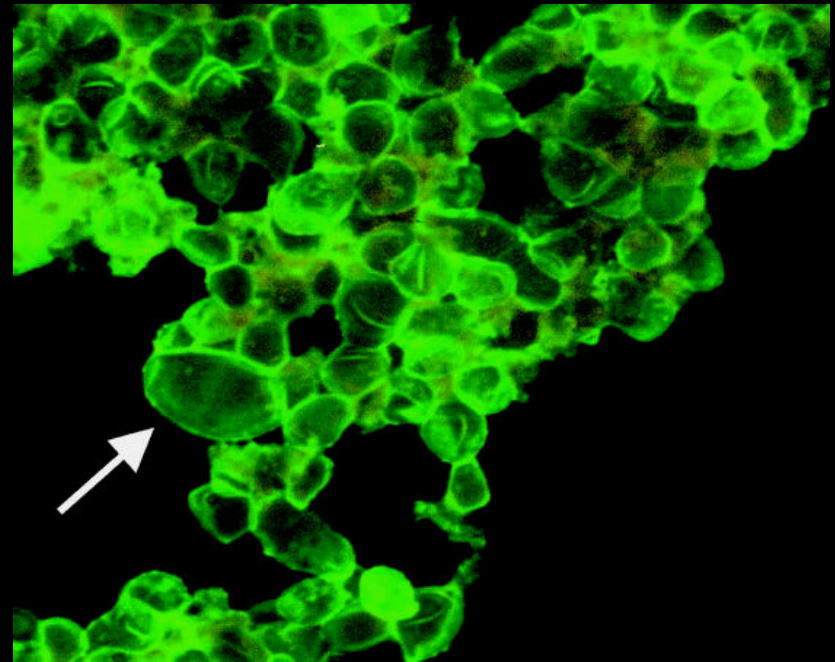
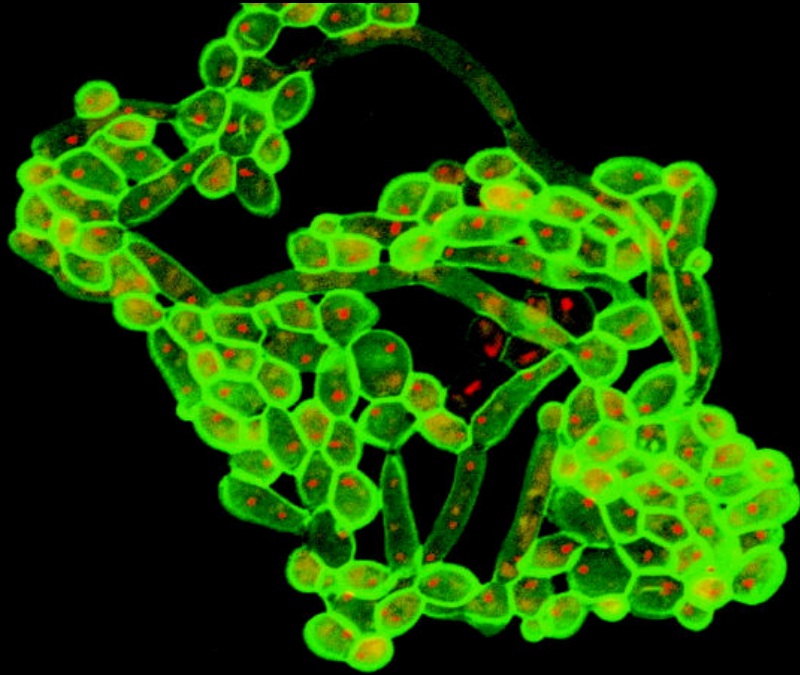


Antifúngicos



Descrição, modo de ação e precauções.

Como controlar os fungos :

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

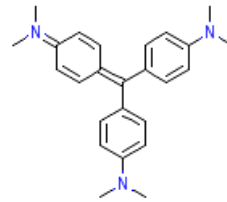
Agentes Físicos: Controle dos fatores ambientais que atuam no crescimento fúngico:

- Umidade
- Temperatura
- pH
- radiação

Tratamento das Micoses

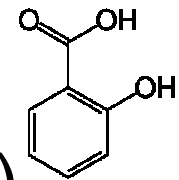
1^{as.} Drogas:

1890 - Violeta Genciana

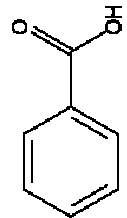


1940 - Iodo (Esporotricose)

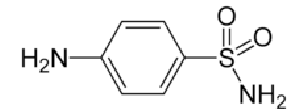
- Ác. Salicílico (Micoses cutâneas)



- Ác. Benzóico (Micoses cutâneas)



- Sulfas (Micoses sistêmicas)



Antifúngicos propriamente ditos:

