

Como controlar o desenvolvimento de fungos?

Como controlar os fungos :

Agentes Químicos: FENÓIS, ÁLCOOIS, SAIS DE METAIS PESADOS, HALOGÊNIO, OXIDANTES, REDUTORES, DETERGENTES

Agentes Físicos: Controle dos fatores ambientais que atuam no crescimento fúngico:

- Umidade
- Temperatura
- pH
- radiação

Agentes químicos também utilizados na conservação alimentos e controle crescimento fungos:

- Ácido Propiônico (Propionato de Cálcio)

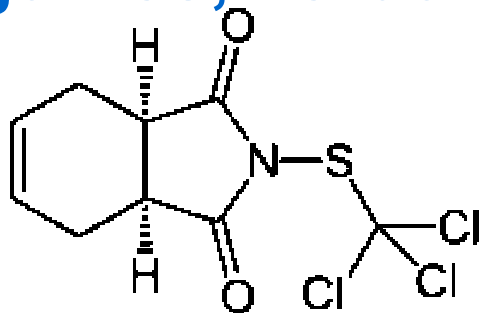
Em massas indústria panificação

- Sulfato de Cobre, Oxicloreto de cobre

Frutas frescas: uva, melão, caqui.

- Captan (pesticida)

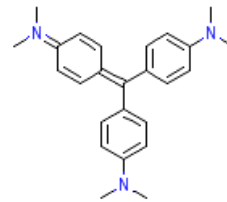
Legumes, verduras, orquídeas e animais.



Tratamento das Micoses

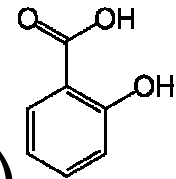
1^{as.} Drogas:

1890 - Violeta Genciana

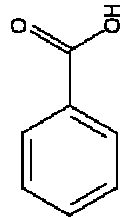


1940 - Iodo (Esporotricose)

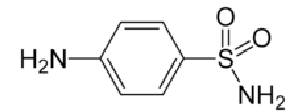
- Ác. Salicílico (Micoses cutâneas)



- Ác. Benzóico (Micoses cutâneas)



- Sulfas (Micoses sistêmicas)



Antifúngicos propriamente ditos:

1957 – Anfotericina B

1958 – Griseofulvina

1963 – Flucitosina

1967 – Miconazol

1976 – Cetoconazol

1980 – Itraconazol

1996 – Voriconazol

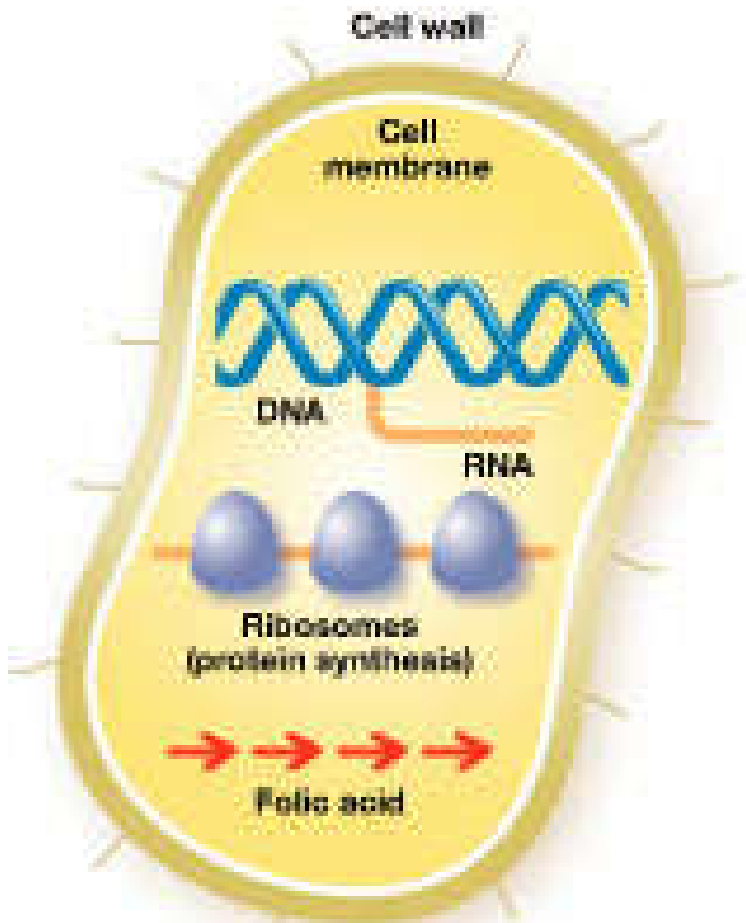
1997 - Caspofungina

2000 - Micafungina

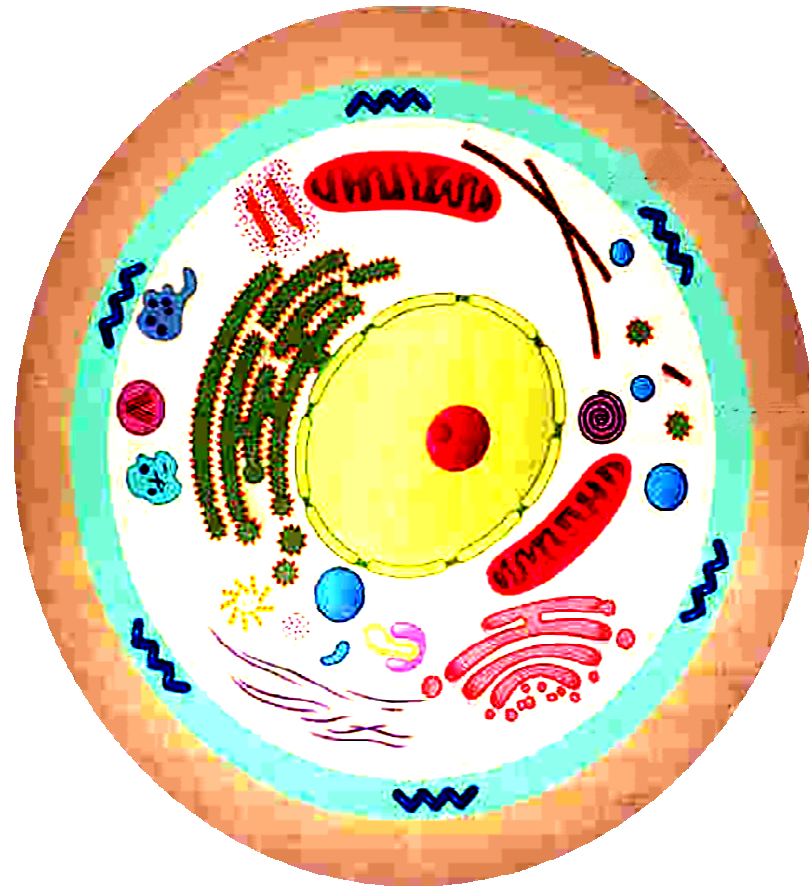
} Azóis

Por que há menos antifúngicos
que antibacterianos?

O combate a infecções fúngicas é muito mais complexo que de bactérias. Principalmente, pelas similaridades entre nossas células e dos fungos.

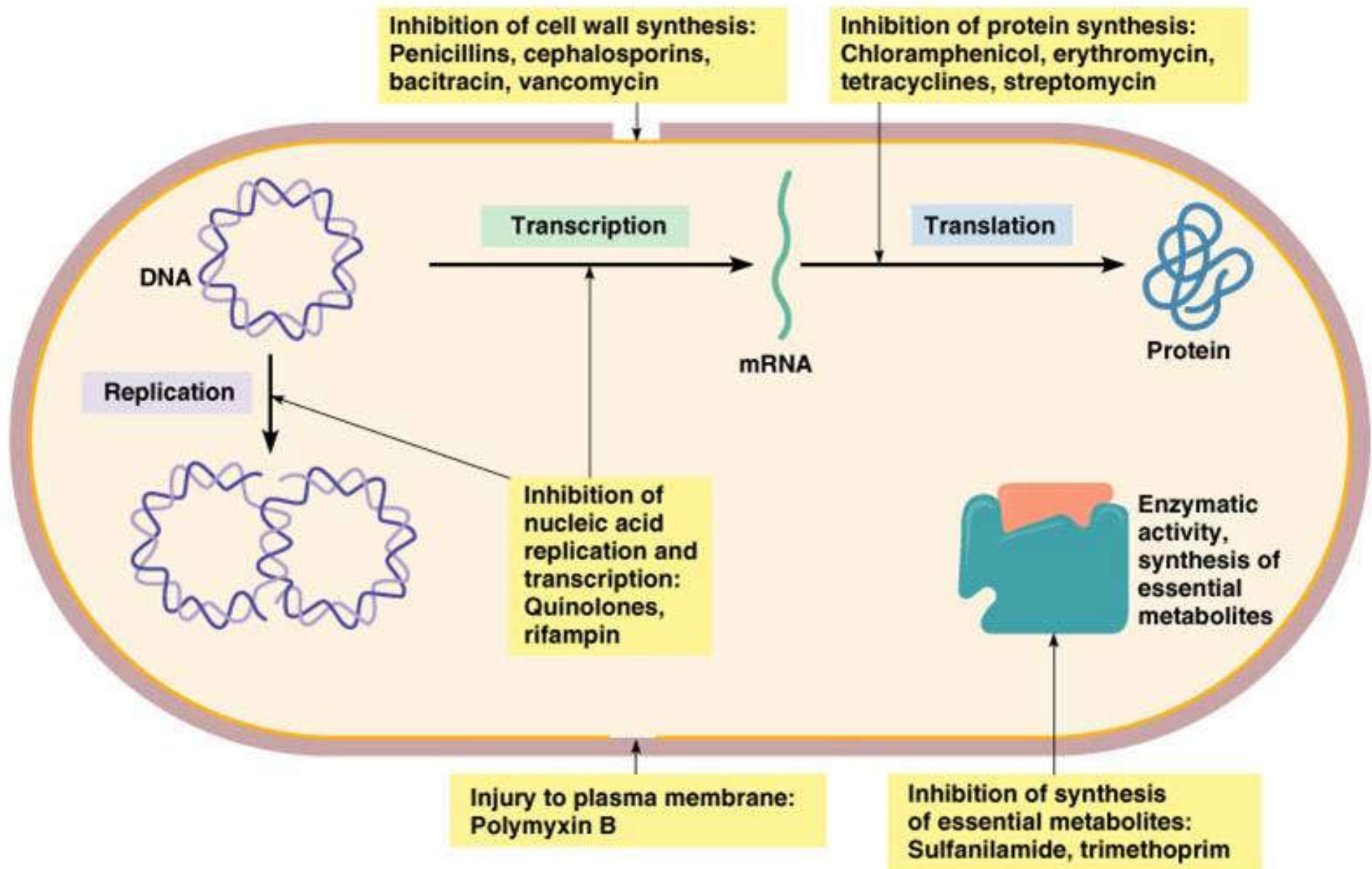


bactéria



Fungo

Principais pontos de ação dos anti-bacterianos:

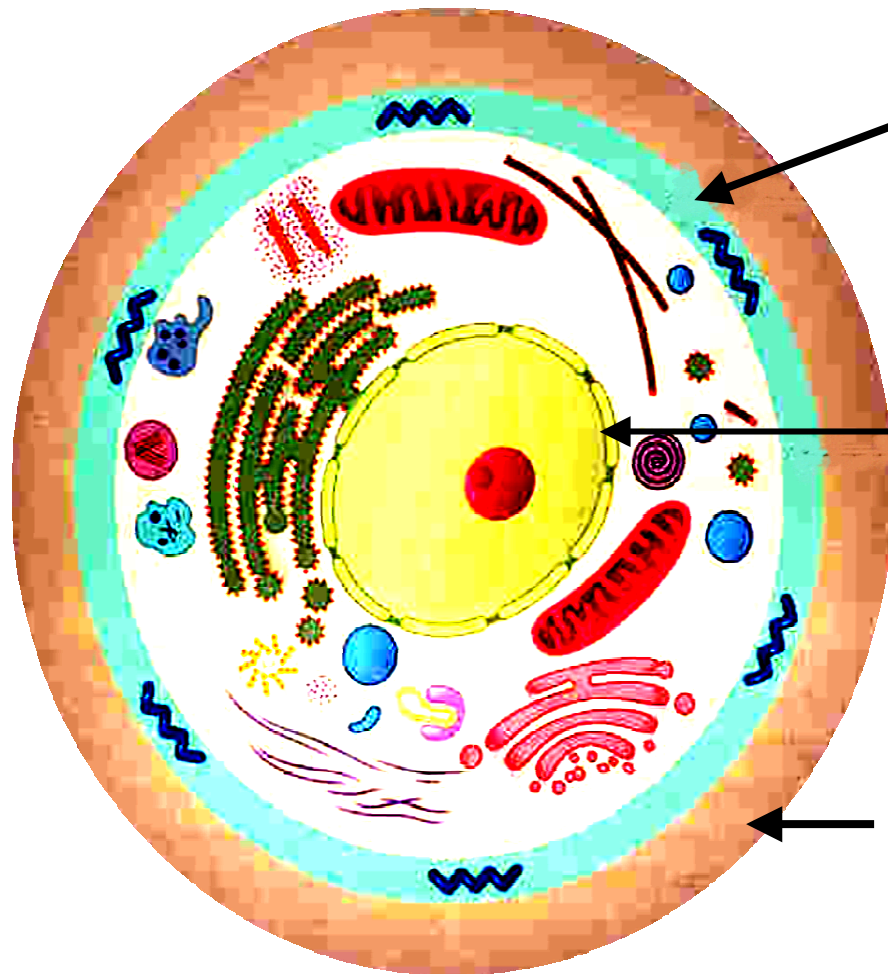


Combate a fungos causadores de doenças:

1- Agente deve combater o fungo não o paciente.

2- Busca de estruturas celulares alvo: presentes nos fungos mas ausentes nas nossas células.

Alvos potenciais terapia anti-fúngica:

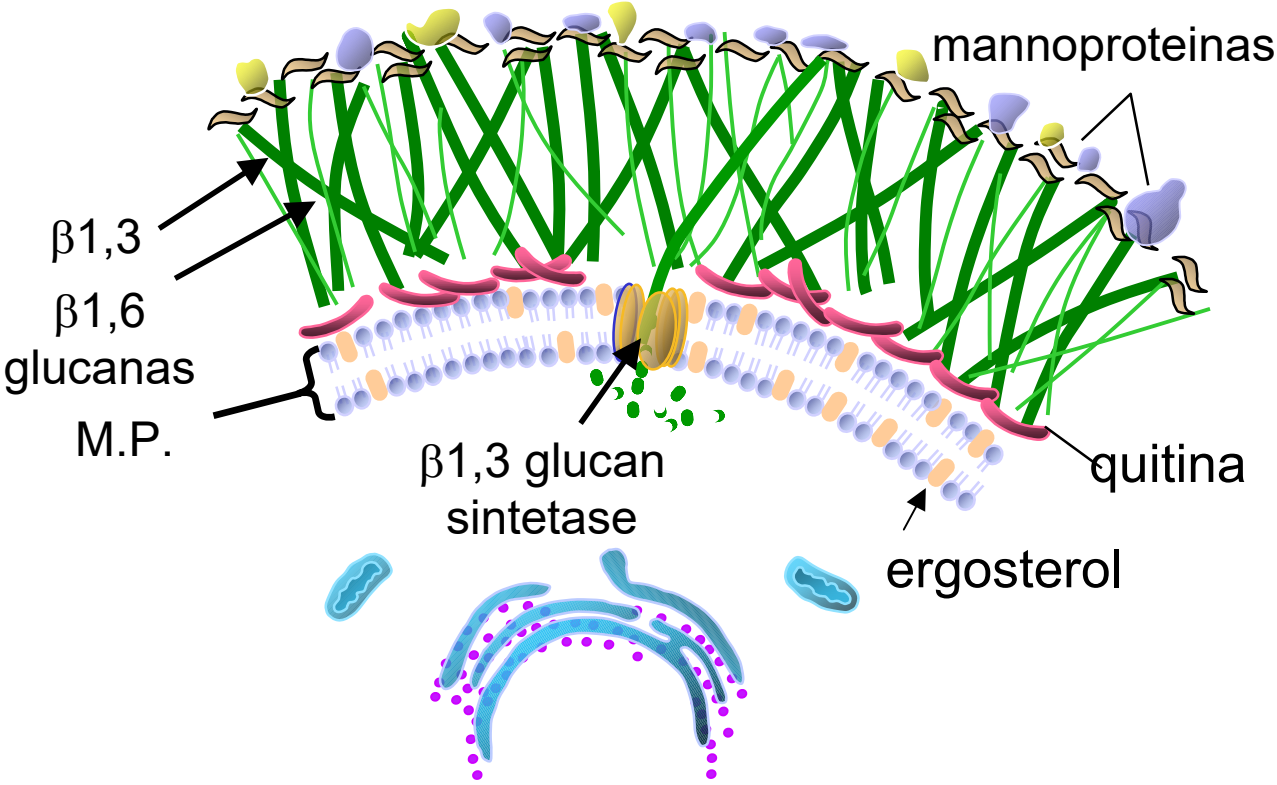


Membrana celular:
contém ergosterol ao
invés de colesterol

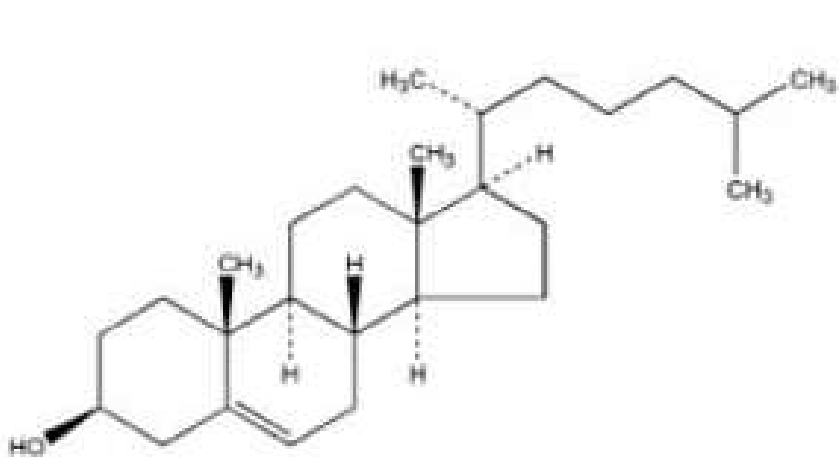
Algumas drogas podem
ser específicas em
interromper o
metabolismo DNA
fúngico

Ao contrário das células
de mamíferos, os fungos
possuem parede celular

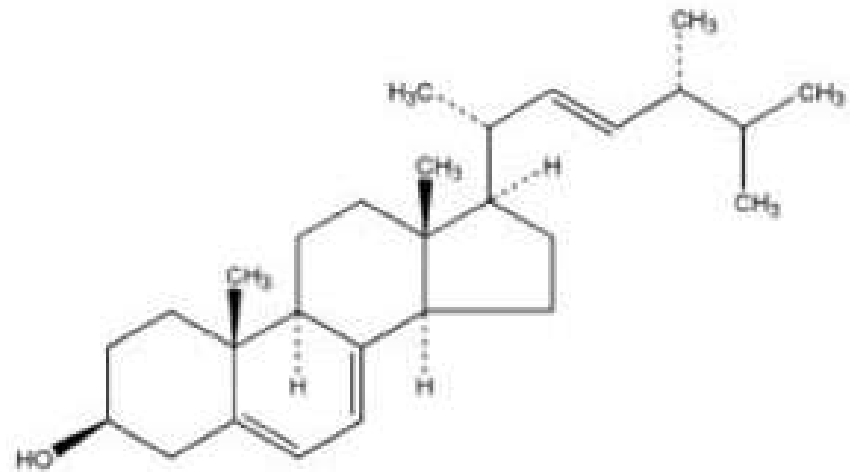
Esquema parede e membrana celular fungos:



As membranas celulares dos fungos se diferenciam das dos animais por apresentar em sua membrana **Ergosterol**, ao invés de colesterol.



