

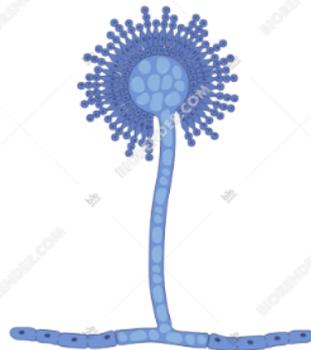
ANTIFÚNGICOS

Luciana B. Lopes

Departamento de Farmacologia, ICB-USP



Biorender



Considerações gerais

- Infecções fúngicas geralmente associadas à pele e mucosas
- Podem ser graves quando sistêmicas
- Importância econômica (comestíveis, fabricação de produtos)
- Em humanos - 1970: ↑ incidência
 - Imunossupressores
 - Uso indiscriminado de antibióticos

Table 6. Variables that account for the current trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections^a

Increasing number of susceptible hosts: transplant type

Centre-to-centre differences: patient selection

Greater laboratory expertise in detection and identification of fungi

Use of new transplant modalities for haematopoietic stem-cell transplantation

Changing surgical techniques: evolution in organ transplant practices

Use of corticosteroid-sparing regimens and overall conservative approach to immunosuppression

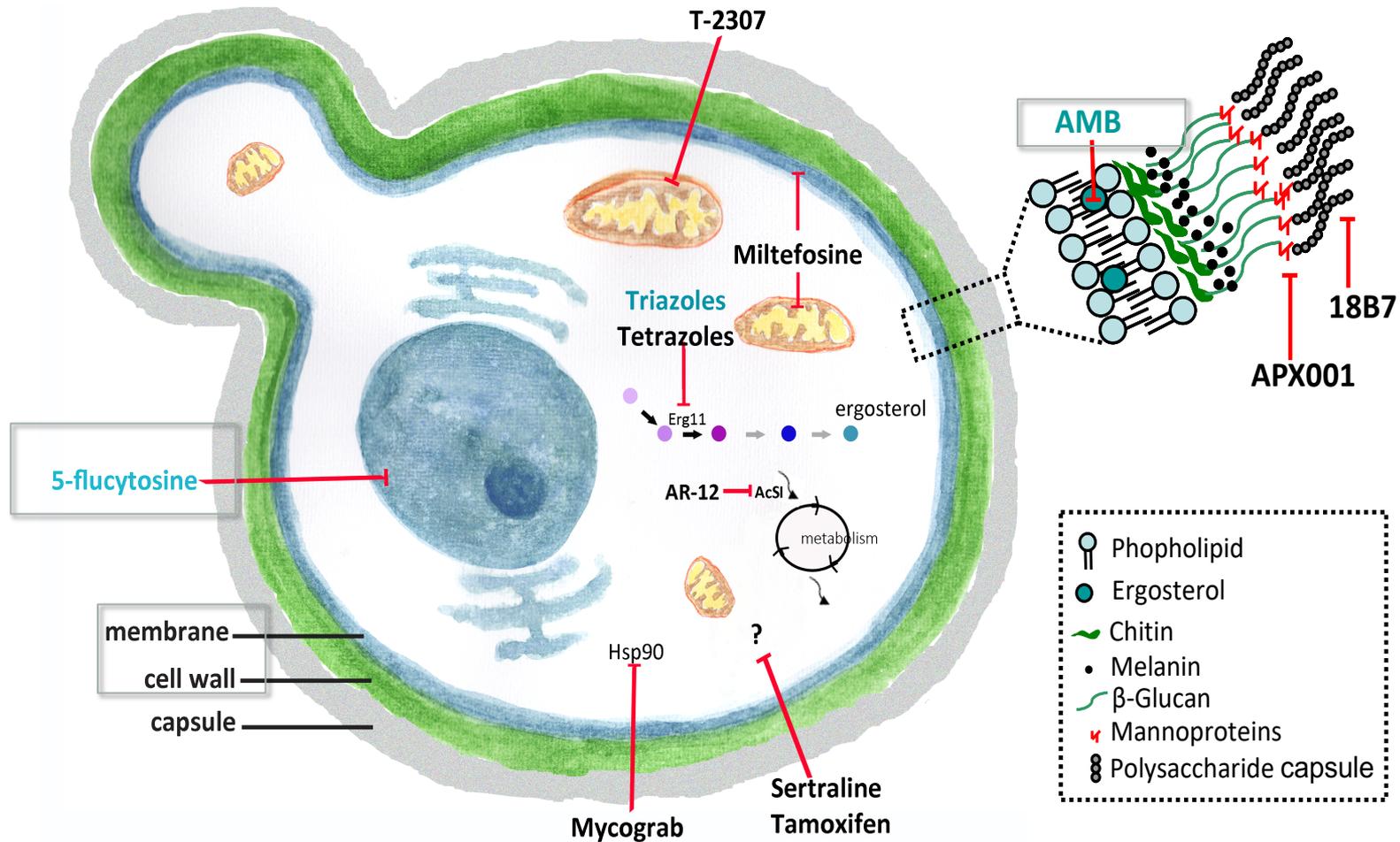
Use of novel immunosuppressive agents

Antimicrobial prophylactic practices

Exposure to azoles

Better control of underlying diseases

Potenciais alvos para antifúngicos



1. Fármacos que afetam a permeabilidade da membrana celular

2. Fármacos que afetam a síntese de ergosterol na membrana celular

3. Fármacos que afetam a parede celular

4. Fármacos que afetam a síntese de ácidos nucleicos

5. Fármacos que afetam a divisão celular

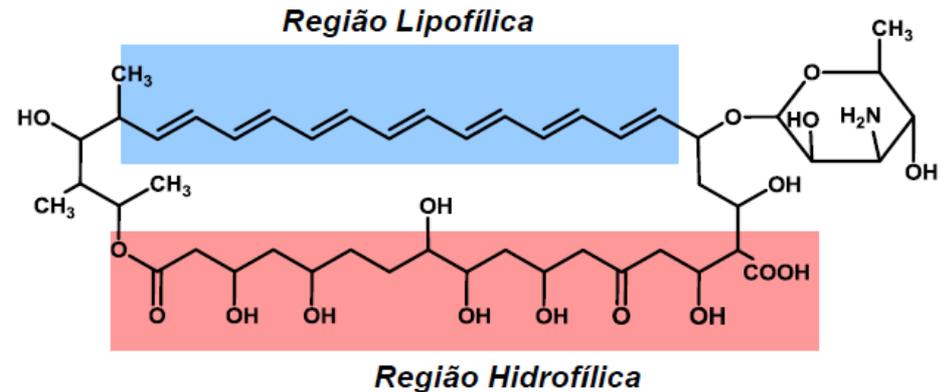
1. permeabilidade da membrana celular
2. síntese de ergosterol na membrana celular
3. parede celular
4. síntese de ácidos nucleicos
5. divisão celular

1. Fármacos que afetam a permeabilidade da membrana celular

Poliênicos – anfotericina B e nistatina

Anfotericina B

- Descoberta em 1956
- Isolado do actinomiceto *Streptomyces nodosus*, solo, Venezuela
- Família de 200 compostos insolúveis em água, os mais estudados até hoje têm 4-9 duplas conjugadas

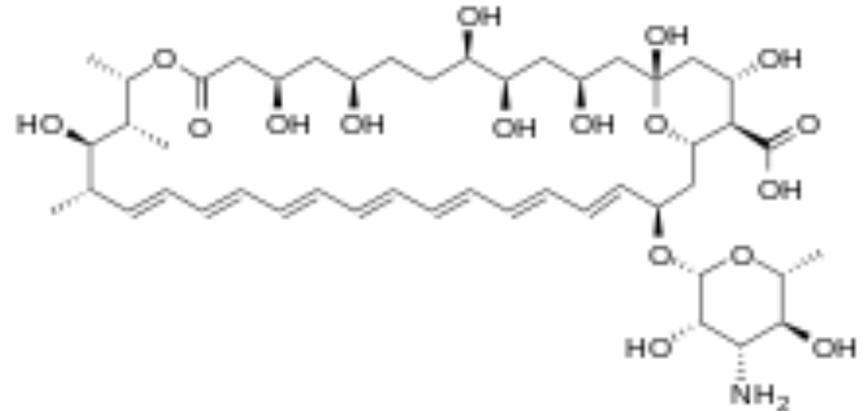


***STREPTOMYCES NODOSUS* SP. N., THE AMPHOTERICIN-PRODUCING ORGANISM**

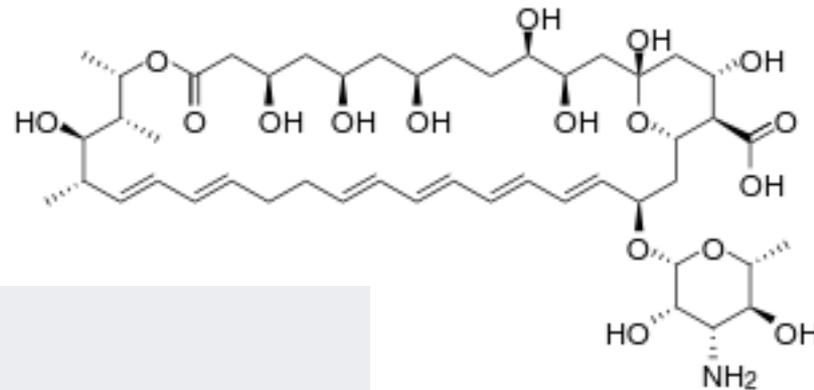
[William H. Trejo and R. E. Bennett](#)