1957 – Anfotericina B

1958 – Griseofulvina

1963 – Flucitosina

1967 – Miconazol

1976 – Cetoconazol

1980 – Itraconazol

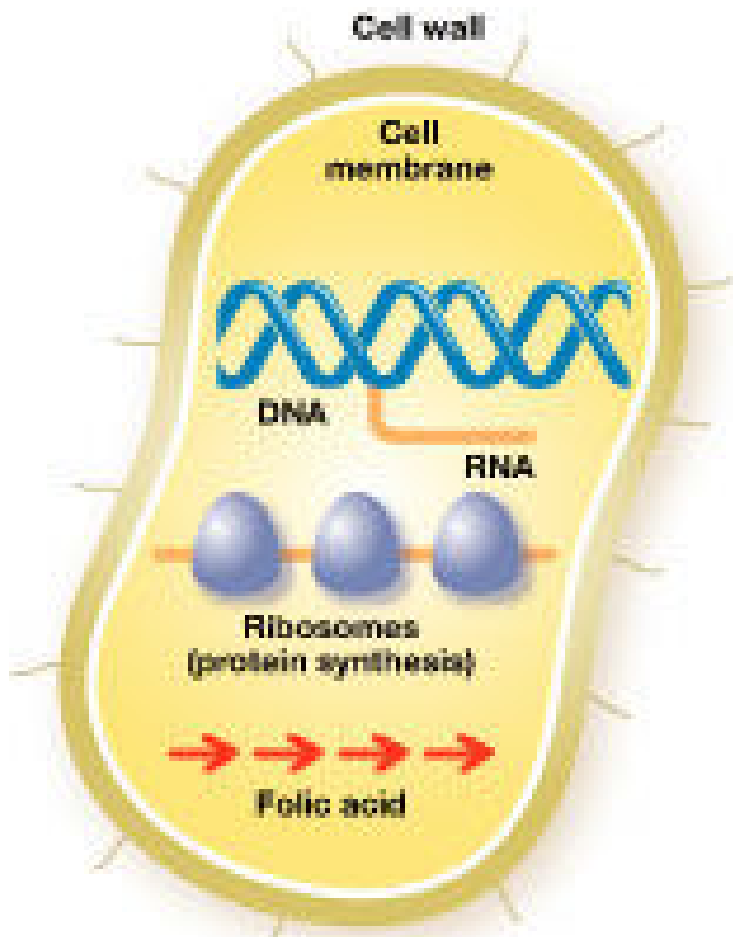
1996 – Voriconazol

1997 - Caspofungina

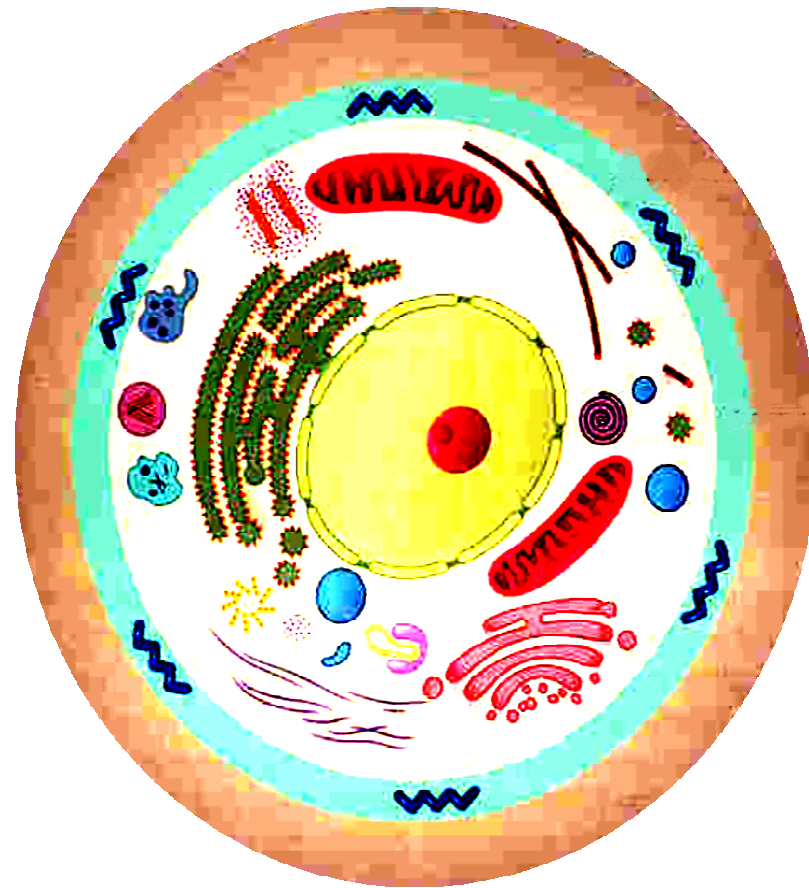
2000 - Micafungina

} Azóis

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

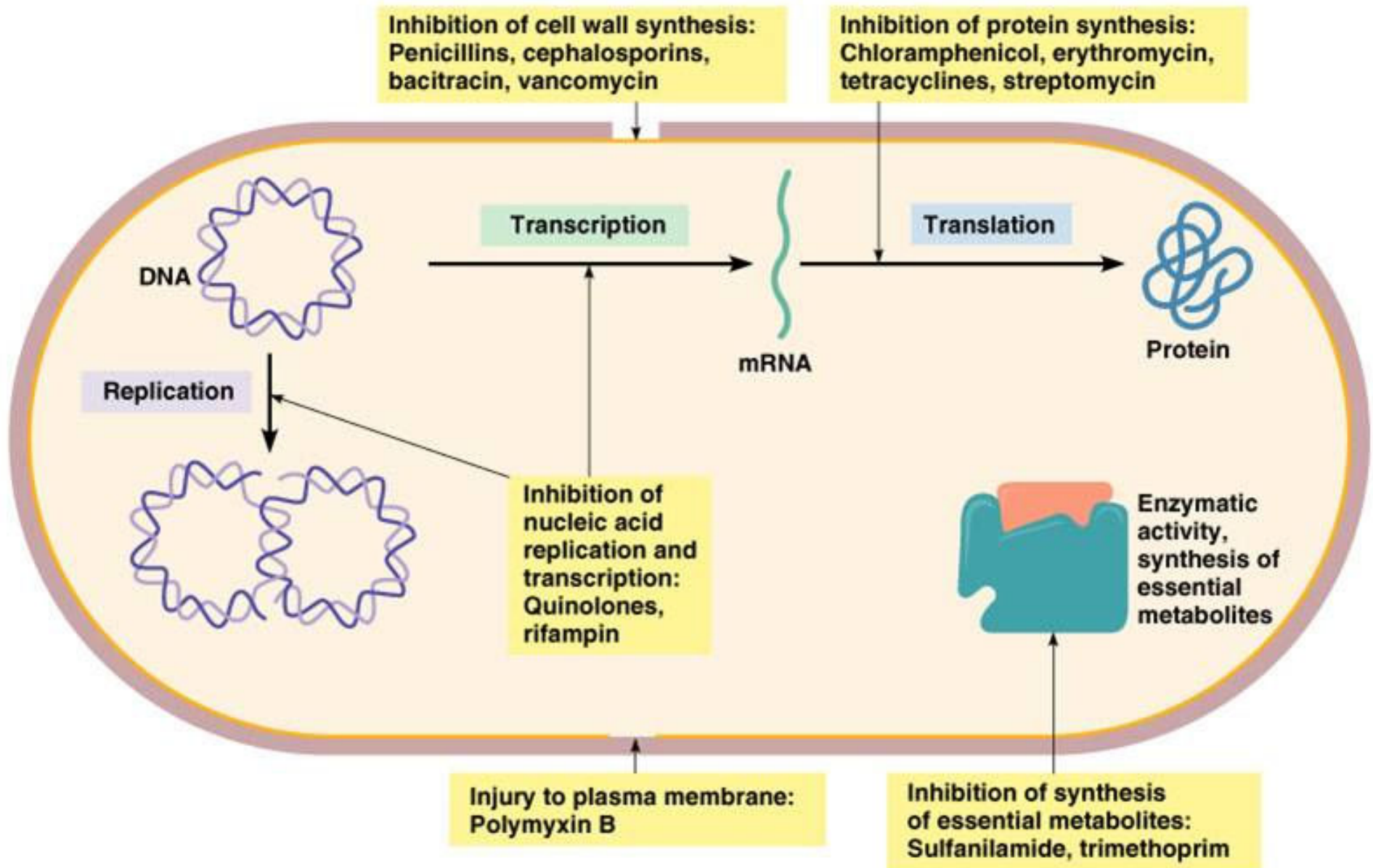


bactéria



Fungo

Principais pontos de ação dos anti-bacterianos:

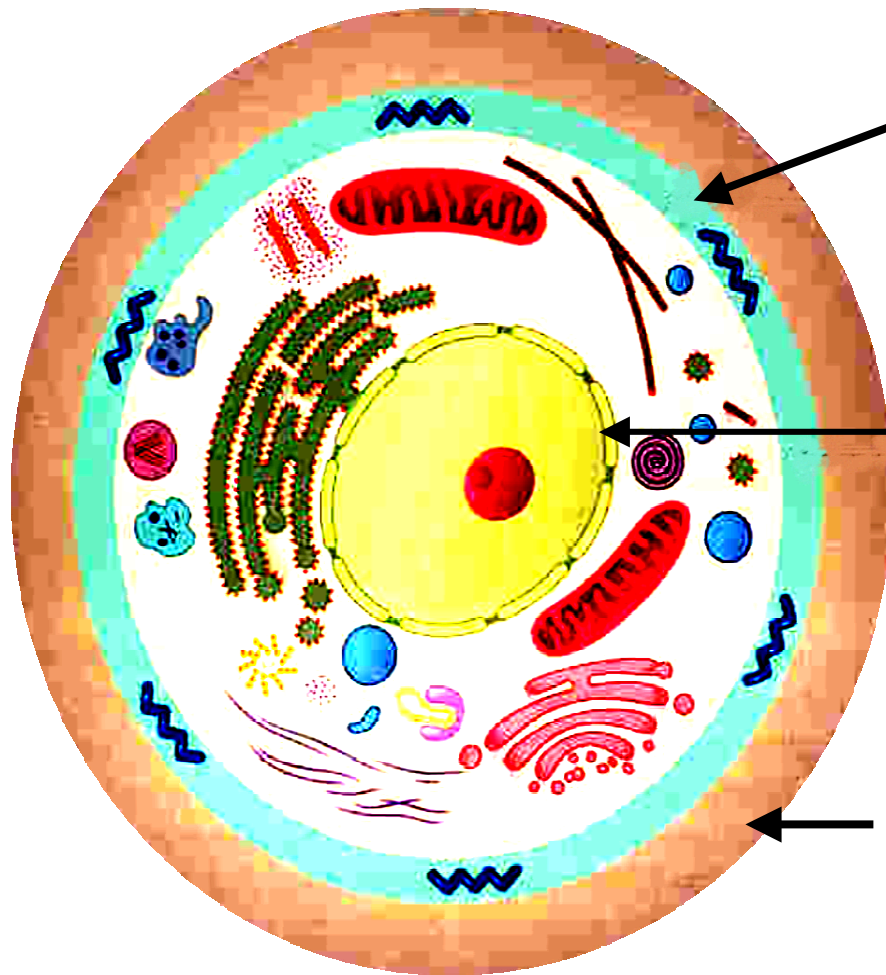


Combate a fungos causadores de doenças:

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:

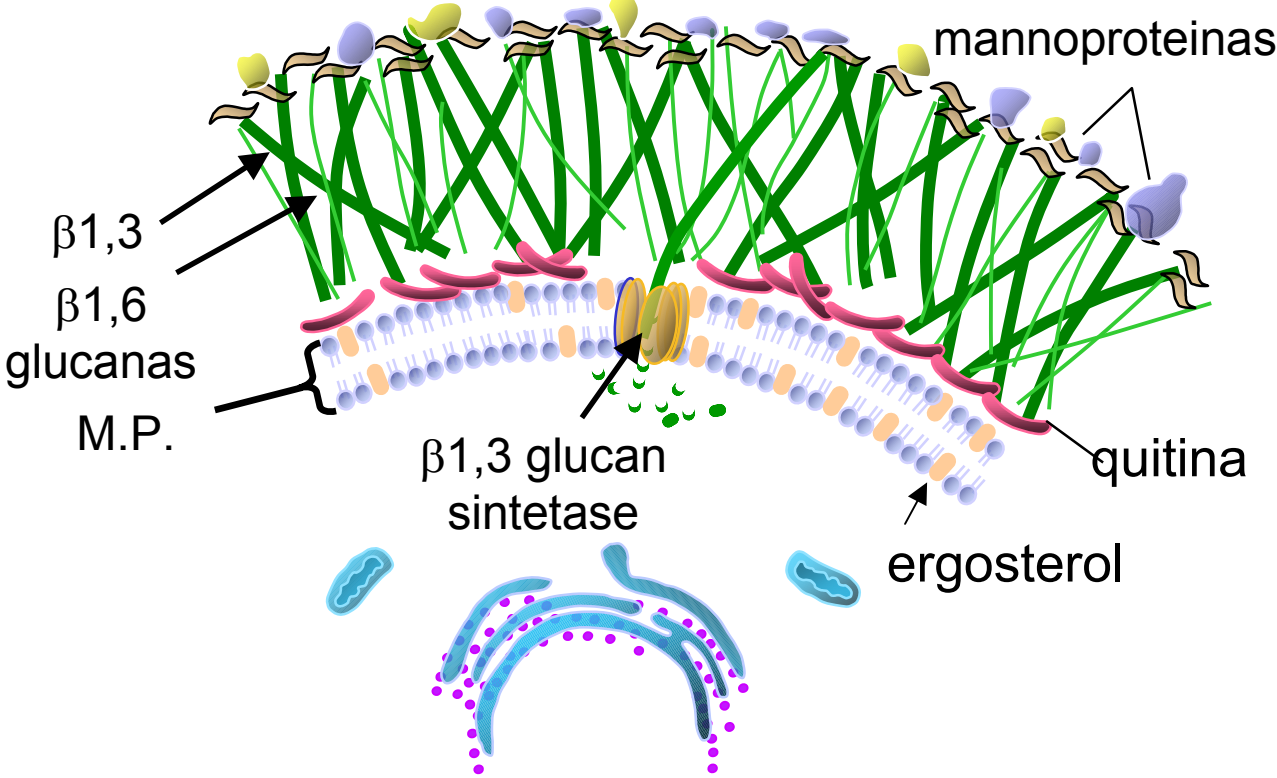


Membrana celular:
contém ergosterol ao
invés de colesterol

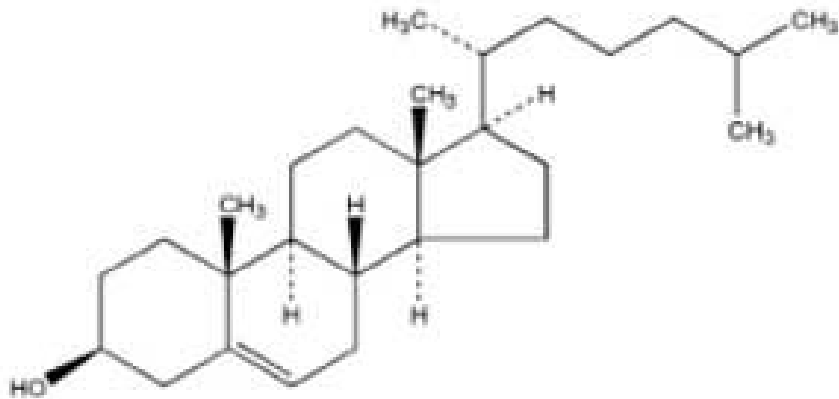
Algumas drogas podem
ser específicos em
interromper o
metabolismo DNA
fúngico

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

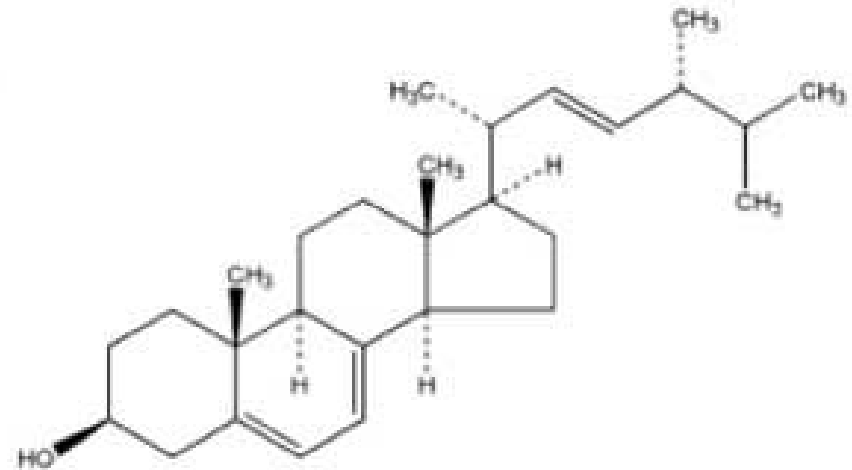
Esquema parede e membrana celular fungos:



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



Cholesterol

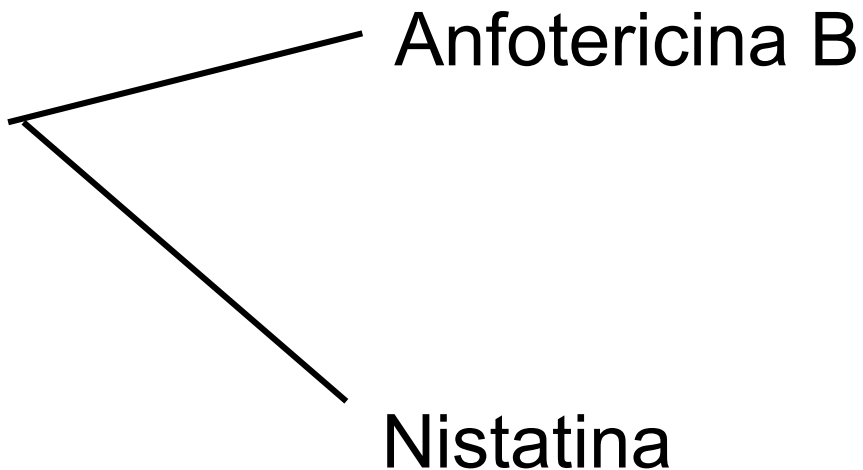


Ergosterol

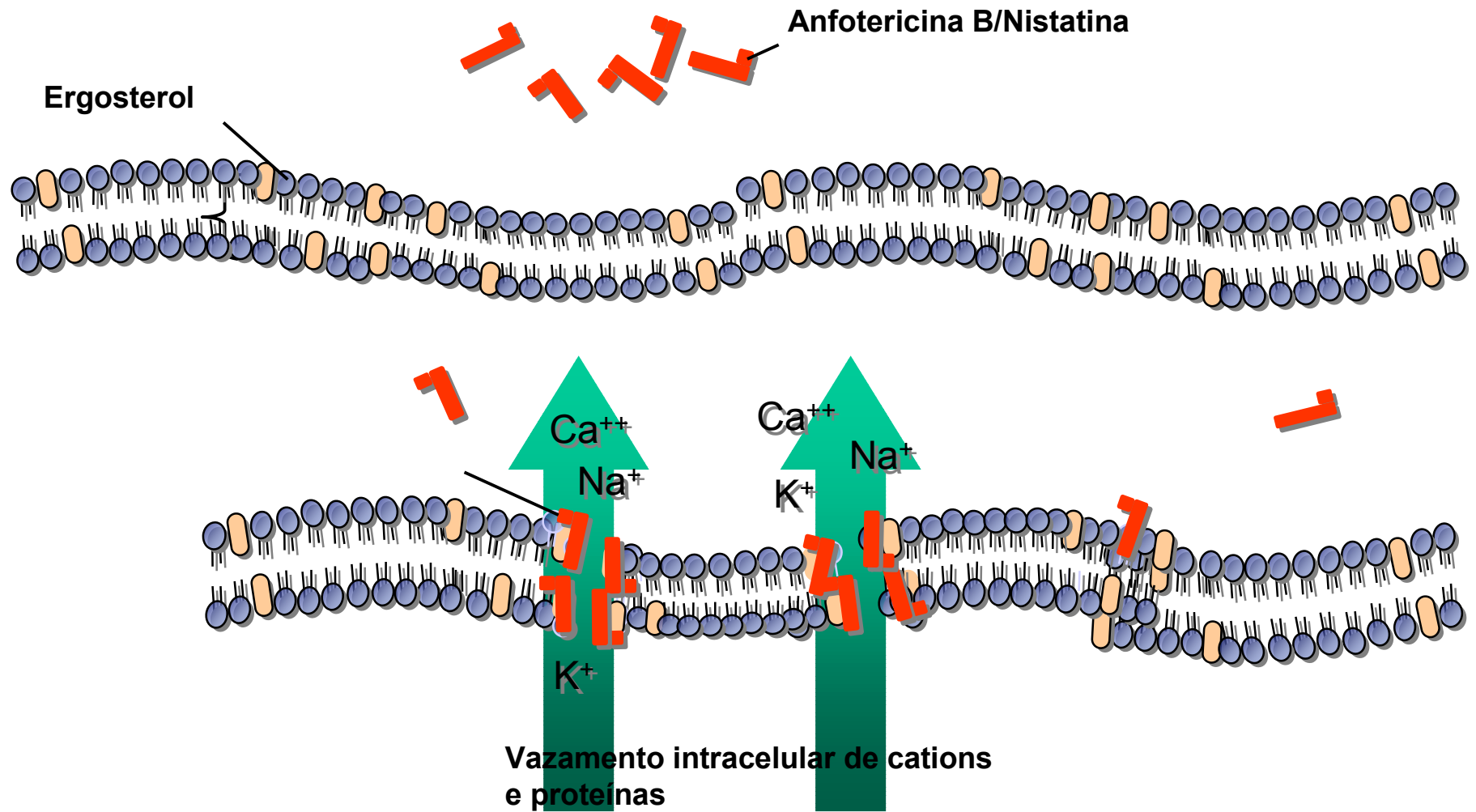
Polienos

Polienos:

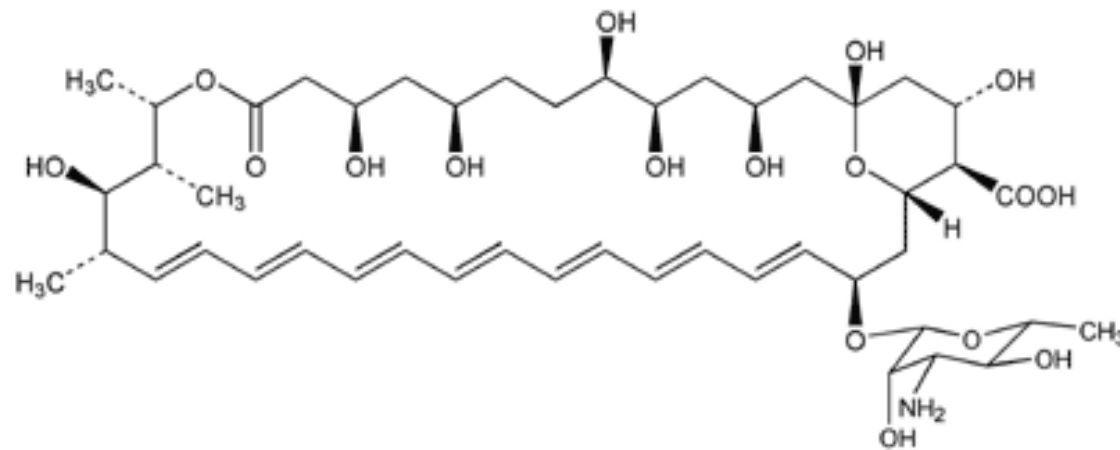
Modo de ação: se ligam ao ergosterol das membranas celulares dos fungos levando a abertura de canais e consequente vazamento de ions.



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*.

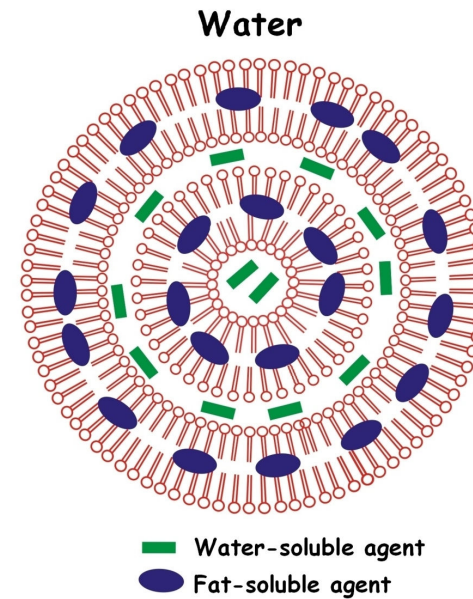
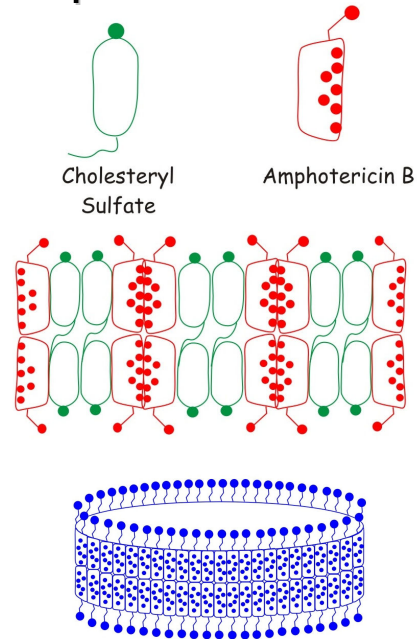
Efeitos colaterais :

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.