Cholesterol

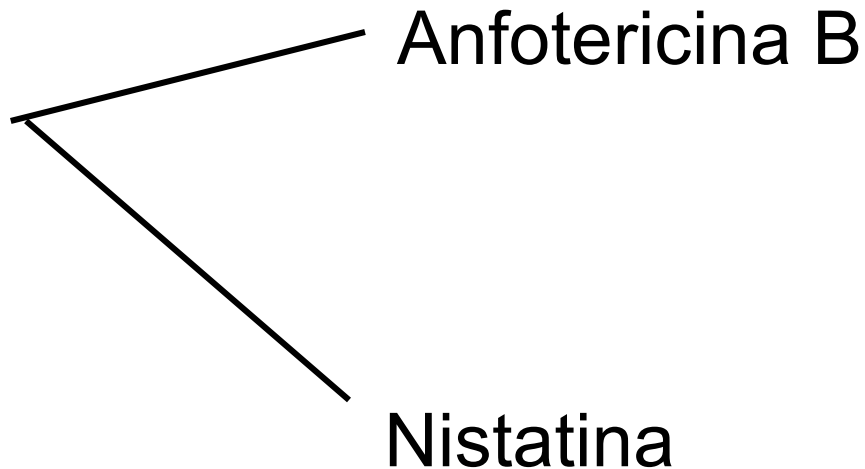


Ergosterol

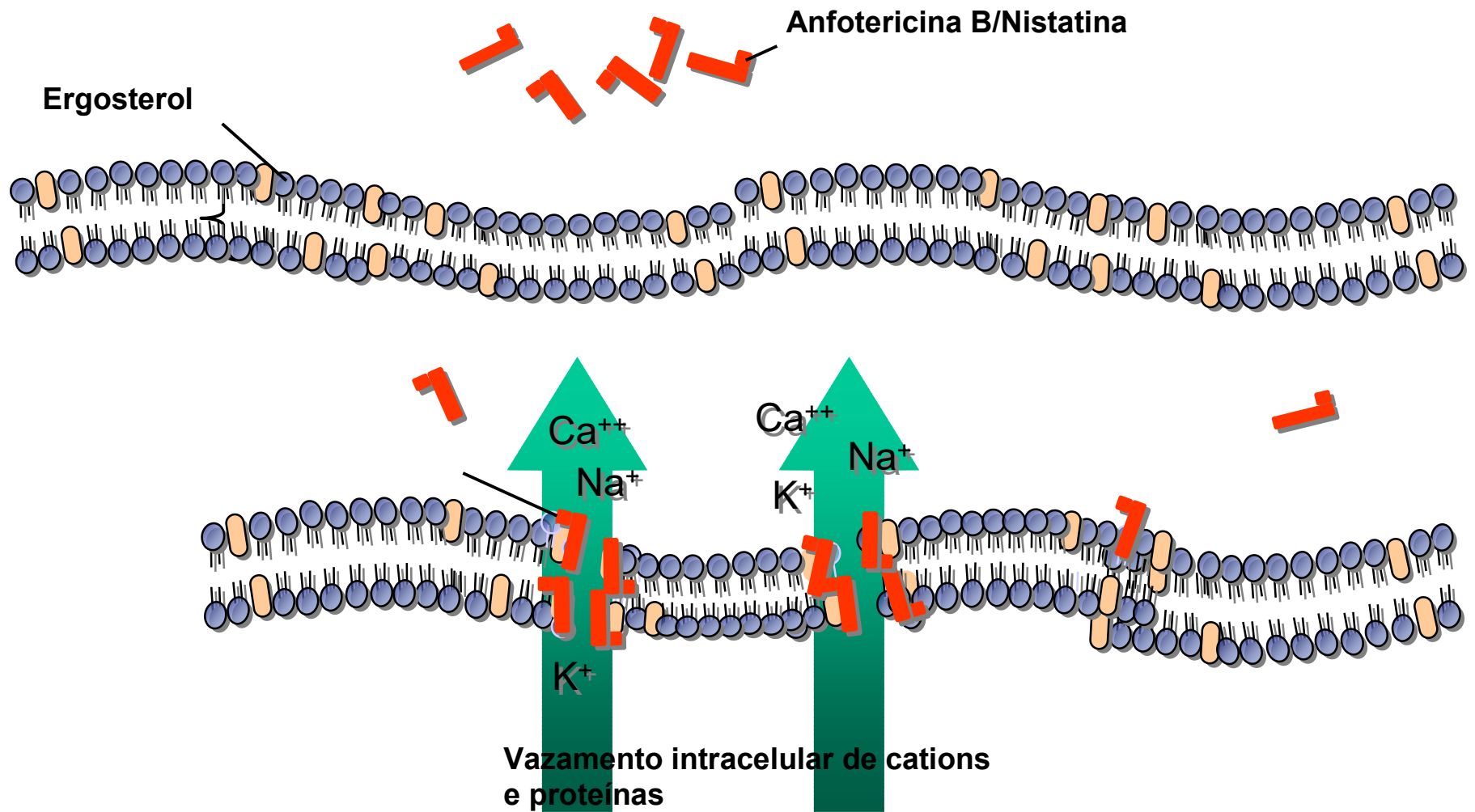
Polienos

Polienos:

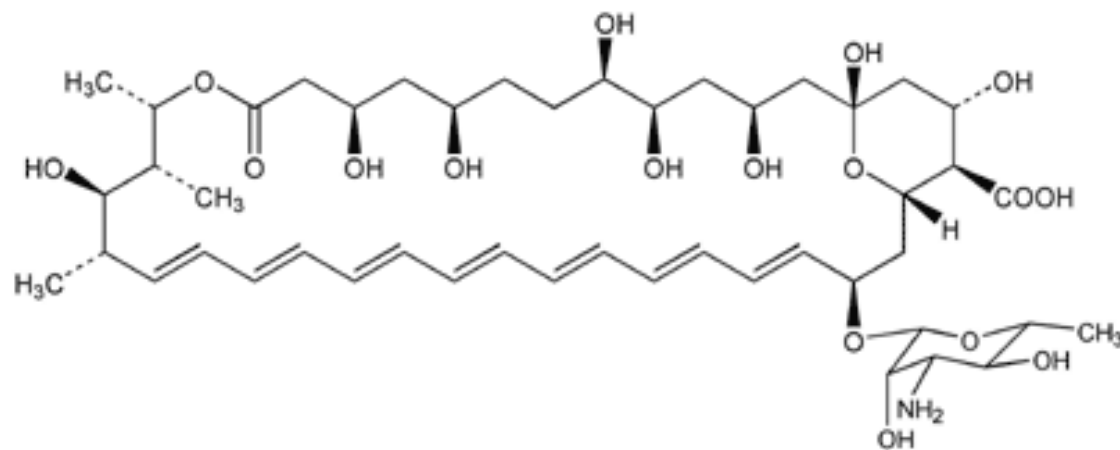
Modo de ação: se ligam ao ergosterol das membranas celulares dos fungos levando a abertura de canais e consequente vazamento de ions.



Esquema do modo de ação da Anfotericina B



Anfotericina B – foi inicialmente isolada como um metabólito de actinomicetos do gênero *Streptomyces*.
Fármaco eficaz contra micoses sistêmicas graves



amphotericin B

Resistência:

Casos de resistência em *Candida* e *Aspergillus*.

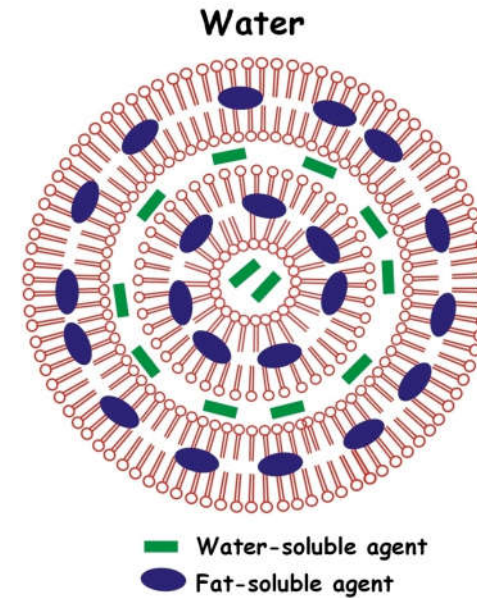
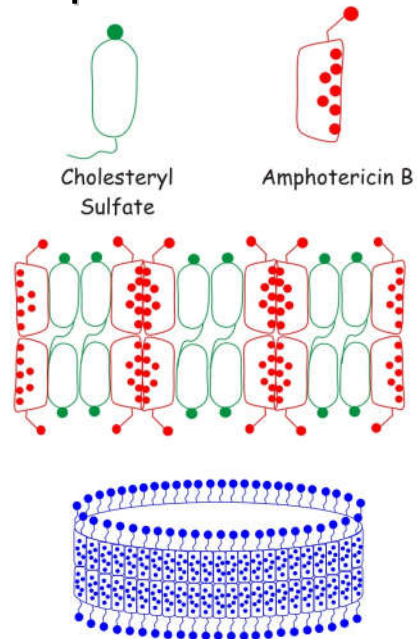
Efeitos colaterais :

Apresenta inúmeros efeitos colaterais, sua utilização continuada é nefrotóxica.

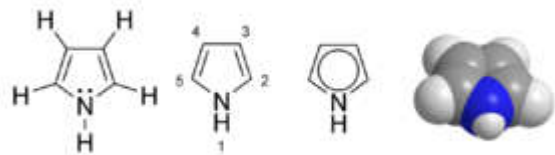
O acondicionamento da anfotericina B em lipossomos (L-AB) leva a uma redução considerável de efeitos colaterais.

Acondicionamento de Anfotericina B em vesículas lipídicas:

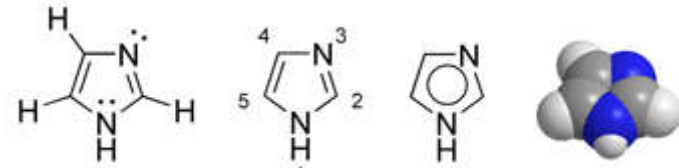
Amphotec[®] ABCD



- Mesmo Efeito Farmacológico
- Menor Toxicidade

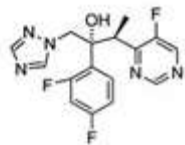


azol



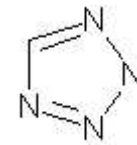
imidazol

Azóis



5 Voriconazole
(Pfizer)

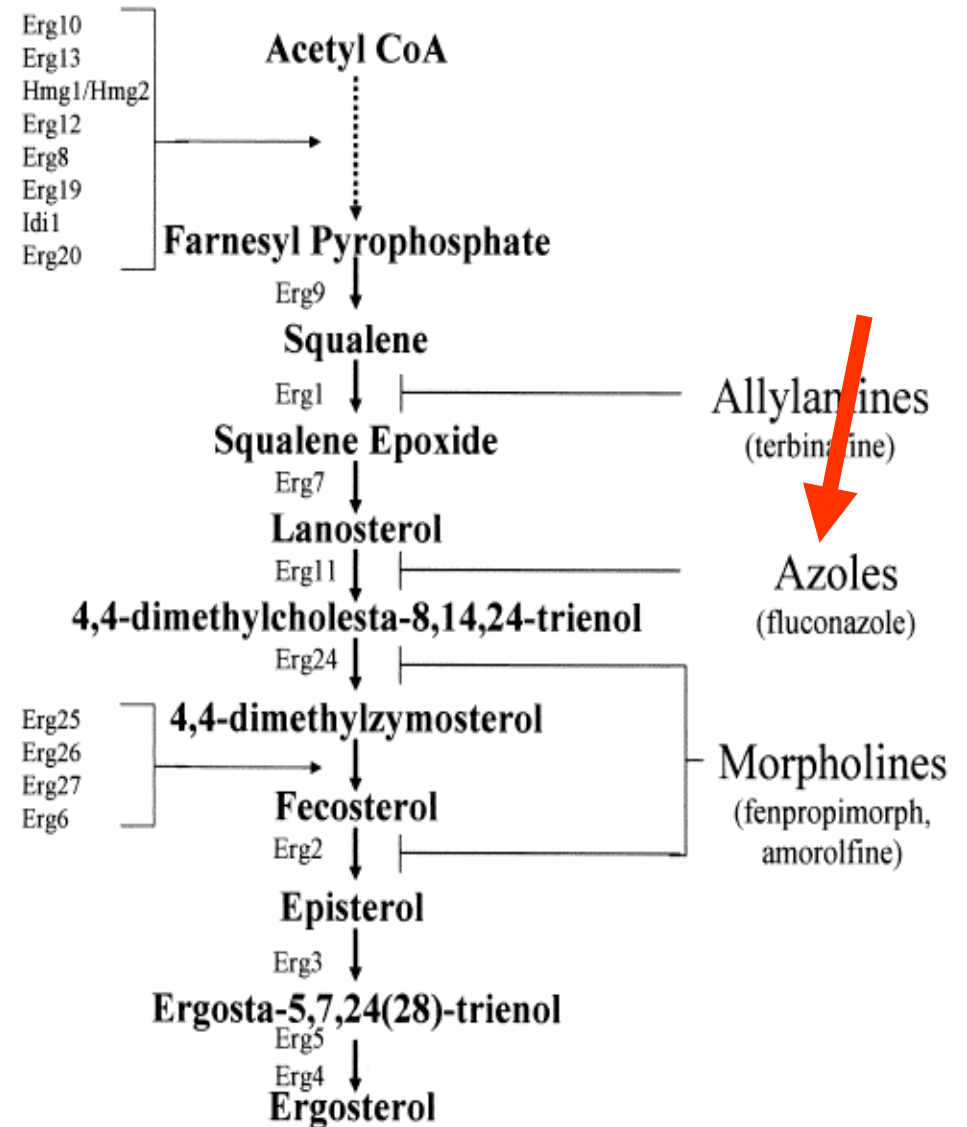
triazol



tetrazol

Os Azóis

Essa classe de fármacos age na via biossintética do ergosterol, interferindo na ação do produto gênico de *ERG11*: citocromo P450 lanosterol 14-alfa-demetilase.



Biossíntese de Ergosterol

A enzima alvo dos azóis (Erg11p) também está presente nas células de mamíferos, além de outros enzimas da família dos citocromos P450

```

human   1  MAAAAGMLLLGLLQAGGSVLGQAMEKVTGGNLLSMLLACAFITLSLVYLTIRLAAGHLVQL
yeast   1  -----MSATKSIIVGEALEYVNIC-LSHFLLPLAQRIISLIIIIIPFIYNIIVWQL

human   61  PAGVKS--PPYIFSPITPFLGHAIAFGKSPTEFLENAYEKYGPVFSFTMVGKTFITYLLGSD
yeast   48  LYSLRKDRPPLVFYWIIPWVGSVVYGMKPYEEFECCQKKGDIQFSFVLLGRVMTVYVLGPK

human   119  AAALLFNSKNEIDLNAEDVYSRLTTPVFGKGVAYDVPNPVFTLEQKMLKSGLNIAHFKQHVV
yeast   108  GHEFVFNALADVSAAEAYAHLLTPVFGKGVYDCPNRSLMEQKKFVKGALTKEAFKSYV

human   179  SIIIEKETKEYFESWG-----ESGEKNVFEALSELIIILTASHCLHGKEIRSQINEKVAQ
yeast   168  PLIABEVYKYFRDSKNFRLNERTTGTIDVMVTQPEMTIFATASRSLLGKEMRAKLDTDFAY

human   232  LYADLDGGFSHAAWLLPGWLPLPSFRRRDFAHREIKDIFYKATQKRRQSQEKID-DILQT
yeast   228  LYSDDLKGFPTINFEVFP-NLPLEHYRKRDAQKAISGTYMSLIKERRKNNDIQDRDLIDS

human   291  LLD-ATYKDGRRPLTDEEVAGMLIGILLAGQHTSSTTSAWMGFFLARDKTLQKKOYLEQKT
yeast   287  LMKNSTYKDGVMTDQELANLLIGVLMGGQHTSAATSAWLLHLAERPVDVQQLYEEQMR

human   350  VCGENLPPLTYDQDKDINLLDRCIKETLRLRPPIMIMMRMARTPQTAVG--YTIPPGHQV
yeast   347  VLDGGKKELTLDLQEMFLLNQTIKETLRMHPLHSLFRKVMKDMHVPNTSYVIPAGYHV

human   408  CVSPITVNQRLKDSWVERLDFNPDRLQDNPAS-----GEKFAYVVPFGAG
yeast   407  LVSPGYTHLRDEYFPNAHQFNHRWNKDSASSYSVSGEEVDYGFGAISKGVSSPYLPFGGG

human   452  RHRCIGENFAYVQIKTIVSTMLRLYEFDLIDG-YFPPTVNYTMIHTPENP--VIRYKRRS
yeast   467  RHRCIGEHFAYCQLGVLMISIFIRTLKWHYPEGKTVPPPDFETSMVTLPTGPAKIIVEKRN

human   509  K---
yeast   527  EQKI

```

Alinhamento
entre proteína
Erg11 humana e
de uma levedura

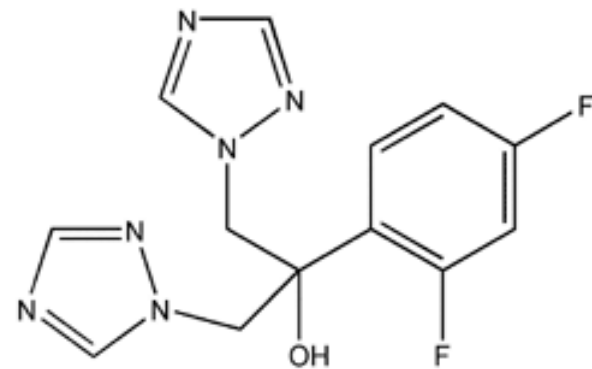
Derivados azólicos

- **Agentes Fungistáticos**

- 1ª geração – uso tópico – clotrimazol, miconazol, econazol, etc
- 2ª geração – cetoconazol – v. oral – amplo espectro – micoses superficiais e sistêmicas: paracoccidioidomicose, histoplasmose e candidiase
- 3ª geração – triazólicos Itraconazol e fluconazol – micoses superficiais e sistêmicas
Itraconazol – alternativa para cromomicose e esporotricose
- Voriconazol – oral ou IV -
- Posaconazole

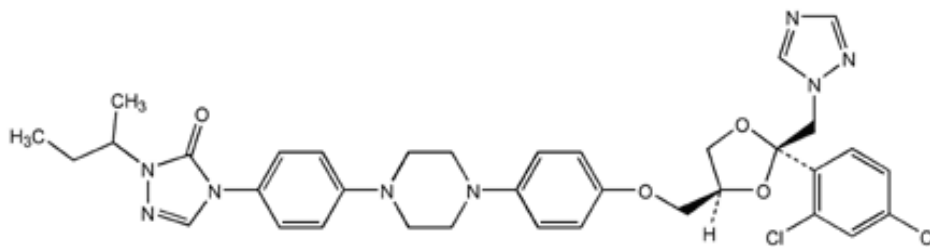
Exemplo de
alguns
azóis:

Fluconazol



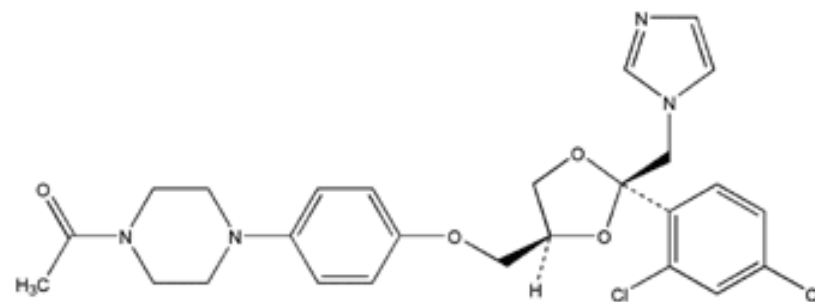
fluconazole

Itraconazol



itraconazole

Cetoconazol



ketoconazole

Fluconazol, Cetoconazol podem ser empregados de maneira tópica, ou via oral. São mais aconselhados no tratamento de micoses superficiais e subcutâneas.