J. Bacteriol. 85:436–439. 1963

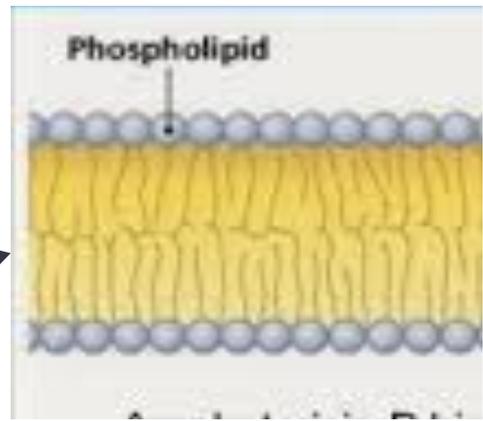
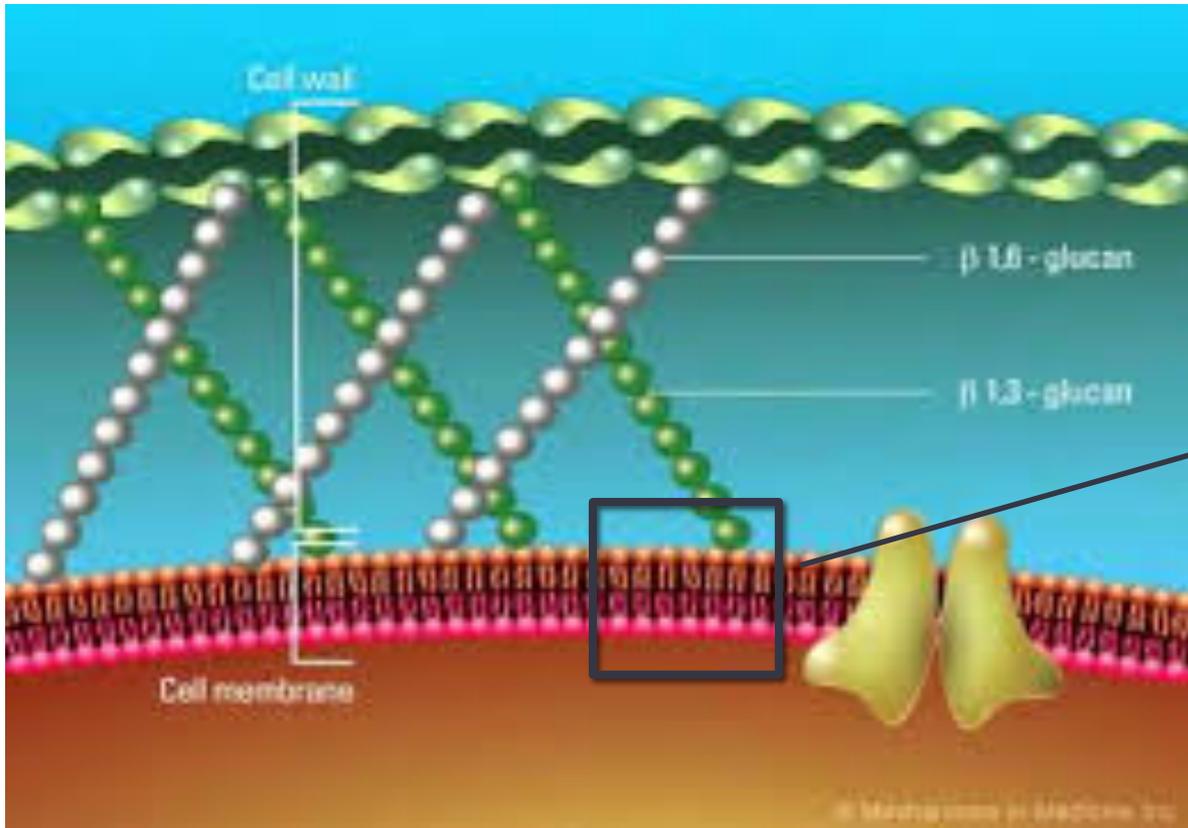
- Anfotericina B



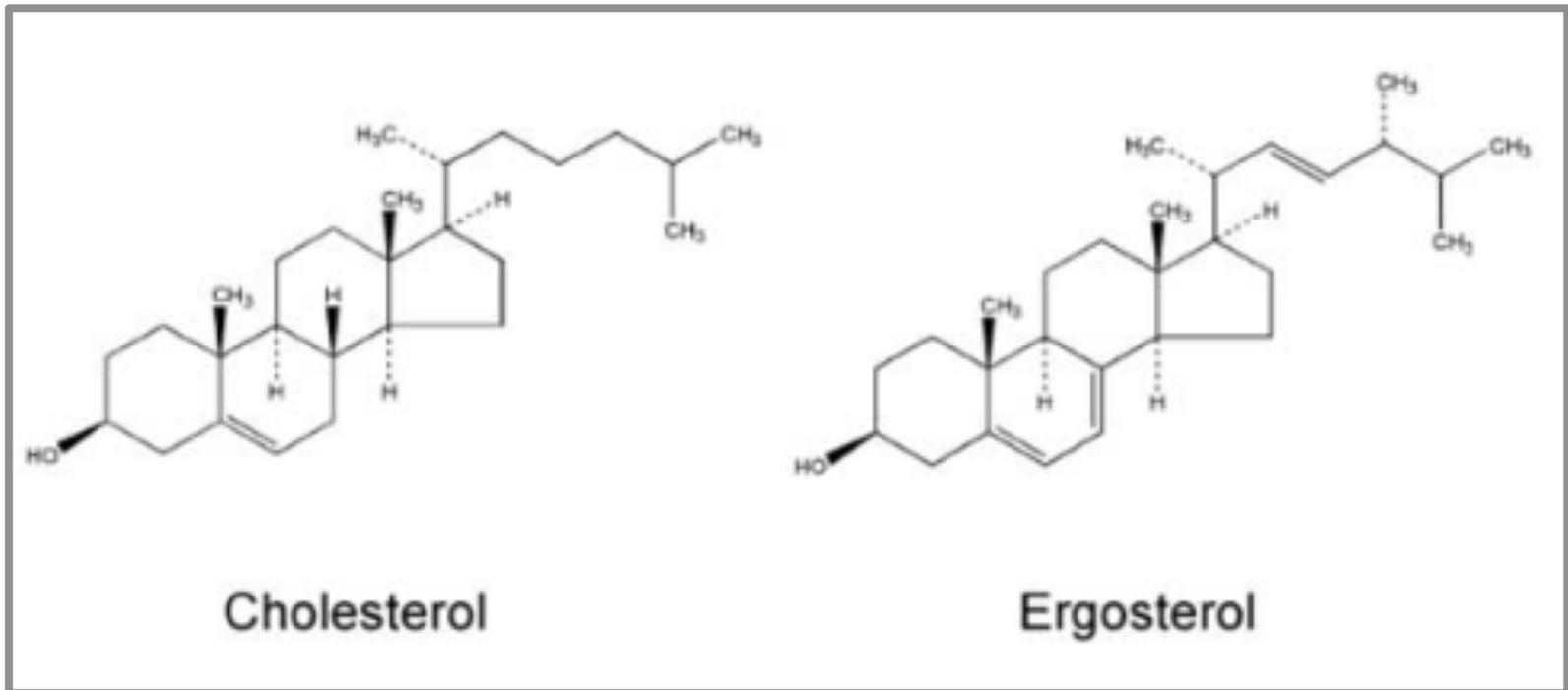
- Nistatina



- Região hidrofílica
- Região hidrofóbica
- Número de duplas ligações → atividade antifúngica e toxicidade



Fungo: ergosterol
 Humanos e animais: colesterol



Afinidade da anfotericina B pelo ergosterol é 500x maior que pelo colesterol

- Infecções fúngicas sistêmicas causadas por *Criptococos*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Blastomices*
- Leishmaniose

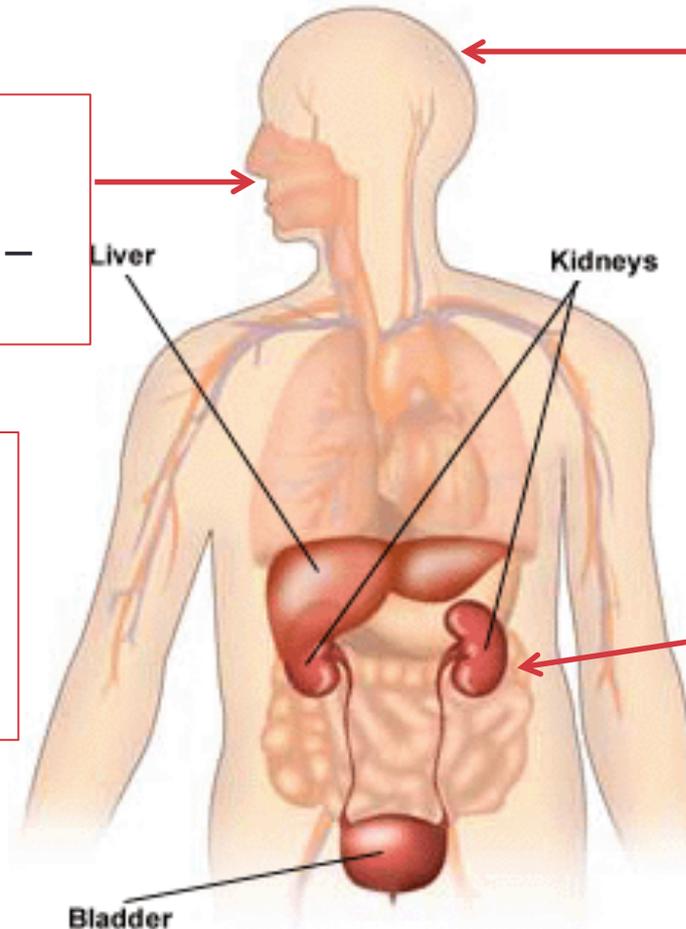
Indicações

Farmacocinética anfotericina - convencional



Baixa absorção oral
Administração i.v.-infusão
Baixa solubilidade em água –
complexo com deoxicolato

Ampla distribuição
90% ligação proteínas
plasmáticas
Ligação a tecidos (longo
 $t_{1/2}$)



penetração **restrita** no
SNC (2-3% conc.
plasmática)

Administração
intratecal para
alguns tipos de
meningite fúngica
que não respondem
a outros agentes

Eliminação renal

Alta toxicidade renal!
Reduzir taxa de infusão
de 4 para 24 h reduz a
toxicidade

ANFOTERICINA B

TOXICIDADE LIMITA O USO CLÍNICO

Reações imediatas decorrentes da infusão

“Tempestade de citocinas”