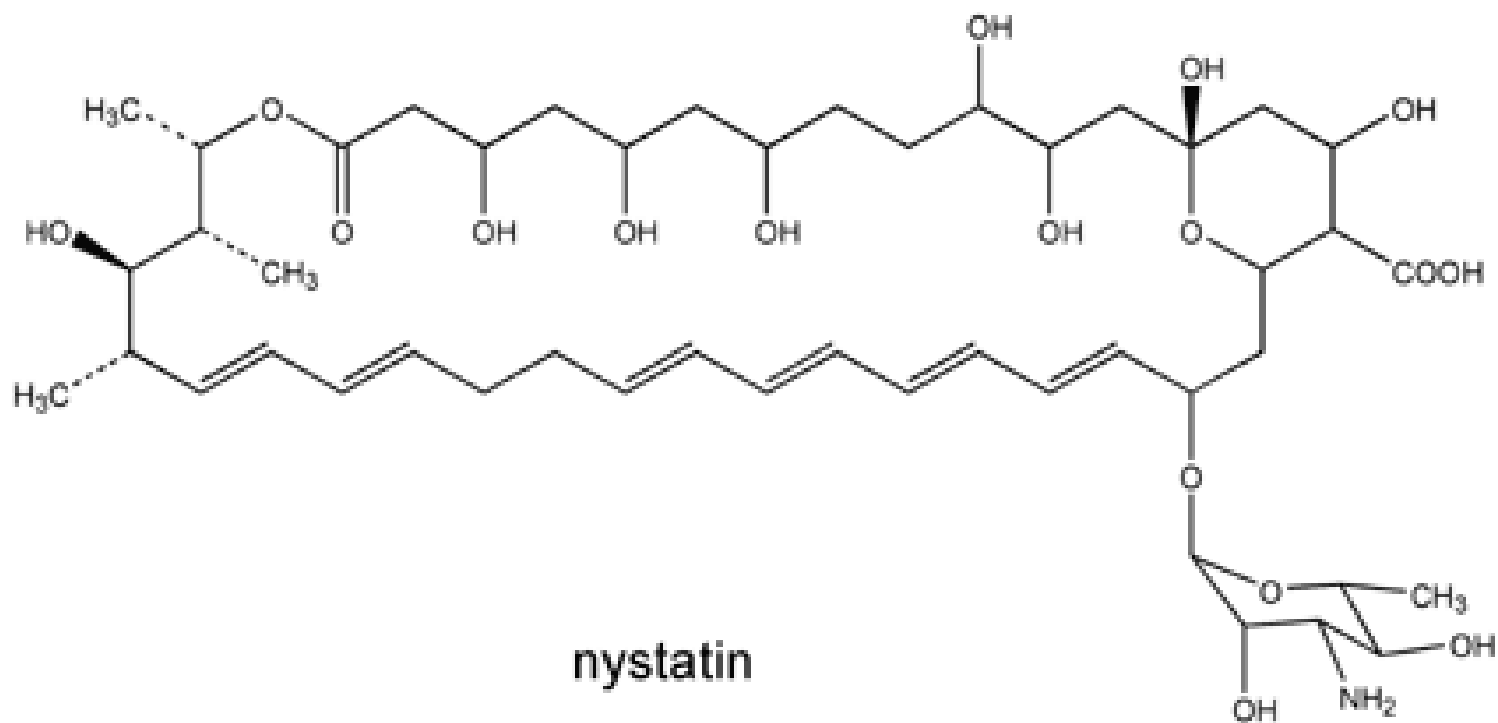
Acondicionamento de Anfotericina B em vesículas lipídicas:

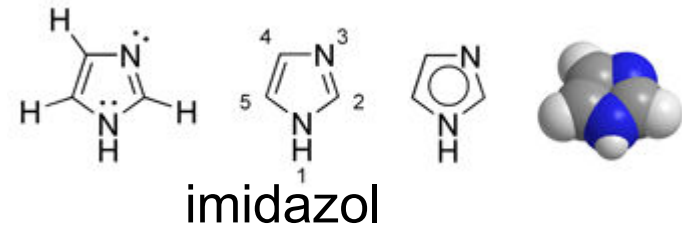
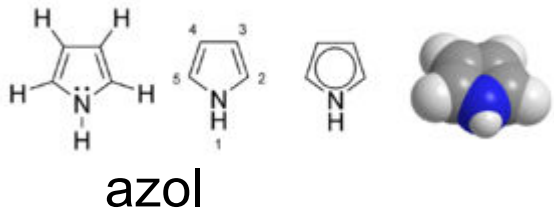
Amphotec[®] ABCD



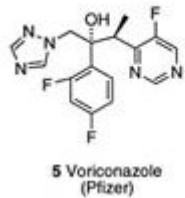
- Mesmo Efeito Farmacológico
- Menor Toxicidade

Nistatina: polieno de utilização unicamente tópica.
Utilizado contra infecções com *Candida* da mucosa oral e esôfago.

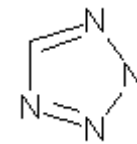




Azóis



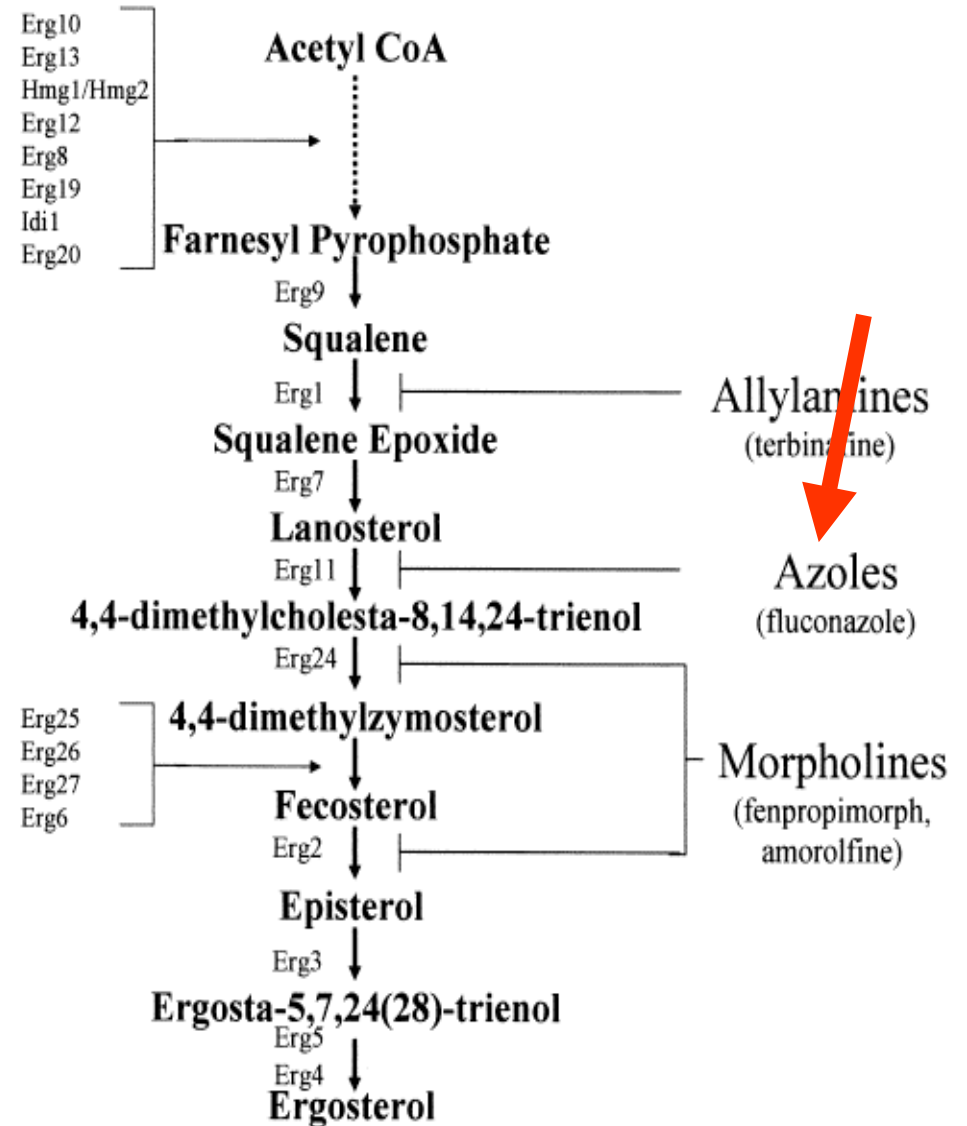
triazol



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  MAAAAGMLLLGLLQAGGSVLGQAMEKVTGNNLLSMLLTAQFTLSLVYLIIRLAAGHIVQL
yeast   1  -----MSATKSIVGEALEYVNIC-LSHFLALPLAQRISLIIIIIPFIYNIWQL