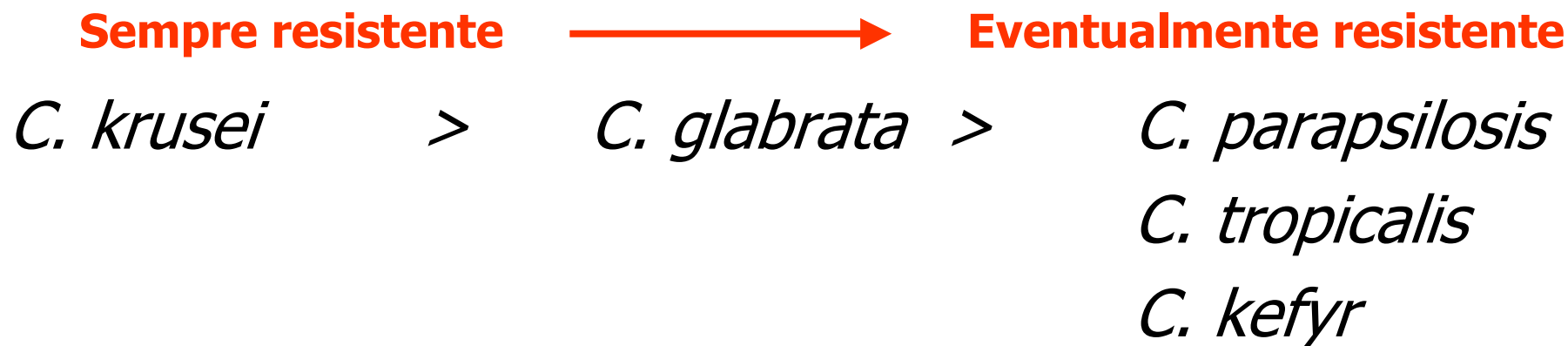
Itraconazol - micoses sistêmicas

Voriconazol – candidiases invasivas - aspergiloses

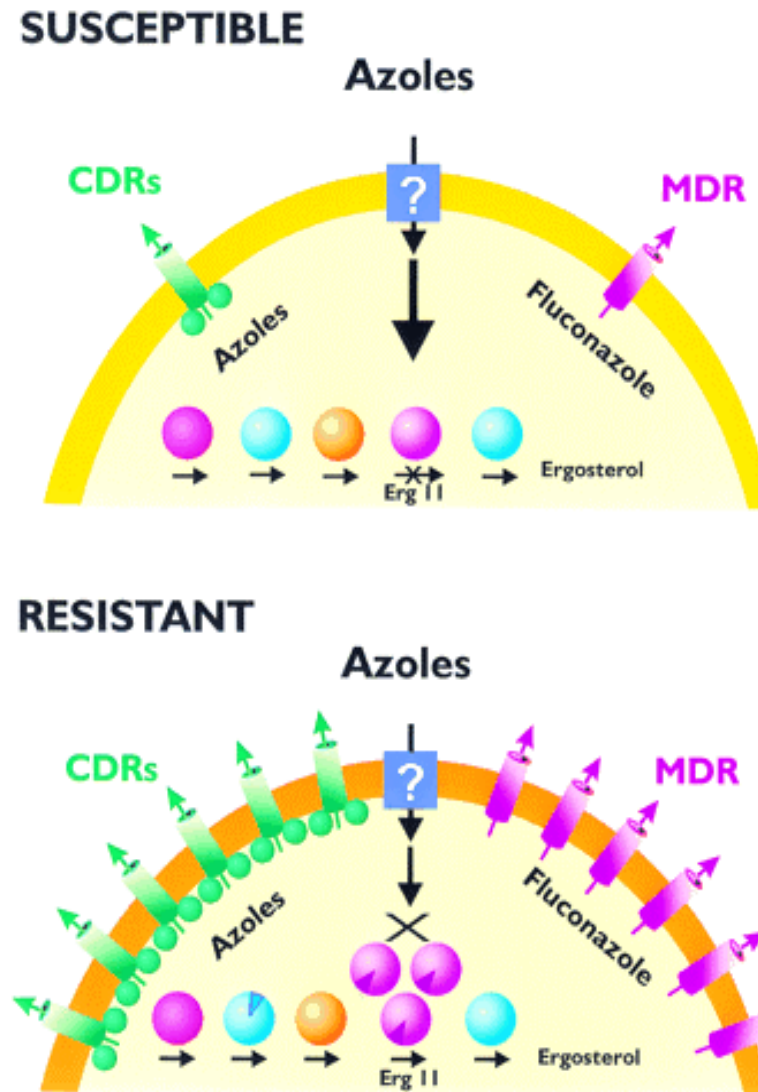
O uso continuado, ou alta concentrações de azóis podem levar a hepatotoxicidade (possivelmente por causa do seu efeito em citocromos P450 endógenos)

Algumas variedades patogênicas do gênero *Candida* são resistentes particularmente a Fluconazol e, ou Itraconazol – **o mecanismo de resistência pode estar relacionado a mutações no gene *ERG11*, no transportador celular, bombas de efluxo...**

Espectro de ação do Fluconazol



Mecanismos de Resistência a Azóis:



White TC, Marr KA, Bowden RA.
Clin Microbiol Review 1998;11:382-402

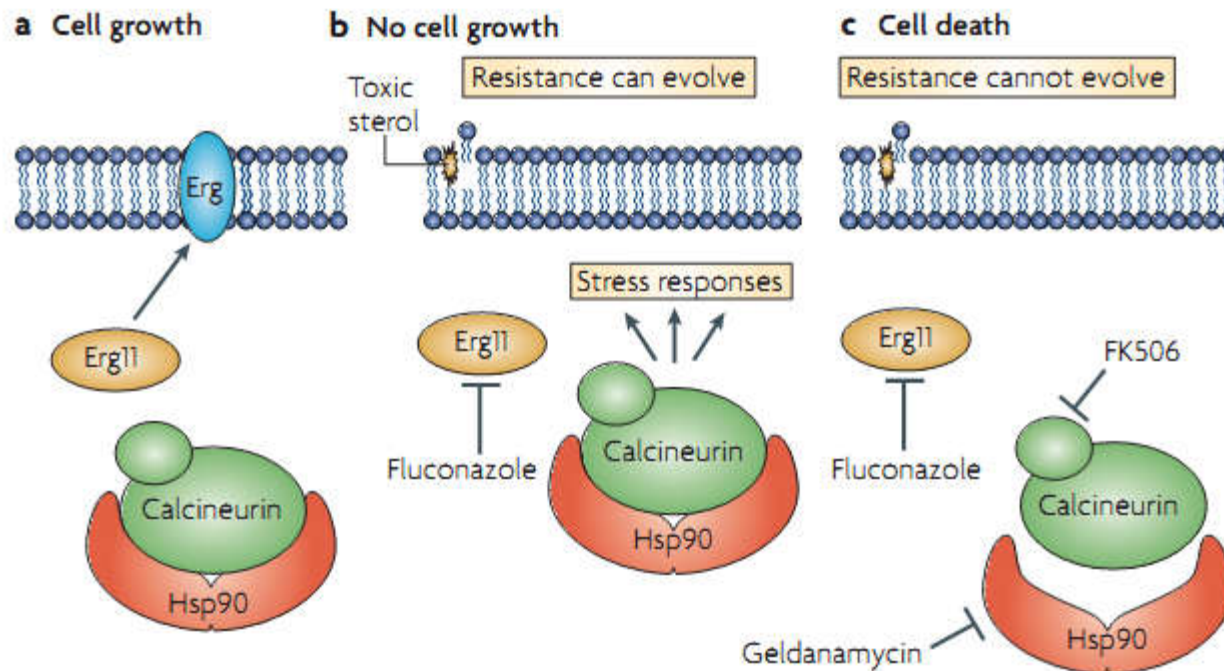
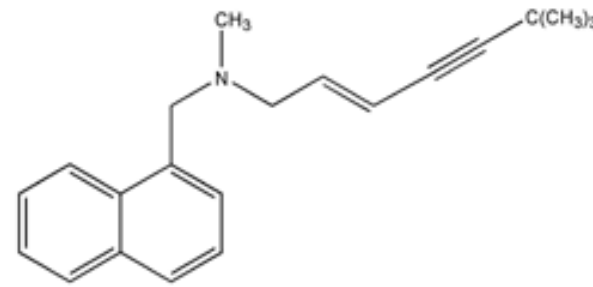


Figure 4 | The role of Hsp90 in fungal drug resistance. a | Under normal physiological conditions, fungal cells contain ergosterol in their cell membranes and calcineurin-dependent stress responses are not required for most species, including *Saccharomyces cerevisiae* and *Candida albicans*. **b** | Azole antifungals (for example, fluconazole) inhibit Erg11 and block the synthesis of ergosterol, which results in the accumulation of a toxic sterol intermediate that disrupts membrane integrity. Heat shock protein 90 (Hsp90) chaperones calcineurin, thereby enabling the signal transduction networks that are required for the emergence and maintenance of drug resistance. **c** | Hsp90 inhibitors (for example, geldanamycin) or calcineurin inhibitors (for example, FK506) block these signalling networks and, therefore, prevent the evolution of resistance and abrogate resistance once it has evolved.