Febre, calafrio, hipotensão

Podem ser melhoradas reduzindo a taxa de infusão e pré-medicação

Efeitos Renais

Vasoconstrição das arteríolas aferentes

Alta toxicidade renal!
Reduzir taxa de infusão de 4 para 24 h reduz a toxicidade

Efeitos hematológicos

Anemia

Efeitos cumulativos e dependentes da dose

Nistatina

Mesmas características da anfotericina B

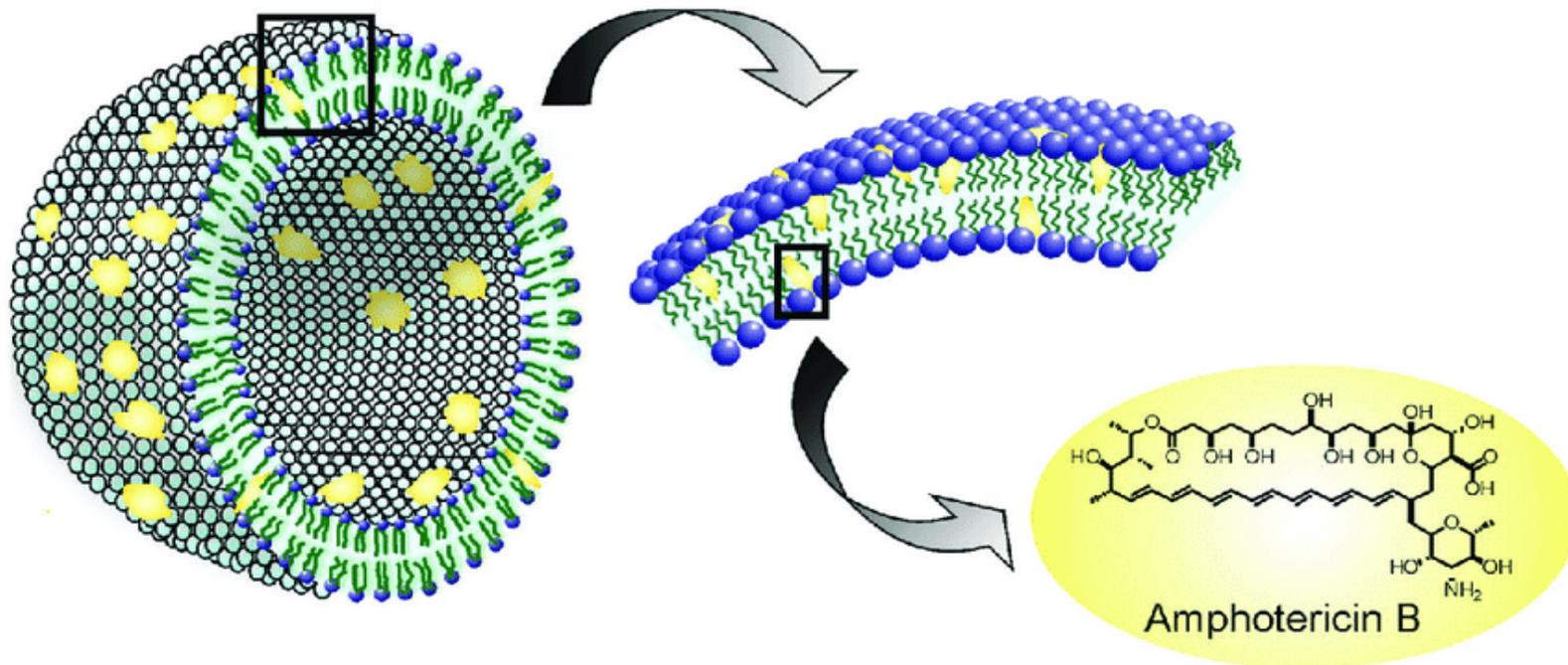
Utilizada topicamente para o tratamento de candidíase de pele, mucosa vaginal e oral

Não é absorvida pela pele, vagina ou TGI

características	anfotericina	nistatina
Administração*	IV, formulação convencional e lipossomal	Tópica (cutânea, oral vaginal)
Excreção	Lenta, renal	Não há absorção
uso	Infecções sistêmicas graves	Tratamento local
Efeitos adversos	Diversos	

* Baixa absorção GI, utilizado por via oral apenas para tratamento de infecções do trato GI

- Espectro:
 - Amplo espectro
- Atividade:
 - fungicidas

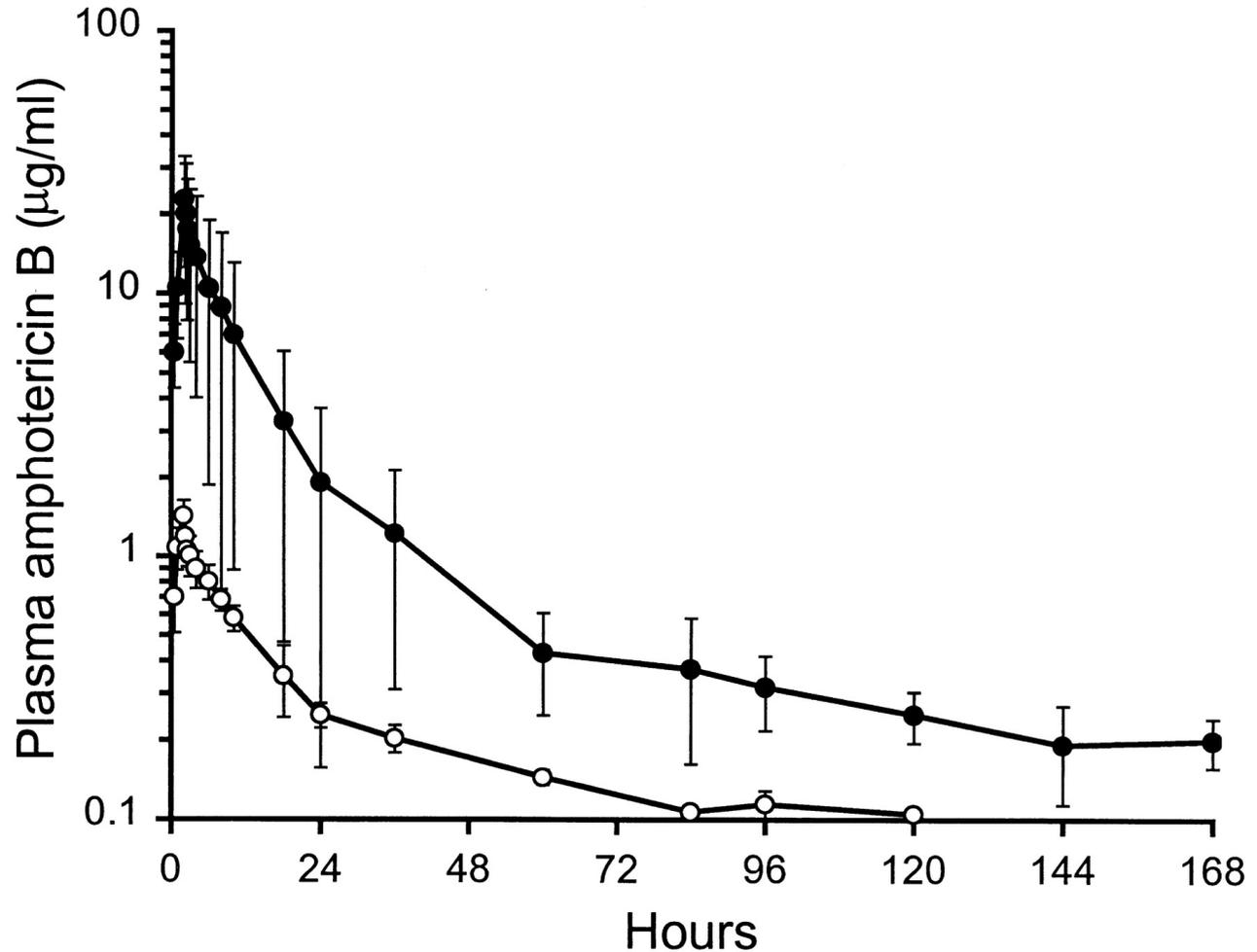


AmBisome (Gilead), 80-100 nm

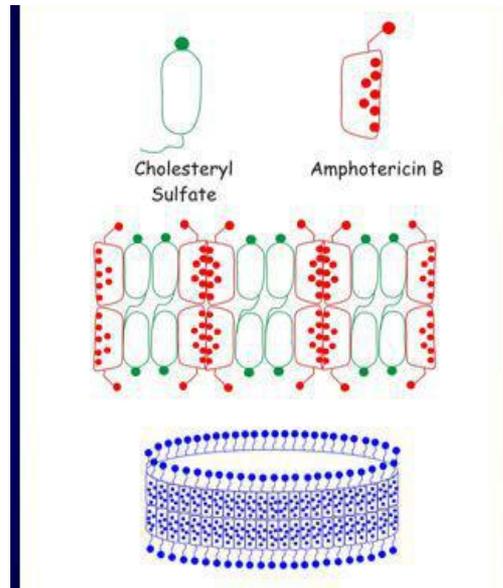


Gutierrez et al., Chemical Society Reviews 2015

Concentrations of amphotericin B in plasma after a 2-h infusion of 2 mg of liposomal amphotericin B/kg (closed circles) or 0.6 mg of amphotericin B deoxycholate/kg (open circles) in healthy subjects.



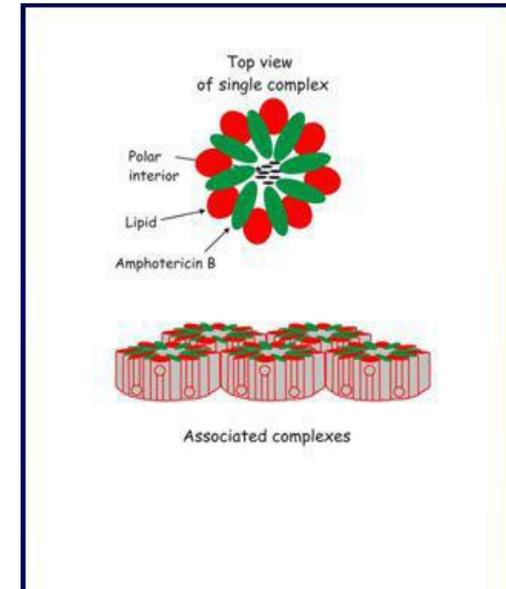
Amphocil (Amphotech, Intermune)



Disk-like particles
Carrier lipids: Cholesteryl sulfate
Particle size (μm): 0.12-0.14

- Complexos de anfotericina com sulfato de colessterila
- Forma de disco

Abelcet (Enzon)



Ribbon-like particles
Carrier lipids: DMPC, DMPG
Particle size (μm): 1.6-11

- Complexo de fosfolipídeos (DMPC e DMPG) com anfotericina

Diferença de custo

“To increase access to this drug, the World Health Organization (WHO) established an agreement with the manufacturer Gilead Sciences, Inc¹³, in January 2010 to ensure a significant reduction in the price of the drug in countries where VL was endemic. This cost reduction allowed the drug to be incorporated into the Public Health System in Brazil. “ (Assis, Rev Soc Bras Med Trop 50(4):478-482, July-August, 2017)

Rev Soc Bras Med Trop 50(4):478-482, July-August, 2017

TABLE 1

Estimated direct cost of drug regimens recommended by the Brazilian Ministry of Health for the treatment of patients diagnosed with visceral leishmaniasis.

Items included in the estimates	N-methylglucamine antimoniate intramuscular CMED/ANVISA (USD)	N-methylglucamine antimoniate intravenous CMED/ANVISA (USD)	Amphotericin B deoxycholate CMED/ANVISA (USD)	Liposomal amphotericin B CMED/ANVISA (USD)	Liposomal amphotericin B WHO/MH (USD)
Drug	155.27	155.27	126.67	11,239.36	340.00
Remuneration of the physician ¹	70.16	70.16	58.47	35.08	35.08
Remuneration of the nursing technician ²	40.56	75.83	374.46	75.83	75.83
Remuneration of the nurse ³	90.38	168.97	834.07	168.91	168.91
Consumables ⁴	5.57	140.84	98.70	29.92	29.92
Personal protective equipment ⁵	14.78	16.49	11.73	3.91	3.91
Tests ⁶	41.80	41.84	18.60	6.14	6.14
Total	418.52	669.40	1,522.70	11,559.15	659.79

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; WHO: World Health Organization; MH: Ministry of Health; USD: United States Dollars. ¹Monthly salary corresponding to a 40-hour work week: USD 2,806.37; ²Monthly salary corresponding to 40-hour work week: USD 564.55; ³Monthly salary corresponding to a 40-hour work week: USD 1,257.27; ⁴Equipos, three-way stopcocks, dextrose solutions, Jelco catheters, hypodermic needles, plastic tubes for blood collection, cotton, and ethanol; ⁵Gloves and masks; ⁶N-methylglucamine antimoniate: Urea and creatinine, 2 × per week; electrocardiogram, blood count, alkaline phosphatase, aspartate transaminase, alanine transaminase, gamma-glutamyl transferase, amylase, bilirubin, albumin, and lipase, 1 × per week. Amphotericin B deoxycholate and liposomal amphotericin B: Urea, potassium, magnesium, and creatinine, 2 × per week; blood test, 1 × per week.