human   61  PAGVKS--PPYTFSPITPFLGHATAAFGKSPTEFLLENAYEKYGPVFSFTMVGKTFYLLGSD
yeast   48  LYSLRKDRPPLVFWYIPWVGSVVYCMKPYEYFEQKQKYGDIFSEVLLGRVMTVYLLGPK

human   119  AAALLFNSKNEDLNAEDVYSRLTTPVFGKGVAYDVPNPVFTLEQKKMLKSGLNIAHFKQHV
yeast   108  GHEFVFNAKLADVSAEAAVAHLTTPVFGKGVLYDCPNRSLMEQKKFVKGALTKFAFKSYV

human   179  SILEKETKEYFESWG-----ESGEKNVFEALSELIIILTASHCLHGKEIRSQINEKVAQ
yeast   168  PLIABEVYKYFRDSKNFRLNERTTGTIDVMVTQPEMTIFTASRSLLGKEMRAKIDTDFAY

human   232  LYADLDGGFSSHAAWLLPGWLPLPSFRRRDRAHREIKDIFYKATQKRRQSQEKID-DILQT
yeast   228  LYSDDLKGFTPINFEVFP-NLPLEHYRKRDRHAQKAISGTYMSLIKERRKNNDIQDRDLIDS

human   291  LLD-ATYKDGRRPLTDDENAGMLIGILLAGQHTSSTTSAWMGFFLARDKTLQKKCYLEQKT
yeast   287  LMKNSTYKDGVKMTDQELANLIGVLMGGQHTSAAATSAWILLHLAERPVDQQLYEEQMR

human   350  VCGENLPPPLTYDQDKDLNLLDRCIKETLRLRPPIMIMMRMARTPQTAVAG--YTIIPGHQV
yeast   347  VLDGGKKELTVDLLQEMPELLNQTIKETLRMHHPHLSLFRKVMKDMHVPNTSYVLPAGYHV

human   408  CVSPITVNQRLKDSWVERLDFNPDRYLQDNPAS-----GEKFAYVPPFGAG
yeast   407  LVSPGYTHLRDEYFPAHQFNHRWNKDSASSYSVGEEDYGFGAISKGVSSPYLPFGGG

human   452  RHRCIGENFAYVQIKTILWSTMLRLYEFDLIDG-YFPPTVNYTMTHTPENP--VIRYKRRS
yeast   467  RHRCIGEHFAYCQLGVLMSIFIRTLKWHYPEGKTVPPPDETSMTLPTGPAKIWEKRN