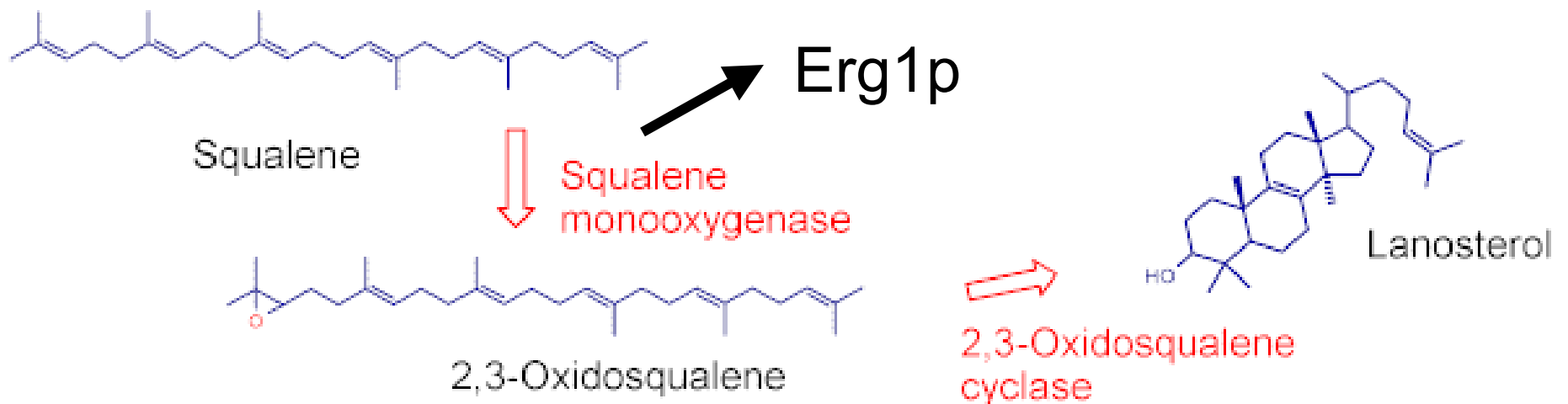
Alilaminas

Alilaminas –

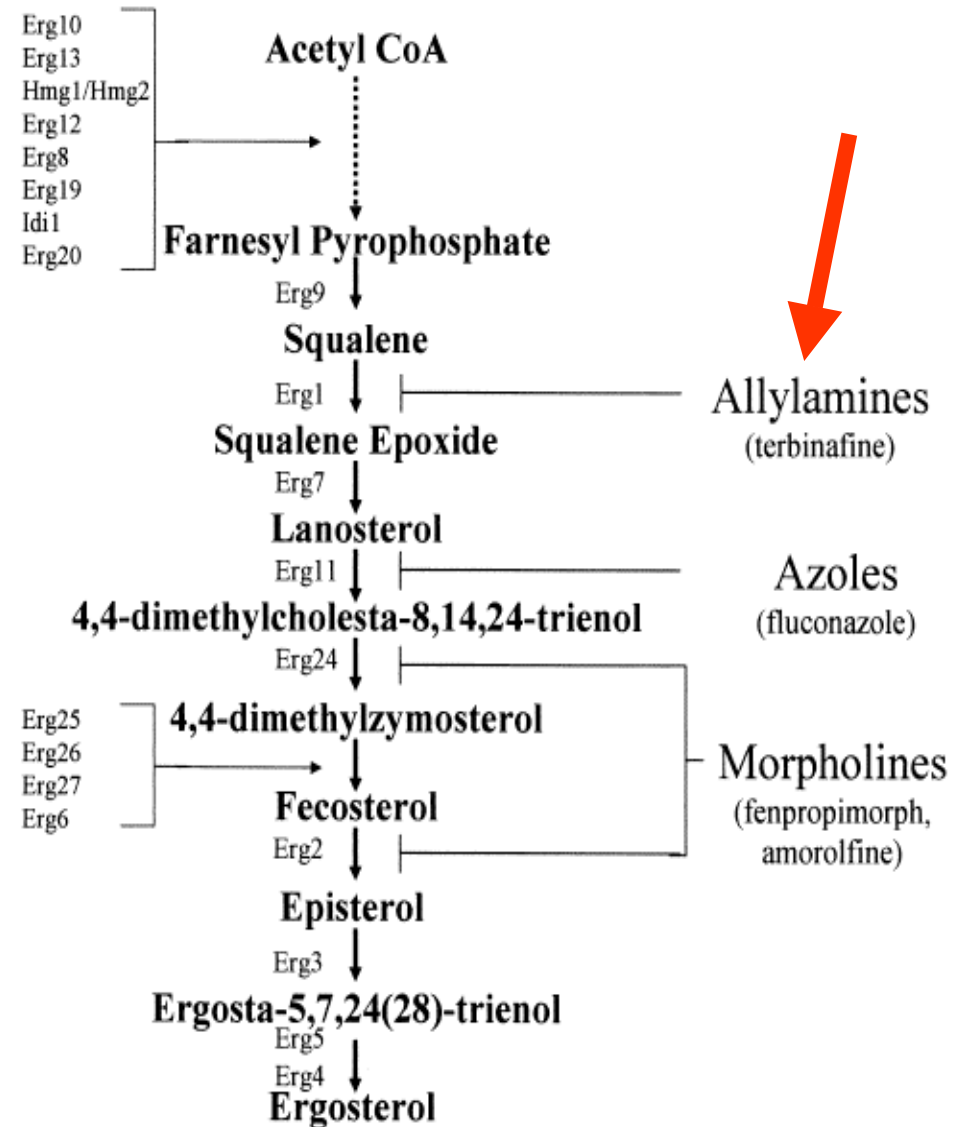


terbinafine

O principal membro desse grupo é a **Terbinafina** - inibe a esqualeno epoxidase (esqualeno monoxigenase) codificada pelo gene *ERG1*, participante da via biossintética do ergosterol.



Modo de ação da Terbinafina: Interrompe a via metabólica que leva a síntese de Ergosterol, inativando a enzima esqualeno monoxigenase

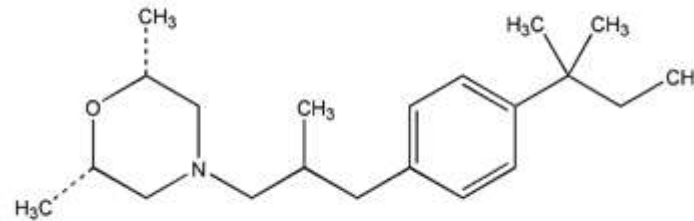


Terbinafina usada contra dermatófitos

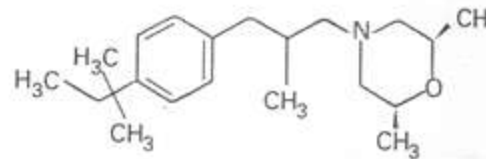
Os efeitos colaterais até agora constatados são leves para o trato gastro-intestinal e para a pele.

Também inibem a síntese de ergosterol e são usados prioritariamente contra dermatófitos:

Butenafina

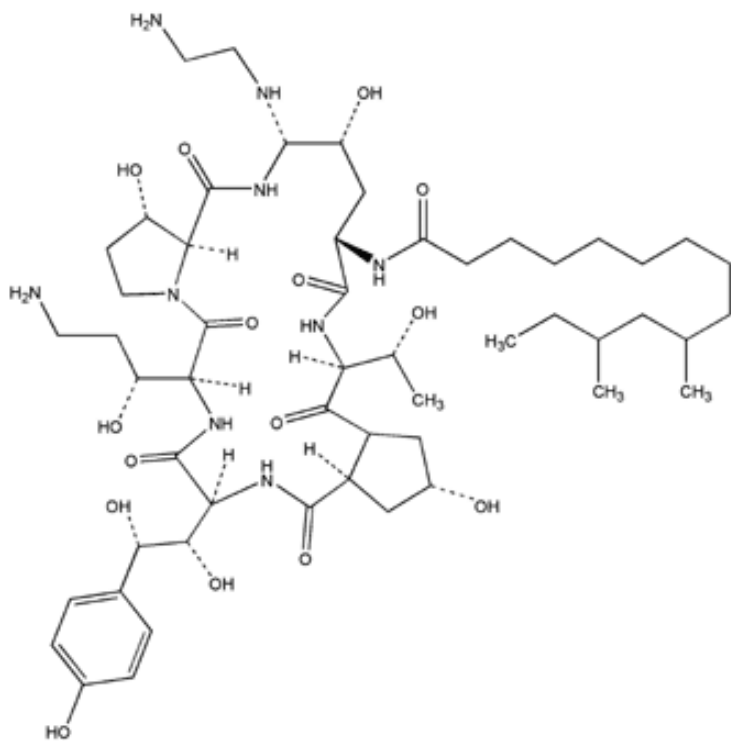


Amorolfina



Equinocandinas

A chamada classe dos **Equinocandinas** constitui os inibidores da **Glucano sintase**, tais como:

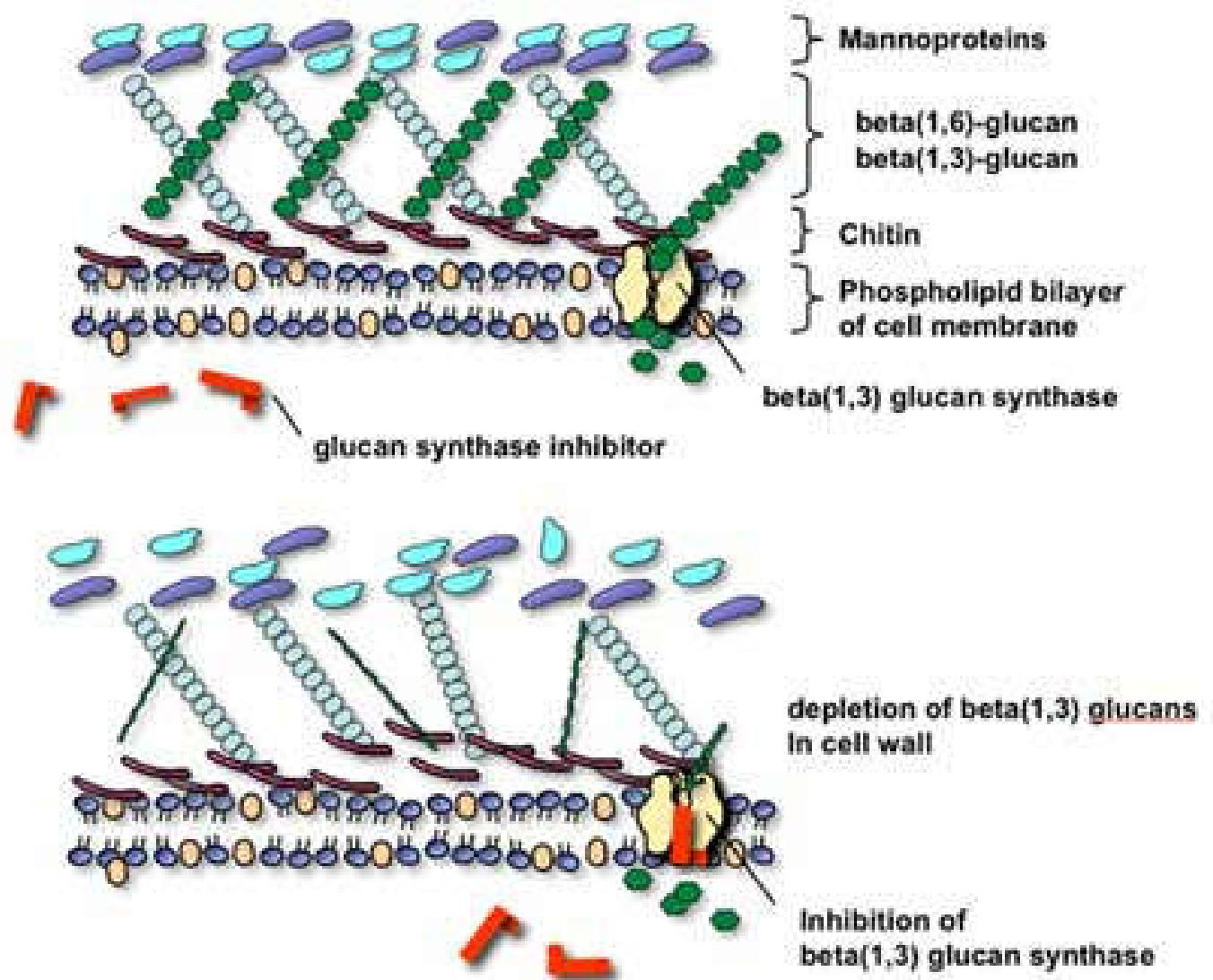


Caspofungina

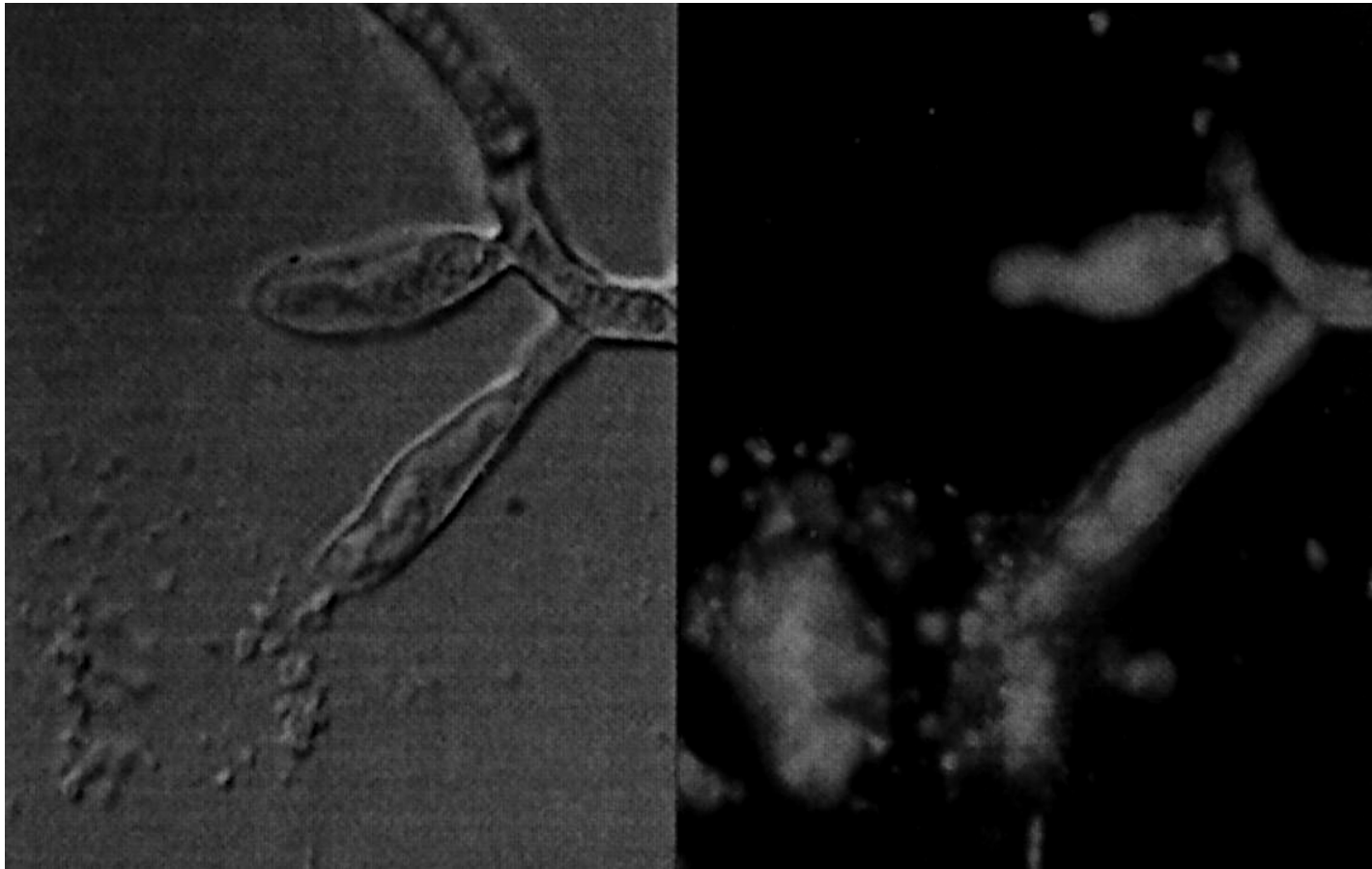
Licenciadas no Brasil:
Caspofungina
Anidafungina