TABLE 1.

Antifungal drug resistance mechanisms of *C. albicans*, *C. neoformans*, and *A. fumigatus*

Antifungal drug class	Description		
	<i>Candida albicans</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
Polyene	Reduced-ergosterol-content; related species with reduced intrinsic susceptibility, <i>C. lusitanae</i>	Defective sterol delta8-7 isomerase activity	Related species with reduced intrinsic susceptibility, <i>A. terreus</i>
Triazole	Mutation or overexpression of target P450 _{DM} (Erg11), constitutive upregulation of multidrug transporters, loss of function of Erg3, Hsp90- and calcineurin-mediated stress responses; related species with reduced intrinsic susceptibilities, <i>C. krusei</i> and <i>C. glabrata</i>	Mutation or overexpression of target P450 _{DM} (Erg11), constitutive upregulation of multidrug transporters	Mutation or overexpression of target P450 _{DM} (Cyp51), constitutive upregulation of multidrug transporters, reduced drug penetration
Echinocandin	Mutation of target Fks1, compensatory synthesis of cell wall components, PKC cell wall integrity signaling; related species with reduced intrinsic susceptibilities, <i>C. guilliermondii</i> and <i>C. parapsilosis</i>	Intrinsic clinical resistance	Mutation of target Fks1, compensatory synthesis of cell wall components, calcineurin-mediated stress responses

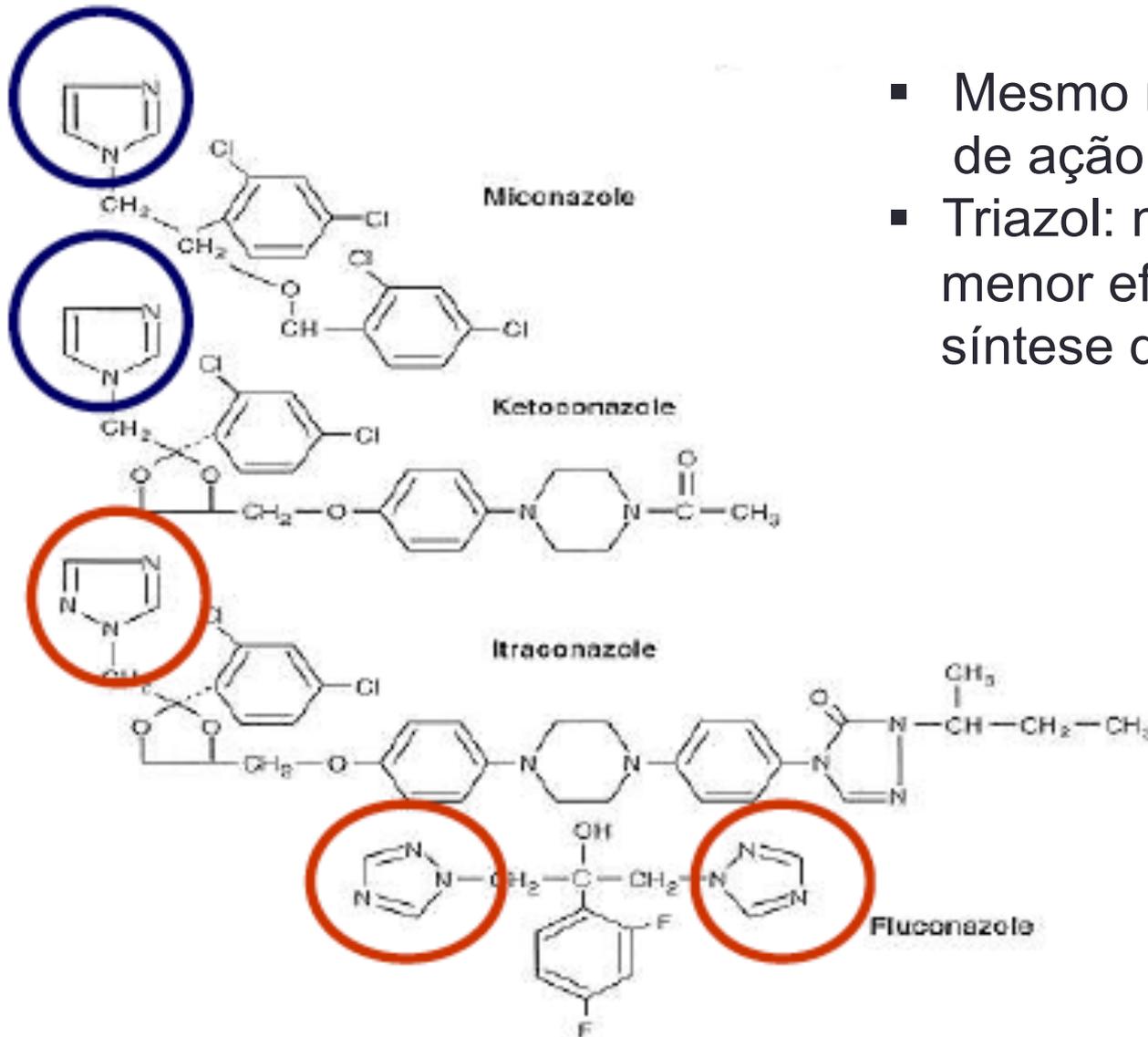
1. permeabilidade da membrana celular
2. síntese de ergosterol na membrana celular
3. parede celular
4. síntese de ácidos nucleicos
5. divisão celular

2. Fármacos que afetam a síntese de ergosterol na membrana celular

- Azóis
- Terbinafina

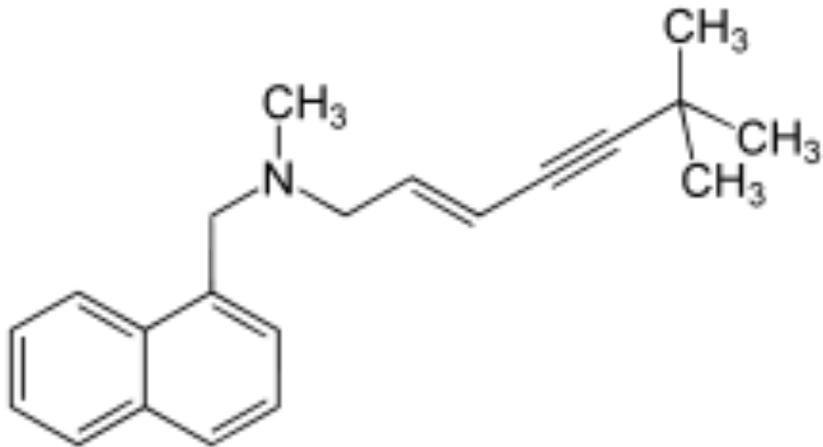
Estrutura molecular e alvos diferentes!!!

• Azóis – imidazóis e triazóis



- Mesmo mecanismo de ação
- Triazol: mais novos, menor efeito na síntese de colesterol

- Terbinafina



Mecanismo de ação do azóis e terbinafina

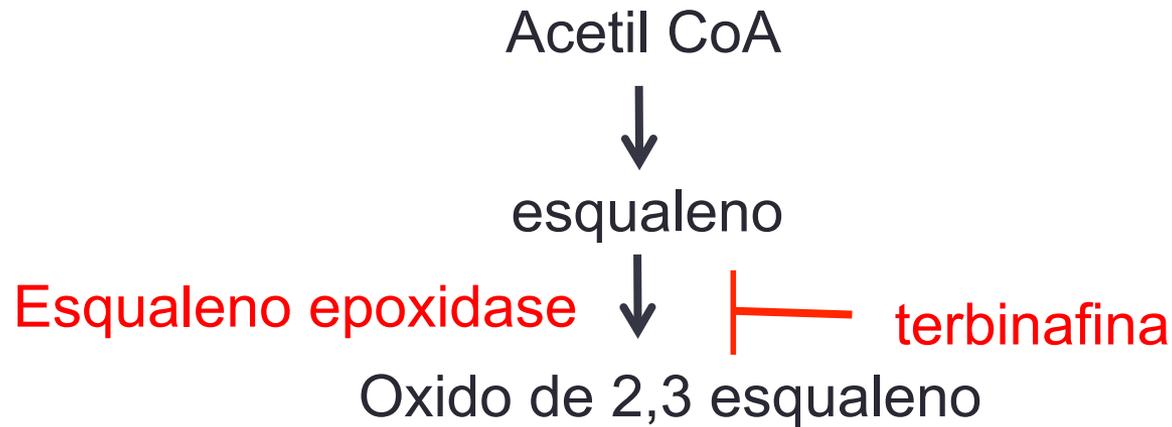
Síntese de ergosterol como alvo e organização da membrana plasmática

Inibição de enzimas envolvidas na biosíntese do ergosterol

- 14- α -desmetilase
 - enzima microsomal - complexo CYP
- Esqualeno epoxidase

◆ Fungicidas

Vídeo: The role of azols (<https://www.youtube.com/watch?v=T-dwE11AhqA>)