human   509  K---
yeast   527  EQKI

```

Alinhamento
entre proteína
Erg11 humana e
de uma levedura

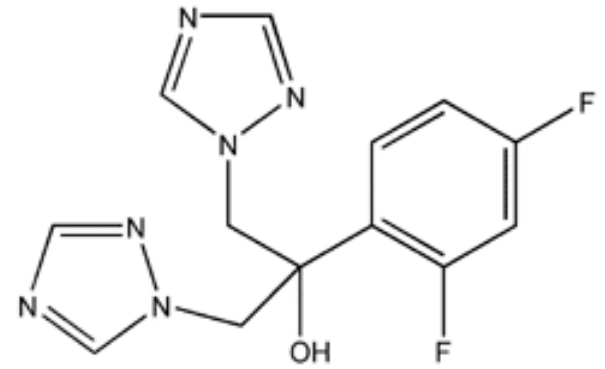
Derivados azólicos

- **Agentes Fungistáticos**

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

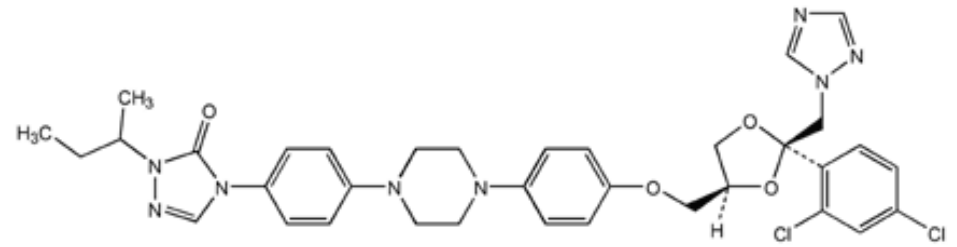
Exemplo de
alguns
azóis:

Fluconazol



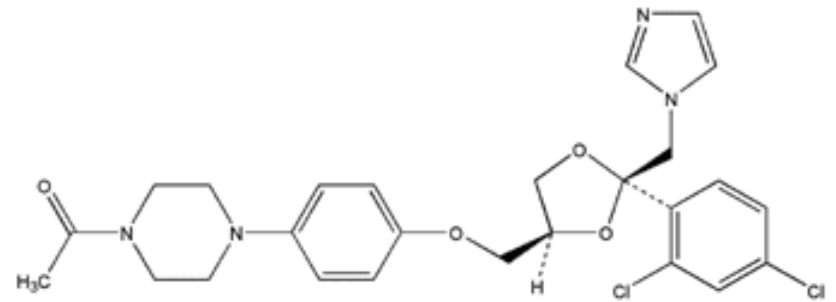
fluconazole

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.

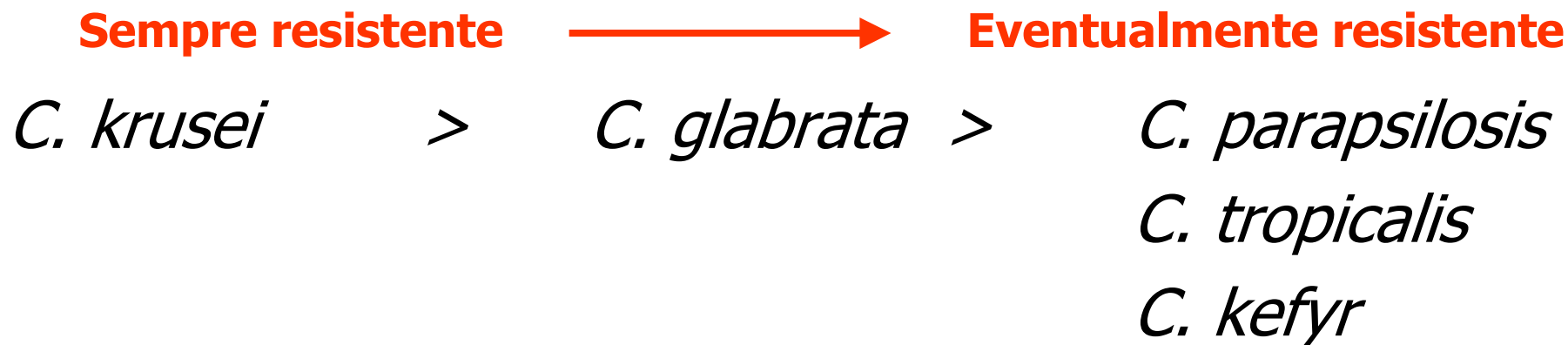
Itraconazol - micoses sistêmicas

Voriconazol – candidiases invasivas - aspergiloses

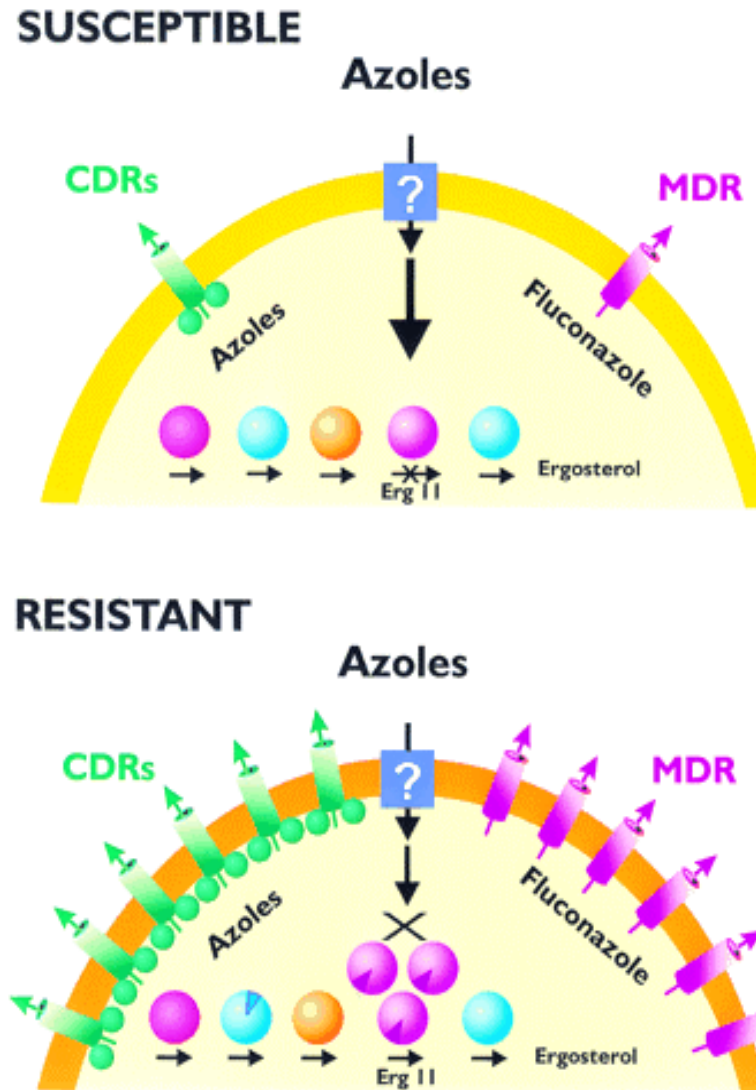
O uso continuado, ou alta concentrações de azóis podem levar a hepatotoxicidade (possivelmente por causa do seu efeito em citocromos P450 endógenos)

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



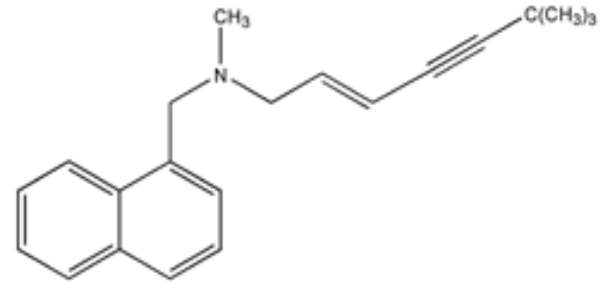