Indicações – Candidiases invasivas

Modo de ação da Caspofungina e Micafungina: inibição da glucano sintase.



Ação de caspofungina numa hifa em crescimento de *Aspergillus*



Espectro de Ação de Equinocandinas:

Atividade:

Alta

Candida albicans,
Candida glabrata,
Candida tropicalis,
Candida krusei
Candida kefyr
Pneumocystis carinii

Média

Candida parapsilosis
Candida guilliermondii
Aspergillus fumigatus
Aspergillus flavus
Aspergillus terreus
Candida lusitanae

Baixa

Coccidioides immitis
Blastomyces dermatitidis
Histoplasma capsulatum
Cryptococcus neoformans
Sporothrix schenckii

Alteração da enzima alvo é fonte de resistência a equinocandinas

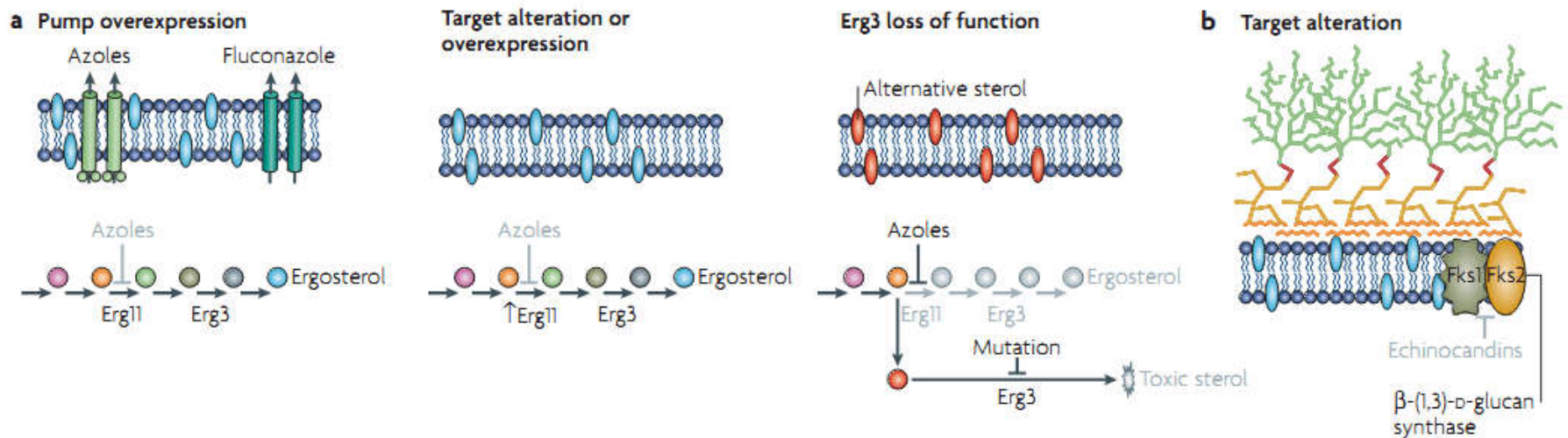
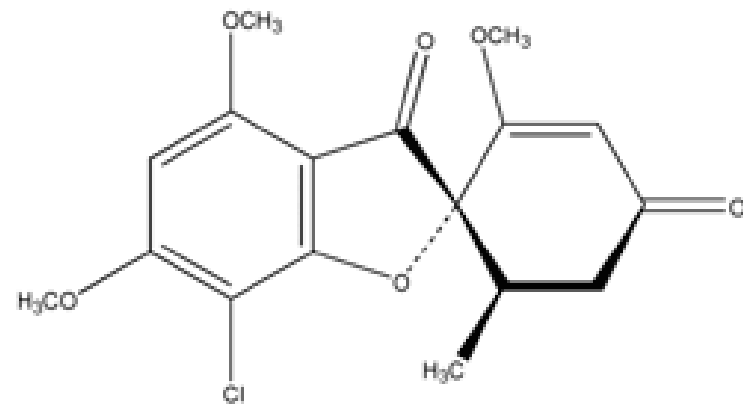


Figure 2 | **Azole and echinocandin resistance mechanisms.** a | Resistance to azoles can result from the upregulation of

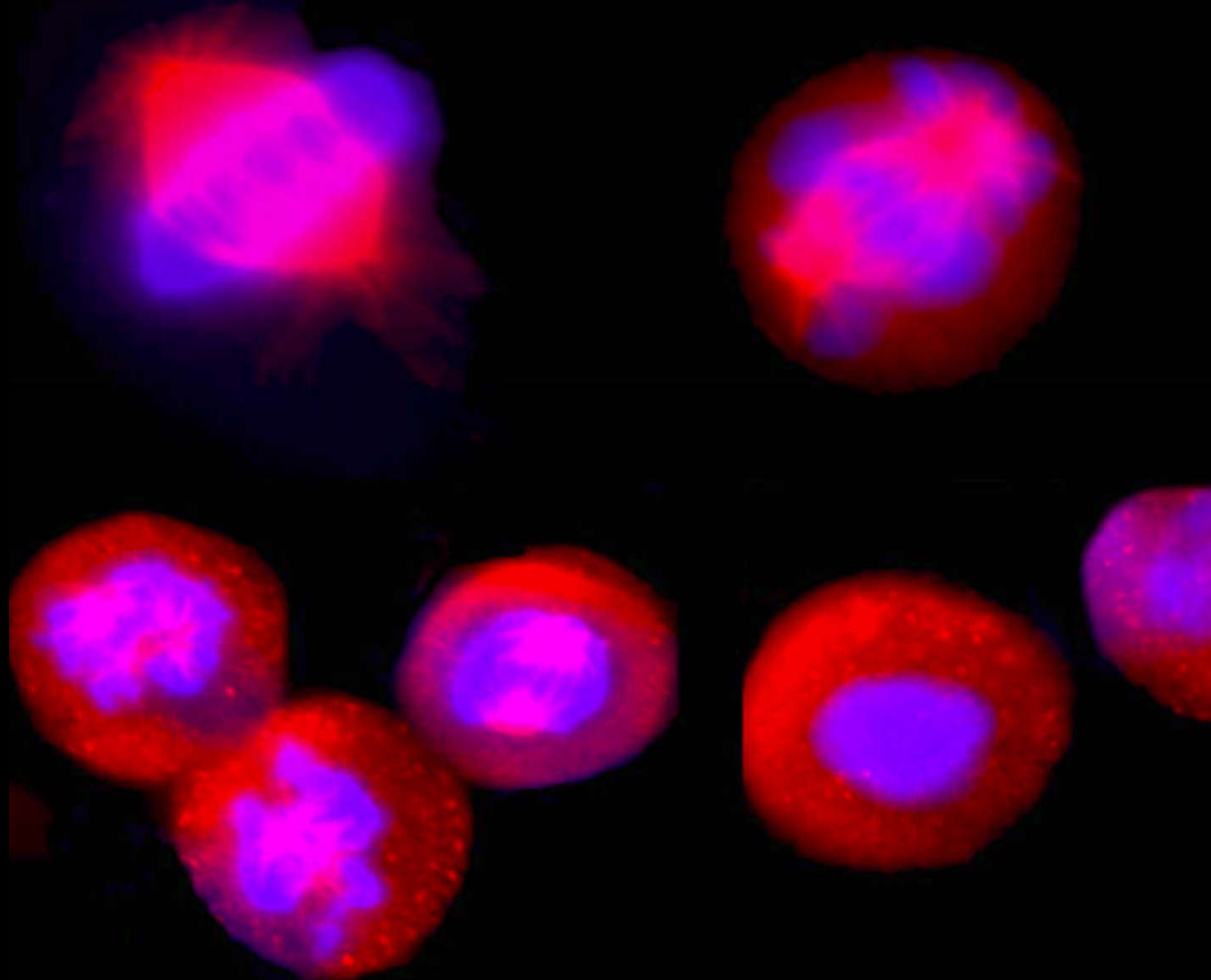
Griseofulvina

Griseofulvina – um dos primeiros anti-fúngicos a ser desenvolvidos, foi inicialmente isolado de *Penicillium griseofulvum* em 1937, e é utilizada contra dermatófitos.



griseofulvin

Modo de Ação da Griseofulvina: Inibição da formação dos microtúbulos celulares necessários, por exemplo, na formação das fibras dos fusos mitóticos.



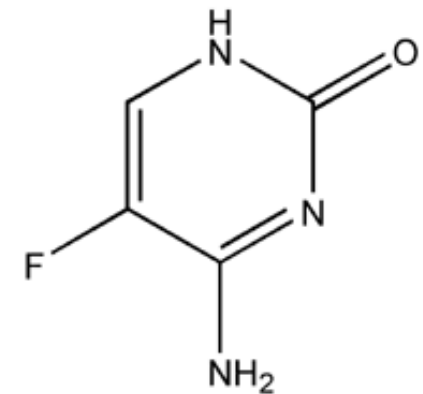
Flucitosina

Antimetabólicos: **Flucitosina:**

Modo de Ação:

Age na síntese de RNA, substituindo uracila por 5-fluor-uracil - inibe também a duplicação do DNA.