Instabilidade da membrana,
alteração de suas
propriedades e de
permeabilidade

permeabilidade e
integridade
membrana

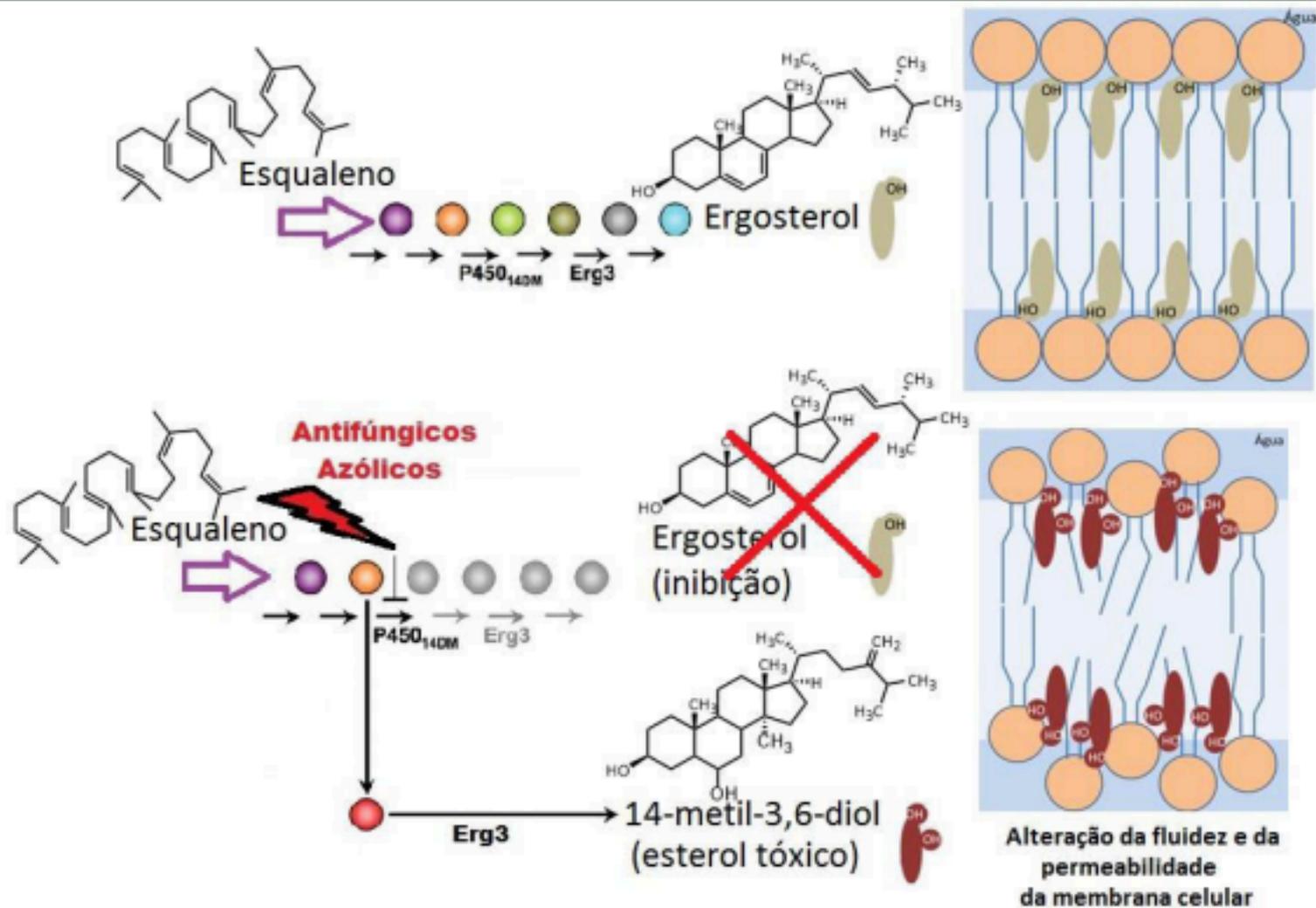


Figura 5. Representação esquemática do mecanismo de ação dos antifúngicos azólicos sobre a síntese de ergosterol e subsequente alteração da composição e da organização da membrana celular (Adaptado de Shapiro, 2011 e Abe, 2009)^{29,30}

Resistência a azóis

- Evidências da necessidade da presença de tirosina no resíduo 140 da enzima
- Histidina ou fenilalanina em isolados clínicos resistentes

Azóis e interações medicamentosas

Inibição de 14- α -desmetilase - CYP

- Inibição cruzada de CYPs humanas

◆ Interações medicamentosa - CYP

	cetoconazol	itraconazol	fluconazol	voriconazol	posaconazol
administração	Oral, tópico (cutâneo e caspa)	Oral ou iv	Oral ou IV	Oral ou iv	Mais novo azol, oral, forma líquida
t _{1/2}	8 h	30 h	25 h		
Absorção GI	pH ácido	Influenciada por pH *Sporanox® (solução concentrada pH 2.0 com agentes solubilizantes)	boa	Boa (~90%)	Boa na presença de alimentos
Metabolização	Extensiva , fígado	fígado	fígado	fígado	Fígado
Efeitos adversos	toxicidade hepática , alterações GI		Náusea e dor abdominal	Distúrbios visuais, irritação cutânea a fotodermatite	Alterações GI
Fatos	Teratogenicidade, Eficácia	Potente Inibidor de	Inibidor fraco de	Inibidor de <u>CYPs</u>	Inibidor de CYP3A4

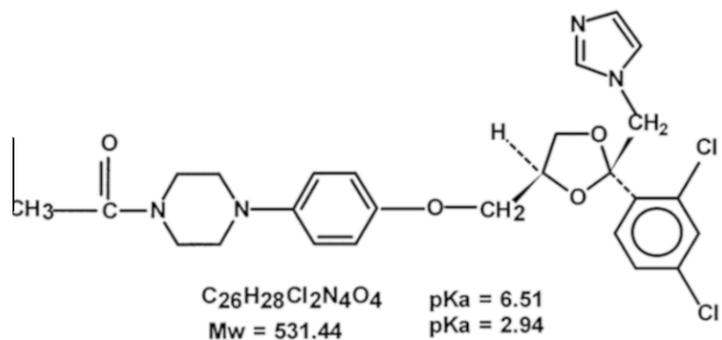
Azole	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4
Fluconazole	++	++	+	++
Itraconazole	+	+	-	+++
Voriconazole	++	++	+++	++
Posaconazole	-	-	-	+++
Isavuconazole	-	-	-	+ / ++

Notes: -, no inhibition; +, mild inhibition; ++, moderate inhibition; +++, strong inhibition. Data from references.^{12,52,53}

Drug plasma concentration increased by itraconazole	
Antiarrhythmics	digoxin, dofetilide ² , quinidine ²
Anticonvulsants	carbamazepine
Antimycobacterials	rifabutin
Antineoplastics	busulfan, docetaxel, vinca alkaloids
Antipsychotics	pimozide ²
Benzodiazepines	alprazolam, diazepam, midazolam, ^{2,3} triazolam ²
Calcium Channel Blockers	dihydropyridines, verapamil
Gastrointestinal Motility Agents	cisapride ²
HMG CoA-Reductase Inhibitors	atorvastatin, cerivastatin, lovastatin, ² simvastatin ²
Immunosuppressants	cyclosporine, tacrolimus, sirolimus
Oral Hypoglycemics	oral hypoglycemics
Protease Inhibitors	indinavir, ritonavir, saquinavir
Other	alfentanil, buspirone, methylprednisolone, trimetrexate, warfarin

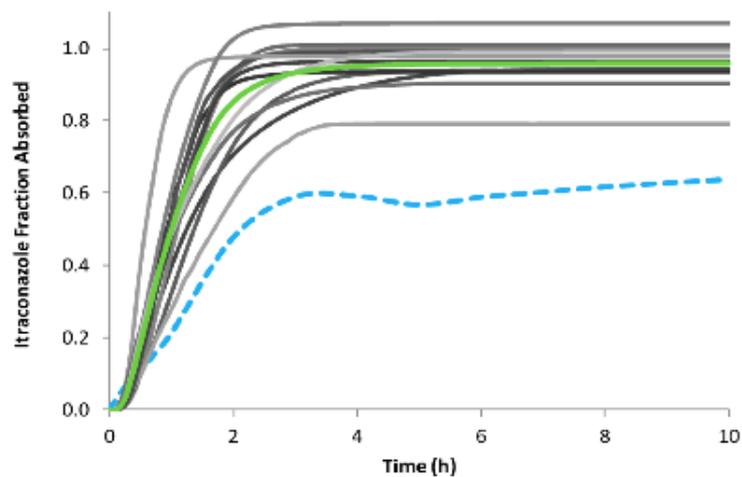
Decrease plasma concentration of itraconazole	
Anticonvulsants	carbamazepine, phenobarbital, phenytoin
Antimycobacterials	isoniazid, rifabutin, rifampin
Gastric Acid Suppressors/Neutralizers	antacids, H ₂ -receptor antagonists, proton pump inhibitors
Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors	nevirapine

Increase plasma concentration of itraconazole	
Macrolide Antibiotics	clarithromycin, erythromycin
Protease Inhibitors	indinavir, ritonavir

