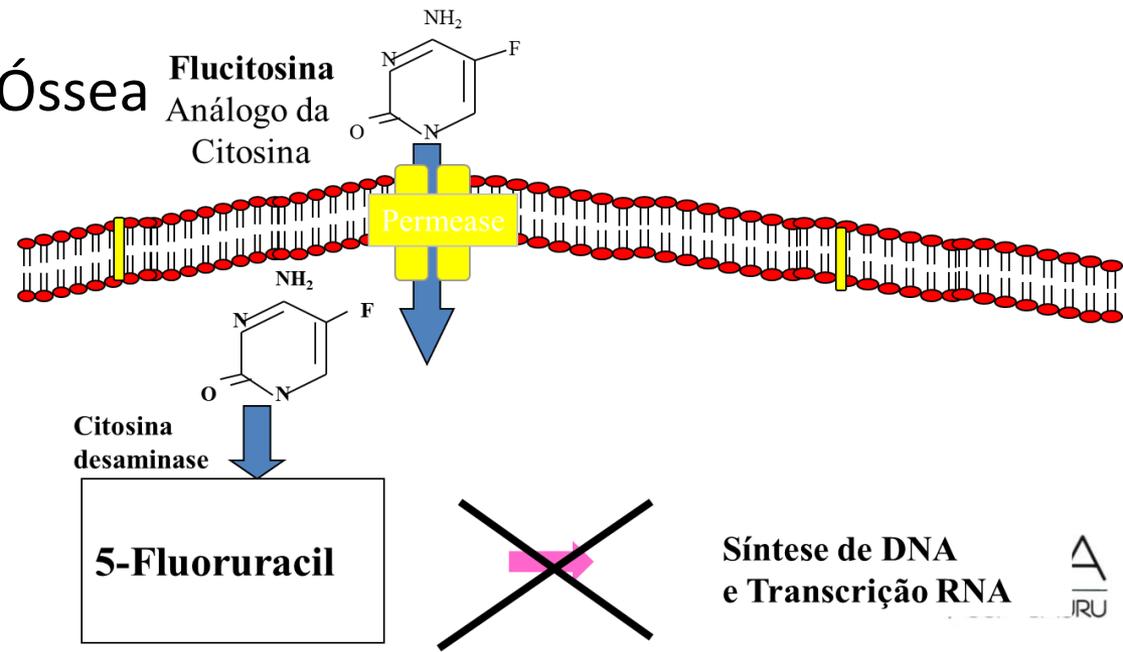
Antifúngicos – Gliseofulvina

- Inibição da Formação de Microtúbulos
 - Bloqueio dos fusos mitóticos na divisão
- Um dos primeiros antifúngicos
- Dermatófitos

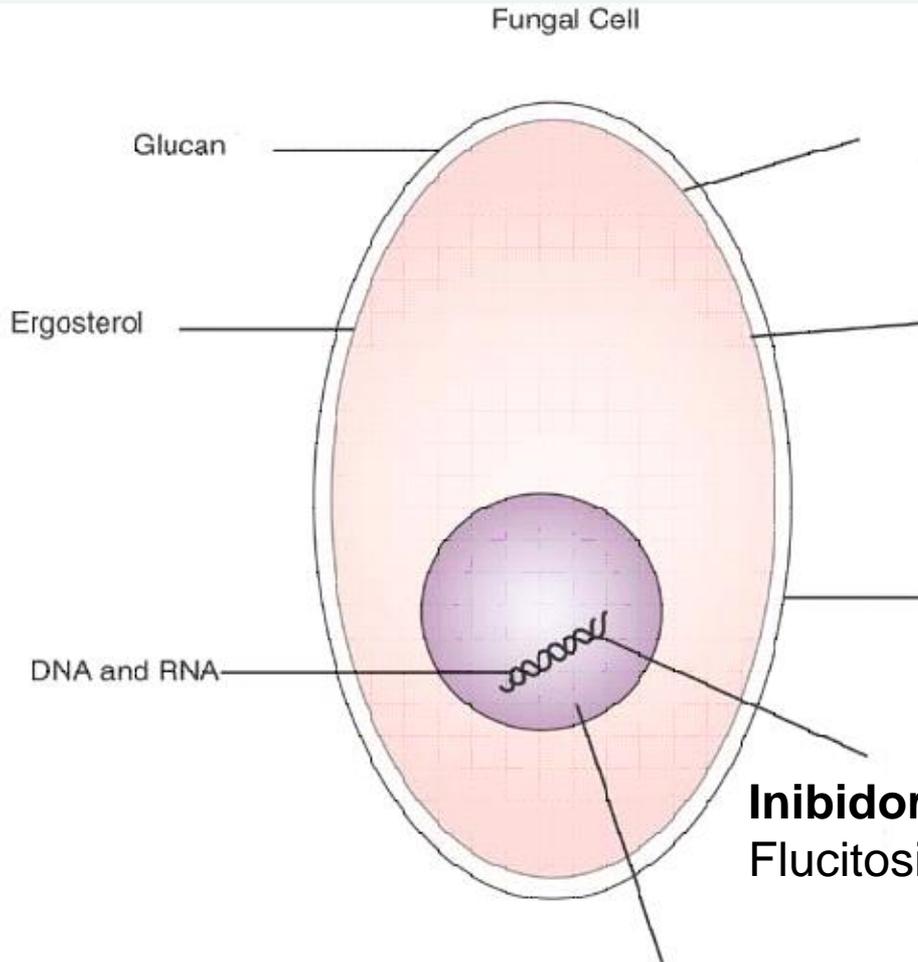


Antifúngicos – Flucitosina

- Bloqueia síntese de RNA → subst uracila por 5-fluor-uracil
- Inibe duplicação do DNA.
- Usado em combinação com Anfotericina B
- Efeitos colaterais
 - Gastrointestinais
 - Depressão de Medula Óssea



Antifúngicos – Resumindo



Promotores vazamento eletrolítico celular após associação com ergosterol:

Anfotericina B, nistatina

Inibidores da síntese de ergosterol:

Derivados azólicos (Citocromo P450 lanosterol 14 α -demetilase)
Alilaminas (esqualeno monoxigenase)

Inibidores da síntese de glucanas
(inibição da β -(1-3) glucana sintetase)
Equinocandinas

Inibidor síntese de ácido-nucleicos:
Flucitosina

Inibidor da divisão celular:
Griseofulvina

FIGURE 33-2 Actions of antifungal drugs on fungal cells.