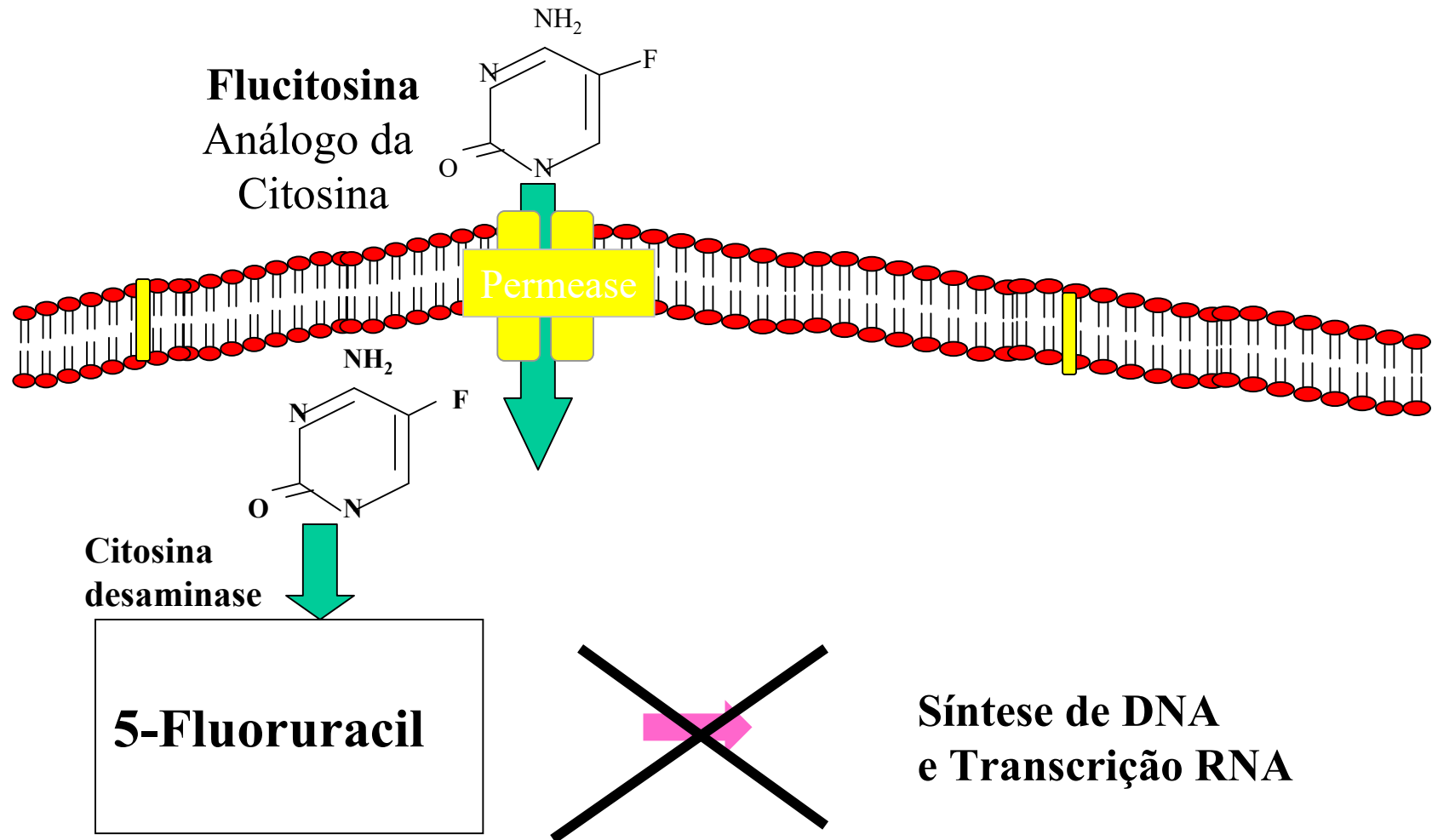
Seu uso é indicado em situações específicas e em conjunto com outros antifúngicos, como anfotericina B.



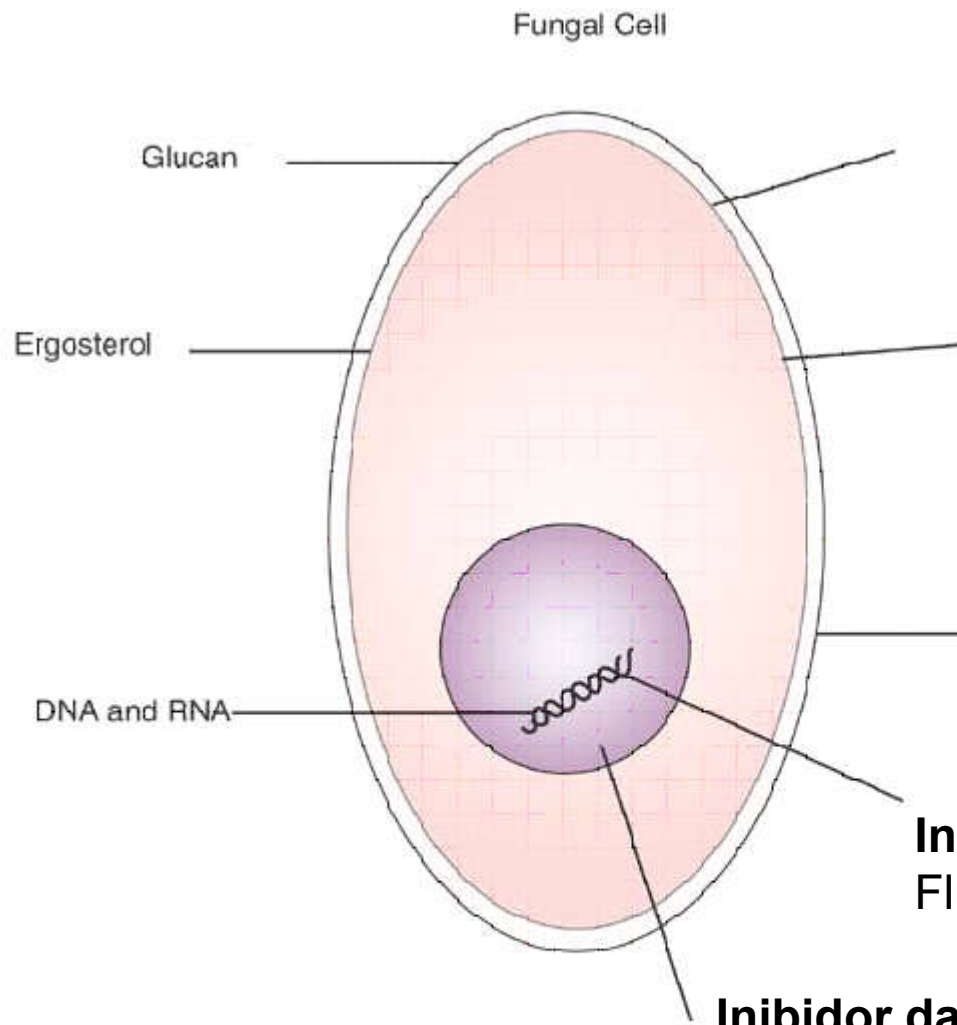
flucytosine

Como efeito colateral pode apresentar intolerância gastro-intestinal e depressão da medula óssea.

Mecanismo de ação - Flucitosina



**Drogas antifúngicas, resumo dos modos
de ação:**



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.

Tratamento Dermatofitoses

Terapêutica: tópica, sistêmica ou combinada.

Uso tópico: amplo espectro – azóis, alilaminas

Uso sistêmico: restrito a dermatófitos : Griseofulvina

Lesões isoladas -> tratamento tópico

Tinea capitis -> tratamento sistêmico

Tinea unguium (grave) -> indicação relativa de tratamento sistêmico

Tratamento prolongado (1 mês (tinea corporis) a 1 ano (tinea unguium) – recidiva por *T. rubrum* muito alta

Tratamento Malasseziose:

Limpeza -

Cloritrimazol - uso tóxico

Fluconazol - uso oral - casos mais graves

Tratamento Candidiase

	Azoles		Polyenes	Echinocandins
	Fluconazole	Voriconazole	Amphotericin formulations	Caspofungin
<i>Candida species</i>				
<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

Tratamento Criptococose , Histoplasmosse, Coccidioidomicose

Micoses graves com alto grau de morbidade →devem ser tratadas em esquema de internação hospitalar

Anfotericina B : Formas Disseminadas

5-Fluorocitosina : Acompanha o uso de Anfotericina B

Itraconazol/Fluconazol : Formas leves e moderadas, como também pós-utilização da Anfotericina B.

Formulação de terapia segundo Consenso em Criptocose -2008

Tabela 4 - Tratamento em paciente HIV negativo para criptocose em sistema nervoso central.

Indução	Consolidação	Evidência
Anfotericina B: 0,7 a 1mg/kg/dia IV + 5-Fluocitosina: 100mg/kg/dia VO ÷ 4 doses; por 2 semanas	fluconazol 400mg/dia VO por 6 a 10 semanas	BIII ^{82,96}
Anfotericina B: 0,7 a 1mg/kg/dia IV + 5FC: 100mg/kg/dia VO por 6 a 10 semanas		BII ^{6, 26, 109}
Anfotericina B: 0,7 a 1mg/kg/dia IV por 6 a 10 semanas		CI ⁹⁶
Casos refratários ou intolerância à anfotericina B		
Anfotericina B lipossomal 3 a 6mg/kg/dia por 6 a 10 semanas		BII ⁵⁵
Anfotericina B complexo lipídico 5mg/kg/dose (diário por 2 semanas e 3X semana por 4 semanas; dose média acumulativa = 3g)		BII ⁴

Tratamento Paracoccidiomicose

Tratamento longo relapso é frequente. Responde a:

→ Sulfonamidas (inibição síntese DNA fungo) , indicado para as formas leves e moderadas, por até 18 meses.

→ Anfotericina B - casos graves

→ Azóis: Cetoconazol, Itraconazol, Fluconazol – indicados para as formas leves e moderadas também por até 18 meses.

TRATAMIENTO Coccidiodomicose:

Derivados Azólicos: Itraconazol, Fluconazol,
Cetoconazol

Anfotericina B

Tratamento Esporotricose

- **Iodo**
 - **Itraconazol e cetoconazol**
 - **Terbinafina**
- » **Fluocitosina**

Tratamento Aspergilose

- Forma nasal em cães
 - Topicamente com clotrimazol (seios nasais e vias aéreas)
 - Itraconazol (se o tópico falhar)
- Forma disseminada
 - Itraconazol
 - Caspofungina