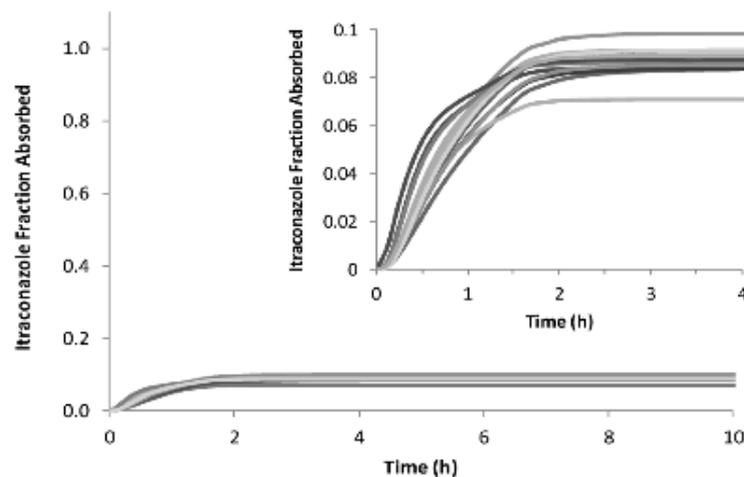


logP=4.3

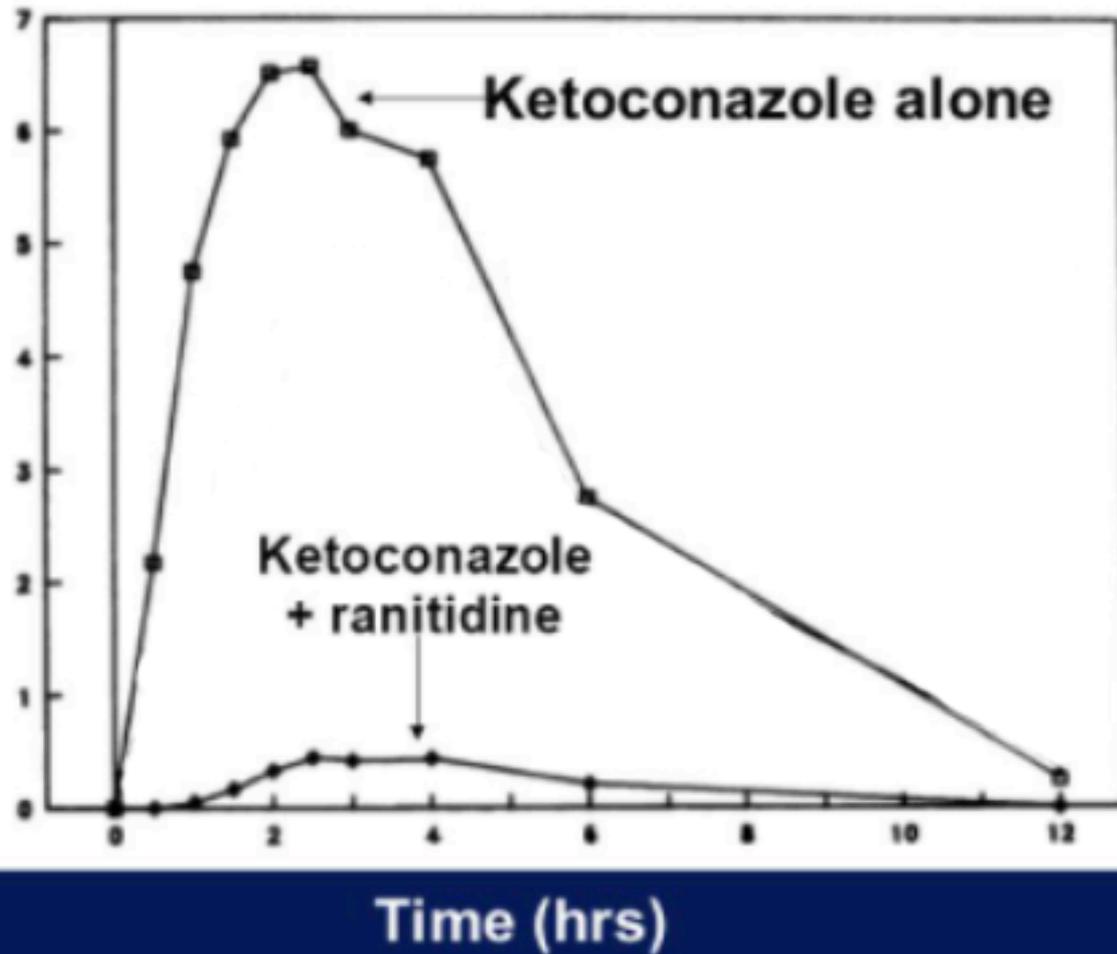
pH 1.2, jejum



pH 5



Ketoconazole Conc. (mcg/mL)



	terbinafina
administração	Tópico (unhas e pele) e oral
$t_{1/2}$	36 h (acúmulo no tecido adiposo e pele)
Absorção GI	Eliminação pré-sistêmica (-40%)
Metabolização	Fígado
Efeitos adversos	Alterações GI
Fatos	Tratamento de infecções em unhas e pele

Indicações

Cetoconazol

- dermatológicas

Itraconazol

- Esporotricose

Fluconazol

- Meningite criptocócica, candidíase mucocutânea

Posaconazol

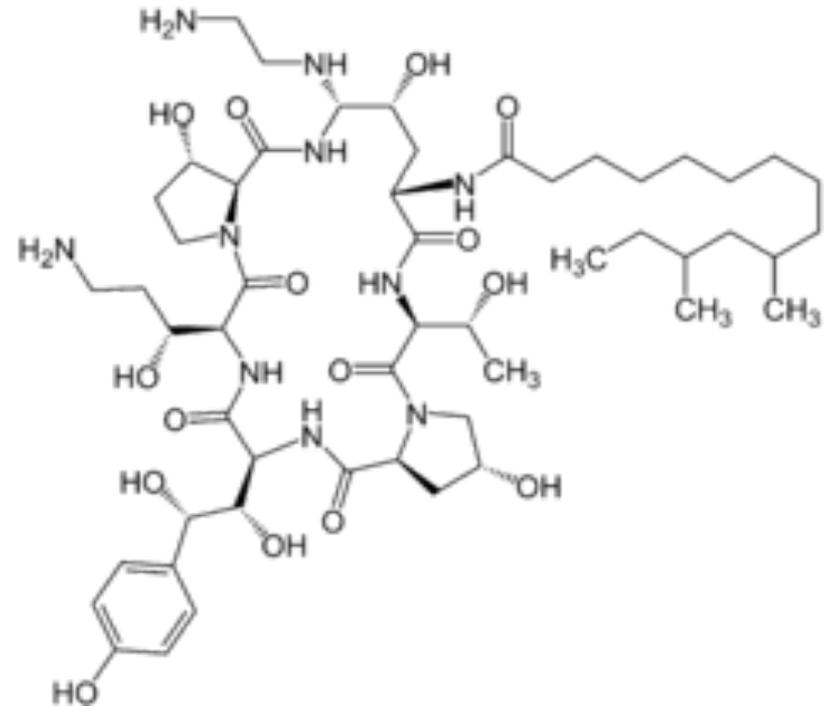
- Amplo espectro; único azol ativo contra zigomicose
- Aspergilose de difícil tratamento
- Profilaxia em pacientes com leucemia e transplantados

1. permeabilidade da membrana celular
2. síntese de ergosterol na membrana celular
- 3. parede celular**
4. síntese de ácidos nucléicos
5. divisão celular

3. Fármacos que afetam a parede celular

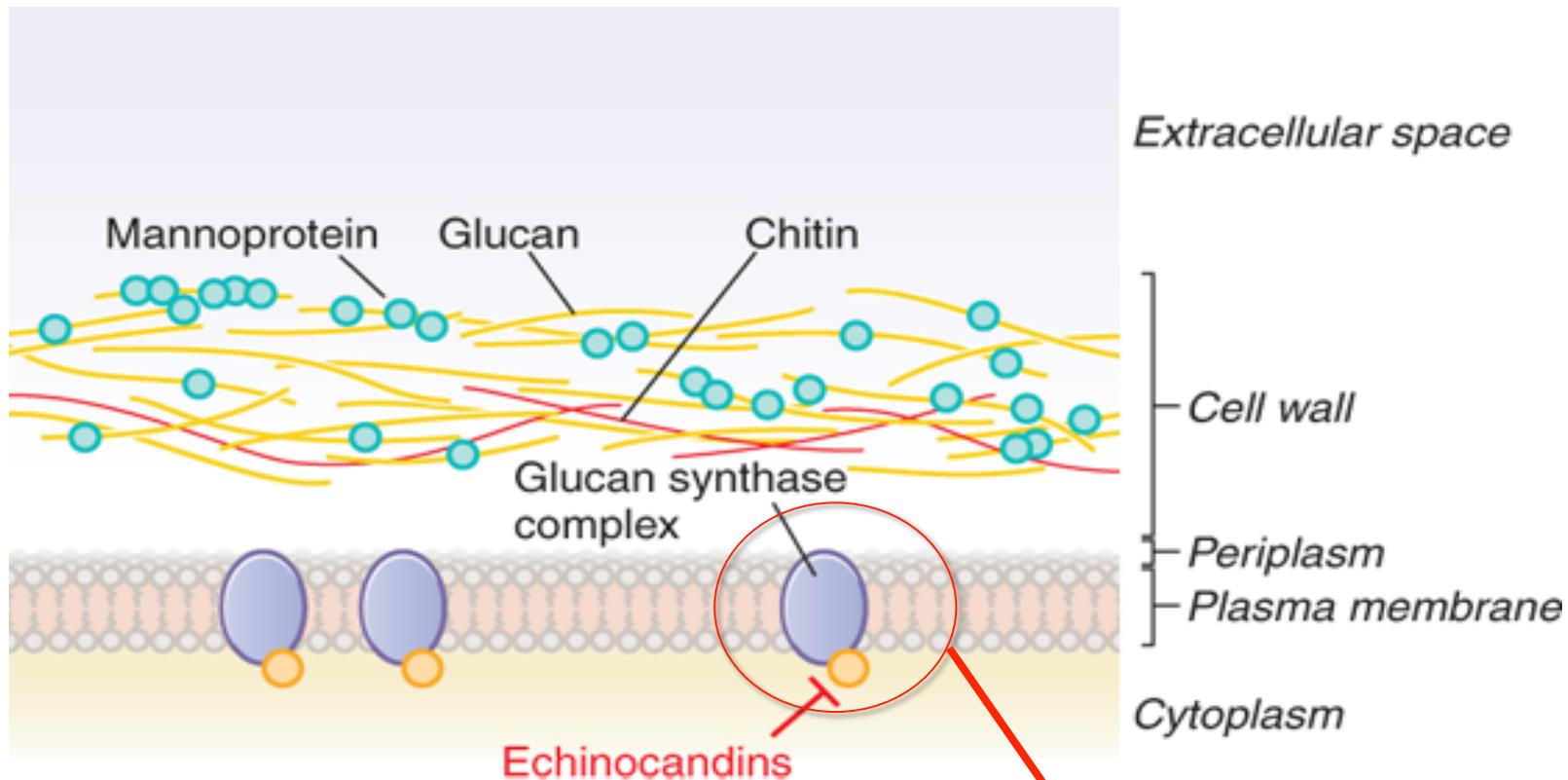
- Caspofungina

- Única aprovada para uso veterinária em animais de pequeno porte - aspergilose, geralmente refratárias a outros tratamentos,
- o custo elevado não estimula uso



- Micafungina

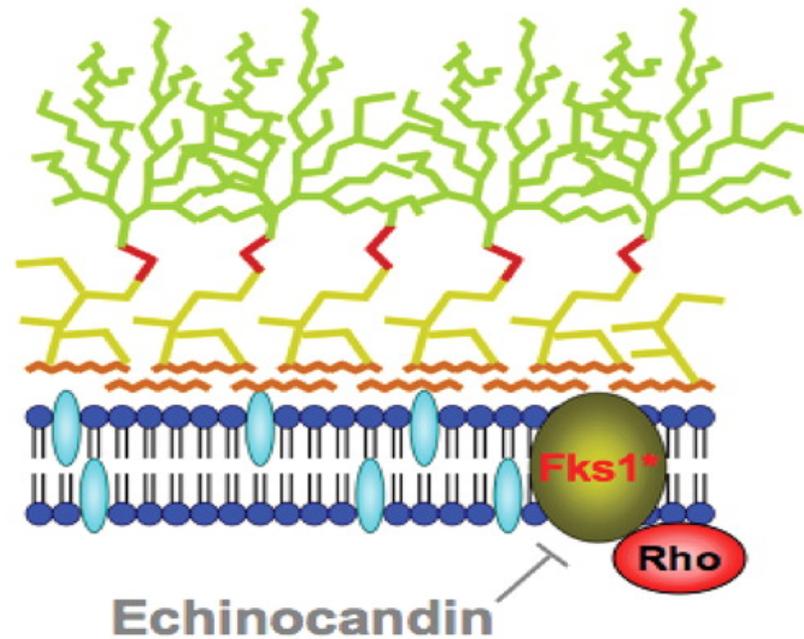
- Anidulafungina



Source: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics, 2nd Edition, www.accesspharmacy.com
 Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Inibição não competitiva do complexo beta-glucana sintase

↓
 Inibição da síntese de $\beta(1,3)$ -D-glucana



-  **chitin**
-  **(1,3)-β-glucan**
-  **(1,6)-β-glucan**
-  **mannan**

65-90% da parede

	caspofungina
administração	IV
Ligação proteínas	97%
T _{1/2}	9-11 h
Metabolização	fígado
eliminação	Urina e fezes
uso	Infecções específicas que não responderam a outros fármacos (resistentes a azóis)

- bem tolerado se infusão for lenta
Infusão rápida – sintomas histamine-like

TABLE 1.

Antifungal drug resistance mechanisms of *C. albicans*, *C. neoformans*, and *A. fumigatus*

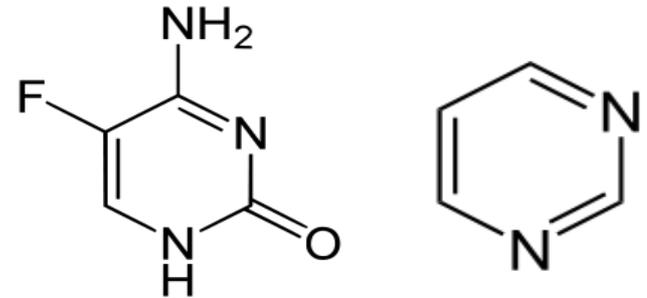
Antifungal drug class	Description		
	<i>Candida albicans</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
Polyene	Reduced-ergosterol-content; related species with reduced intrinsic susceptibility, <i>C. lusitanae</i>	Defective sterol delta8-7 isomerase activity	Related species with reduced intrinsic susceptibility, <i>A. terreus</i>
Triazole	Mutation or overexpression of target P450 _{DM} (Erg11), constitutive upregulation of multidrug transporters, loss of function of Erg3, Hsp90- and calcineurin-mediated stress responses; related species with reduced intrinsic susceptibilities, <i>C. krusei</i> and <i>C. glabrata</i>	Mutation or overexpression of target P450 _{DM} (Erg11), constitutive upregulation of multidrug transporters	Mutation or overexpression of target P450 _{DM} (Cyp51), constitutive upregulation of multidrug transporters, reduced drug penetration
Echinocandin	Mutation of target Fks1, compensatory synthesis of cell wall components, PKC cell wall integrity signaling; related species with reduced intrinsic susceptibilities, <i>C. guilliermondii</i> and <i>C. parapsilosis</i>	Intrinsic clinical resistance	Mutation of target Fks1, compensatory synthesis of cell wall components, calcineurin-mediated stress responses

1. permeabilidade da membrana celular
2. síntese de ergosterol na membrana celular
3. parede celular
4. **síntese de ácidos nucleicos**
5. divisão celular

4. Fármacos que afetam a síntese de ácidos nucleicos

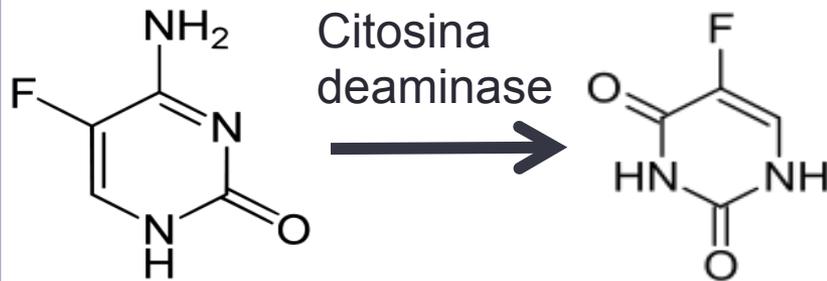
Flucitosina

Análogo de pirimidina fluorada

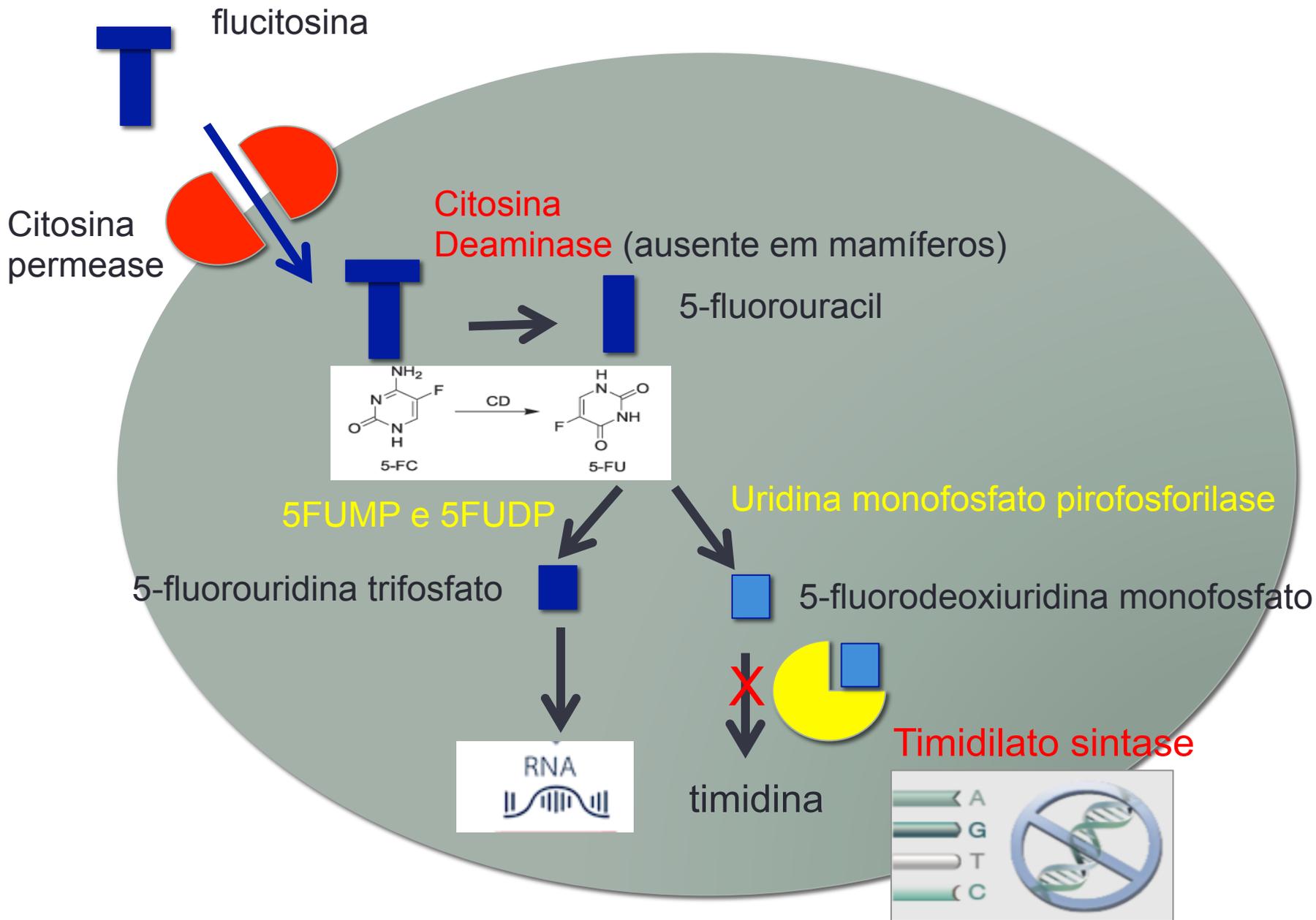


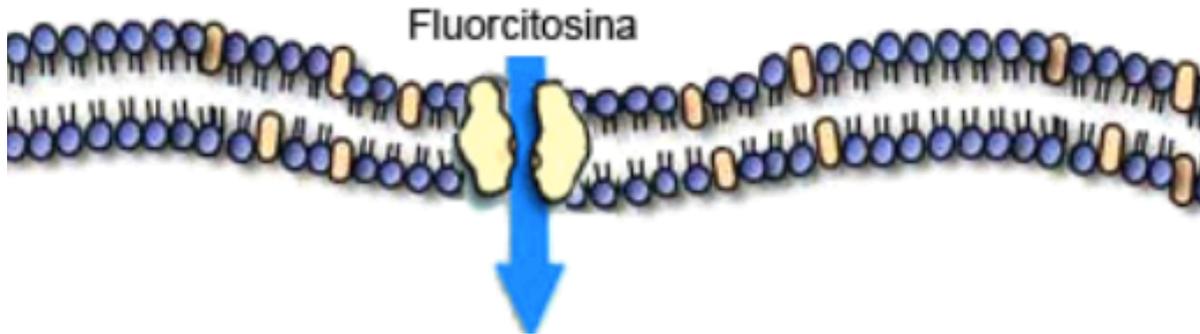
Convertido no antimetabólito 5-fluorouracil em células fúngicas susceptíveis

Não ocorre em células humanas



Transporte facilitado:
- citosina permease transmembrana

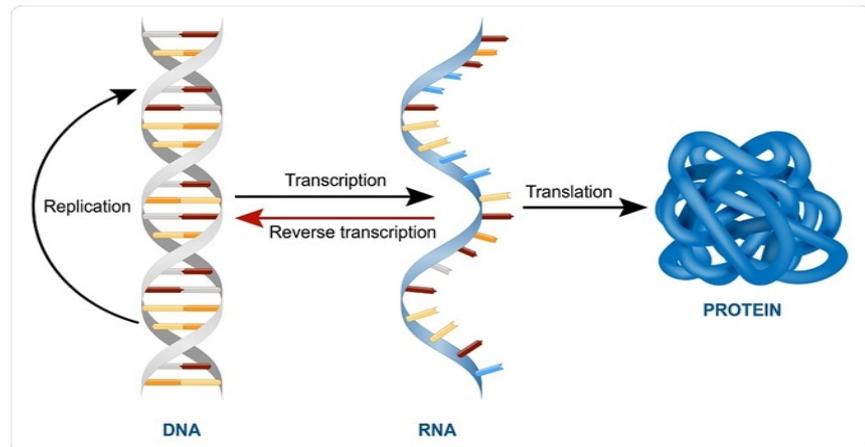




Flucitosina → 5-fluorouracil



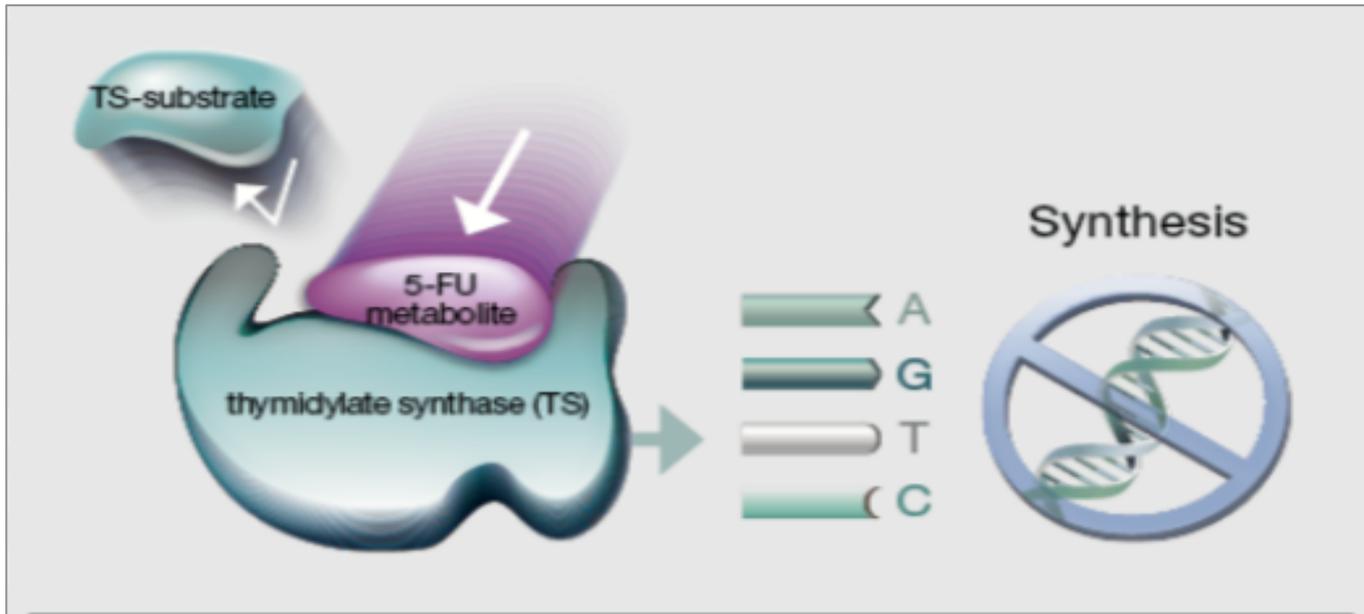
Fluorouridina monofosfato
Fluorouridina difosfato
fluorouridine triphosphate (FUTP)



Uridina monofosfato pirofosforilase

5- fluorouracil → metabólito - (fluorodeoxiuridina monofostato: FdUMP)

↓
Inibe timidilato sintase e síntese de timidina
Inibição síntese de DNA



- Formação de complexo estável com TS

seletividade:

- células de mamíferos não convertem flucitosina (ausência de citosina deaminase)

Resistência:

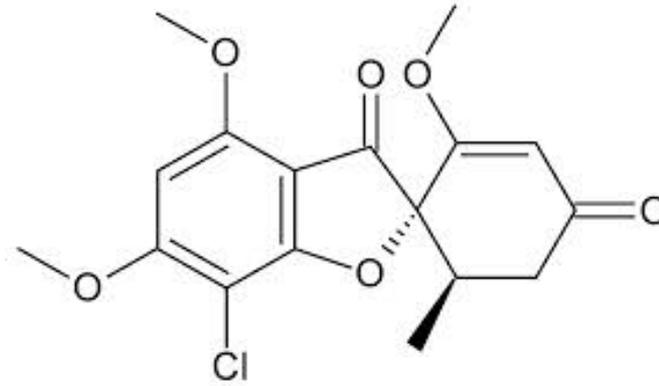
- ↓ atividade citosina deaminase (conversão)
- ↓ expressão permease necessária para transporte do fármaco

	flucitosina
administração	Infusão IV ou oral
eliminação	Urina
uso	Associação com anfotericina B ou itraconazol por causa de resistência
particularidades	Penetra no SNC Fungistático

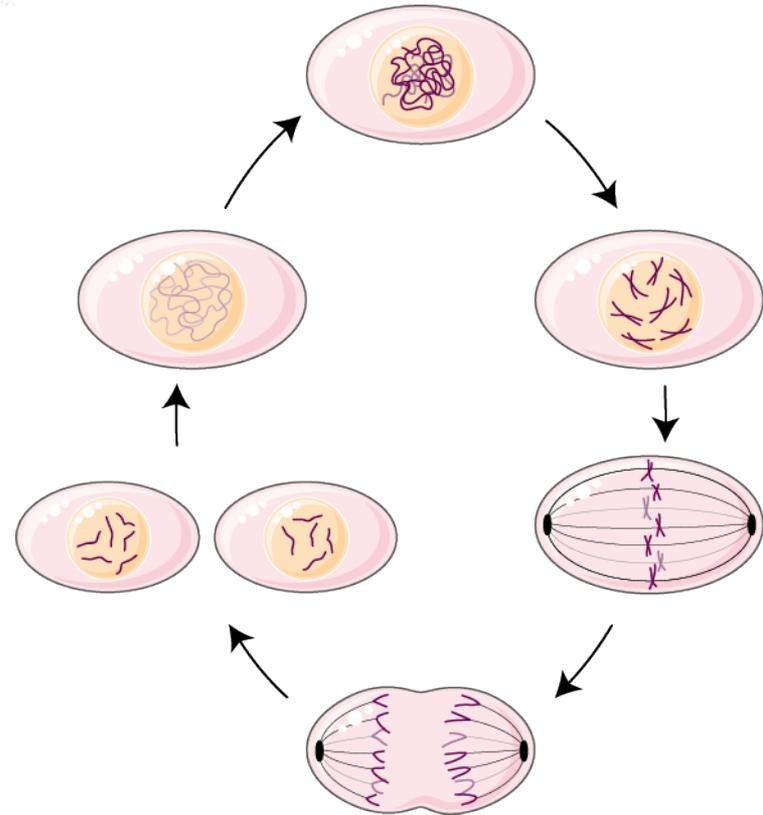
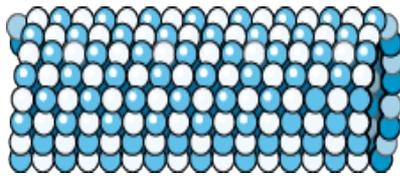
1. permeabilidade da membrana celular
2. síntese de ergosterol na membrana celular
3. parede celular
4. síntese de ácidos nucléicos
5. divisão celular

5. Fármacos que afetam a divisão celular

- Griseofulvina



Liga-se à tubulina,
impedindo sua polimerização
e interrompe a mitose



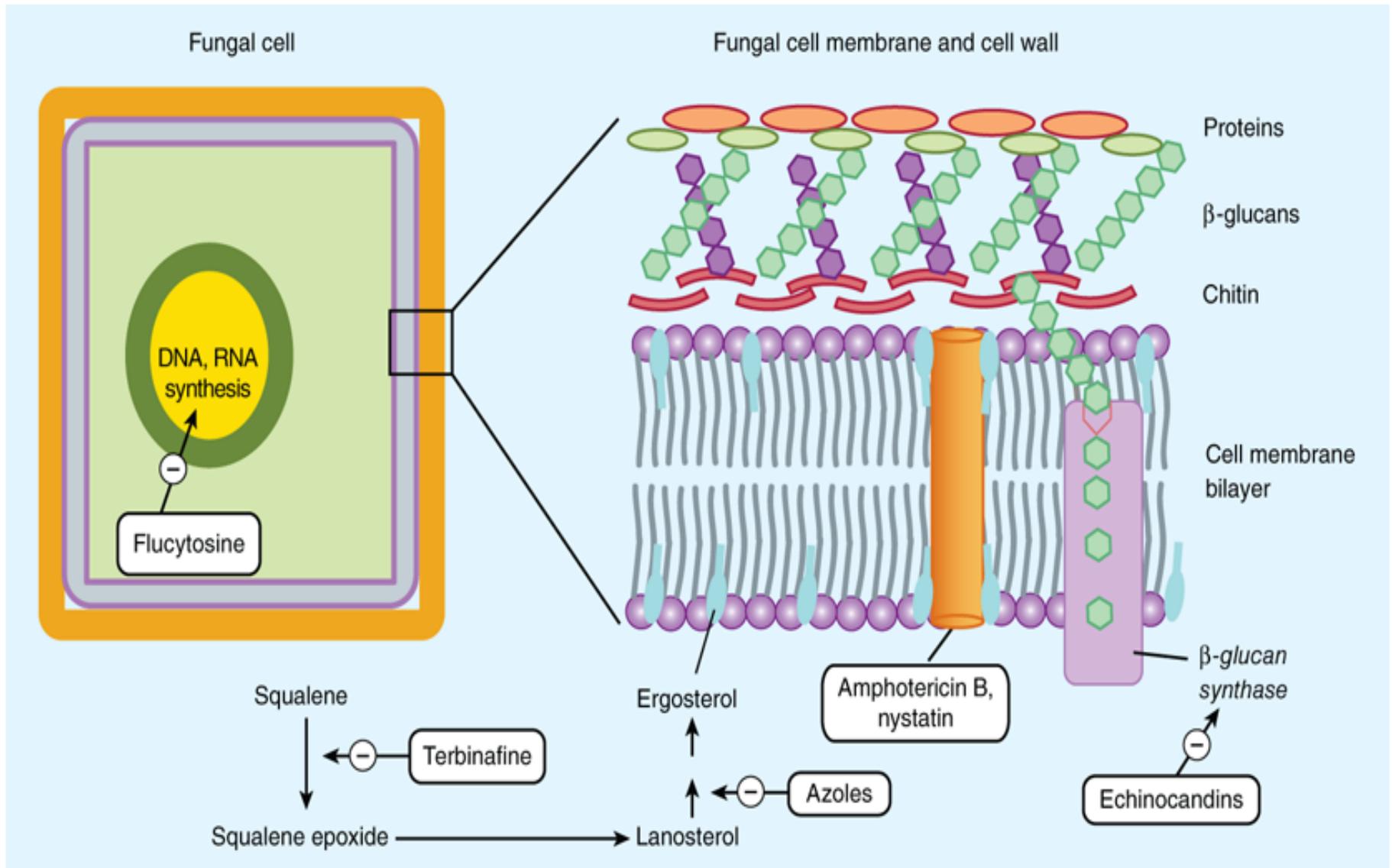
seletividade:

- Não é bem conhecida
- Sequência de aa??

Resistência:

- pouco descrita

	griseofulvina
administração	Oral (↑ absorção com alimentos)
particularidade	-Concentra-se na queratina (pele, unhas) – muito usado para doenças cutâneas, pelos, unhas Tratamento sistêmico de doenças cutâneas -Indutor CYP450
$t_{1/2}$	24 h
eliminação	Urina



Source: A.J. Trevor, B.G. Katzung, M. Kruidering-Hall: Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 11th Ed. www.accesspharmacy.com
 Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Quem sou eu??

- Inibidor potente de CYPs e não posso ser administrado juntamente com antiácidos.
 - Sou muito utilizado no tratamento de esporotricose.
- Sou membro do único grupo de fármacos que inibe a síntese da parede celular de fungos. Tenho alta taxa de complexação com proteínas plasmáticas e sou passível de administração por via i.v.
- Inibo a polimerização de tubulina e a divisão celular, mas não sou antitumoral. Sou utilizado para o tratamento de doenças fungicas cutâneas por minha afinidade por queratina.