Mecanismos de Resistência a Azóis:



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

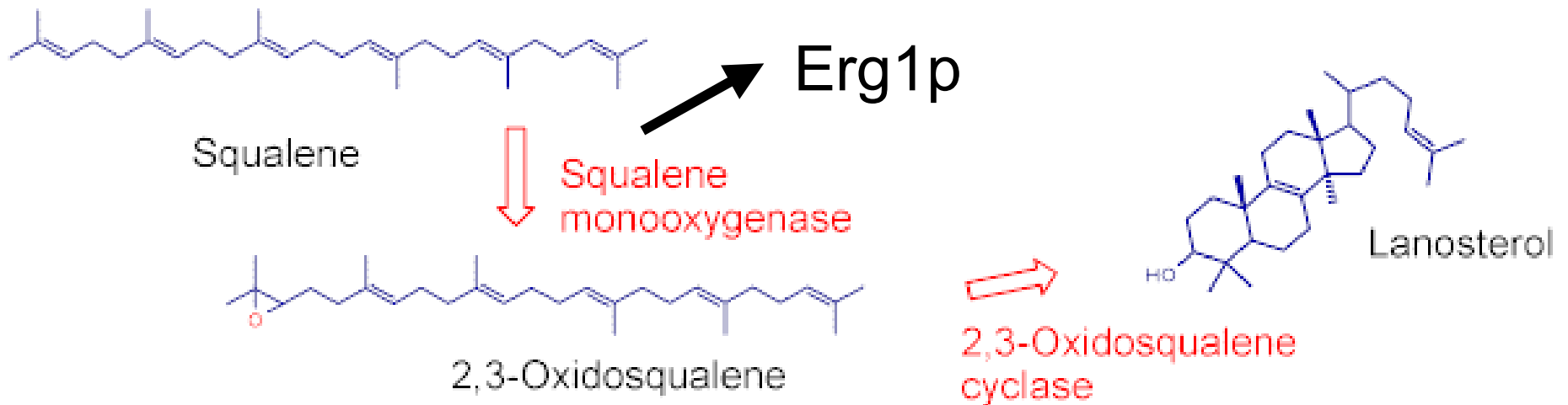
Alilaminas

Alilaminas –

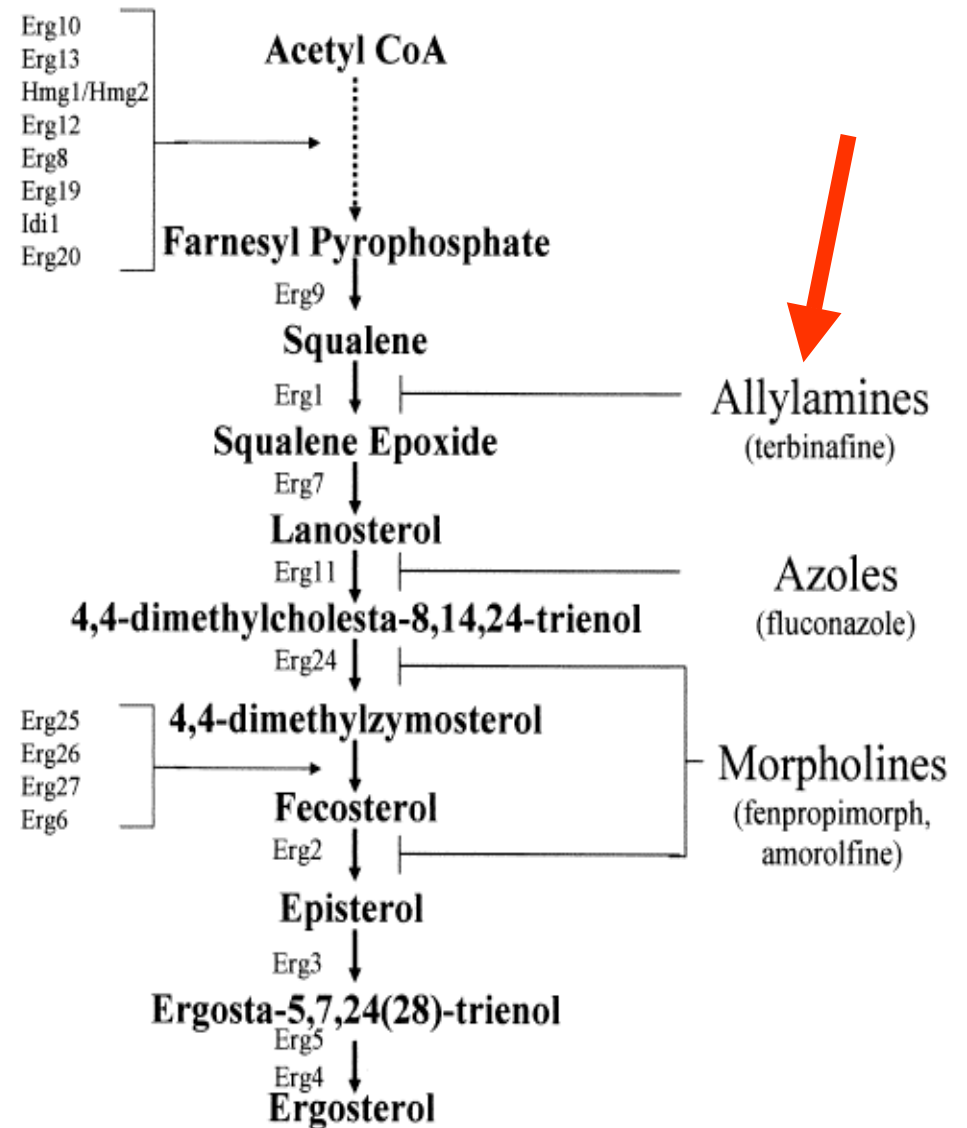


terbinafine

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

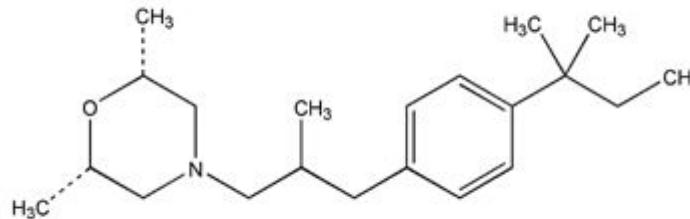


Terbinafina usada contra dermatófitos

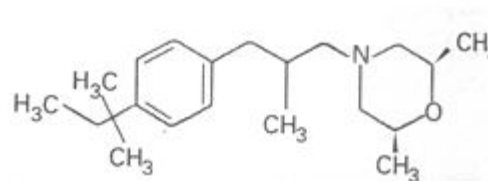
Os efeitos colaterais até agora constatados são leves para o trato gastro-intestinal e para a pele.

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

Butenafina

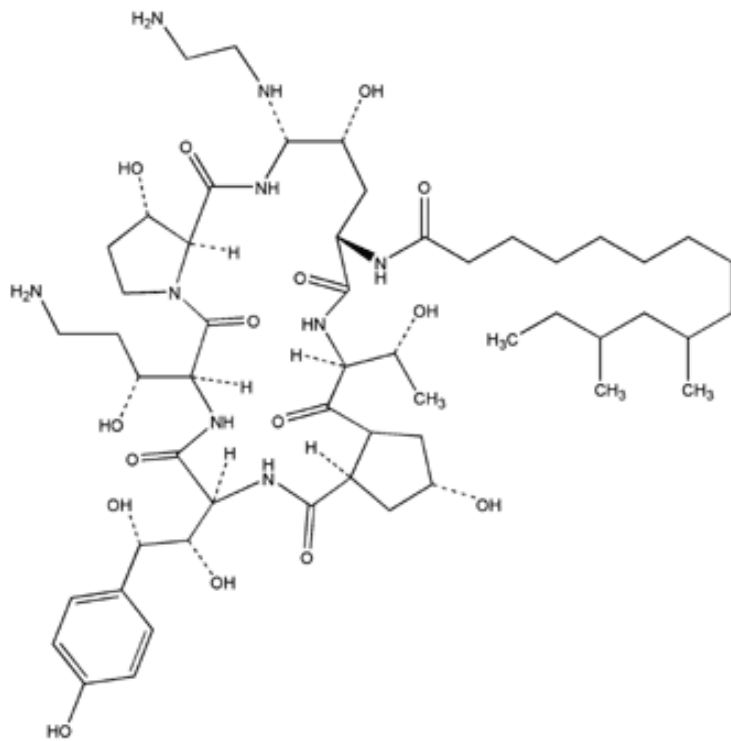


Amorolfina



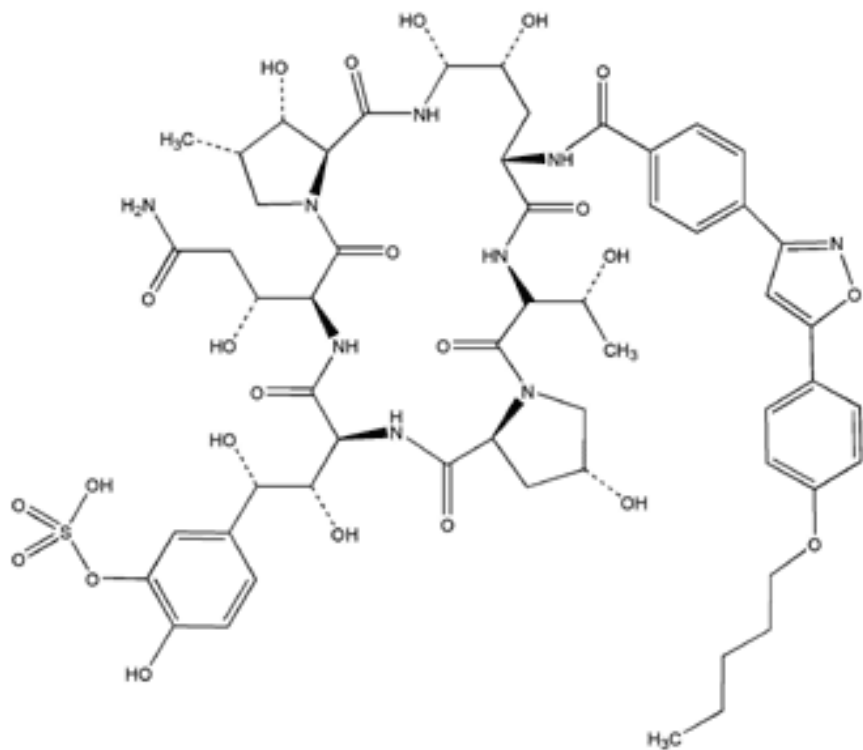
Equinocandinas

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

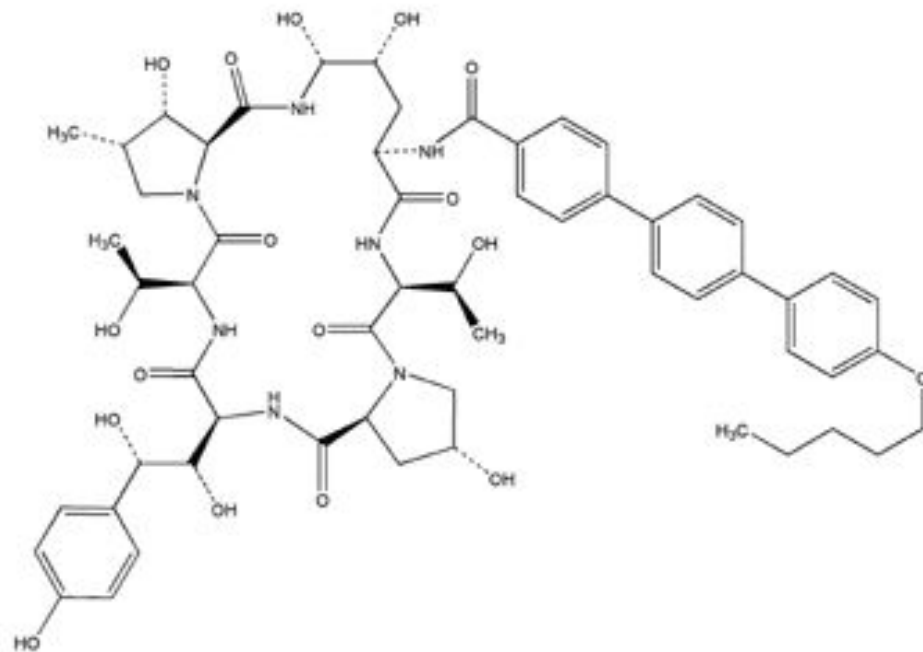


Caspofungina

Inibidor da Glucano sintase:



Micafungina



Anidulafungina

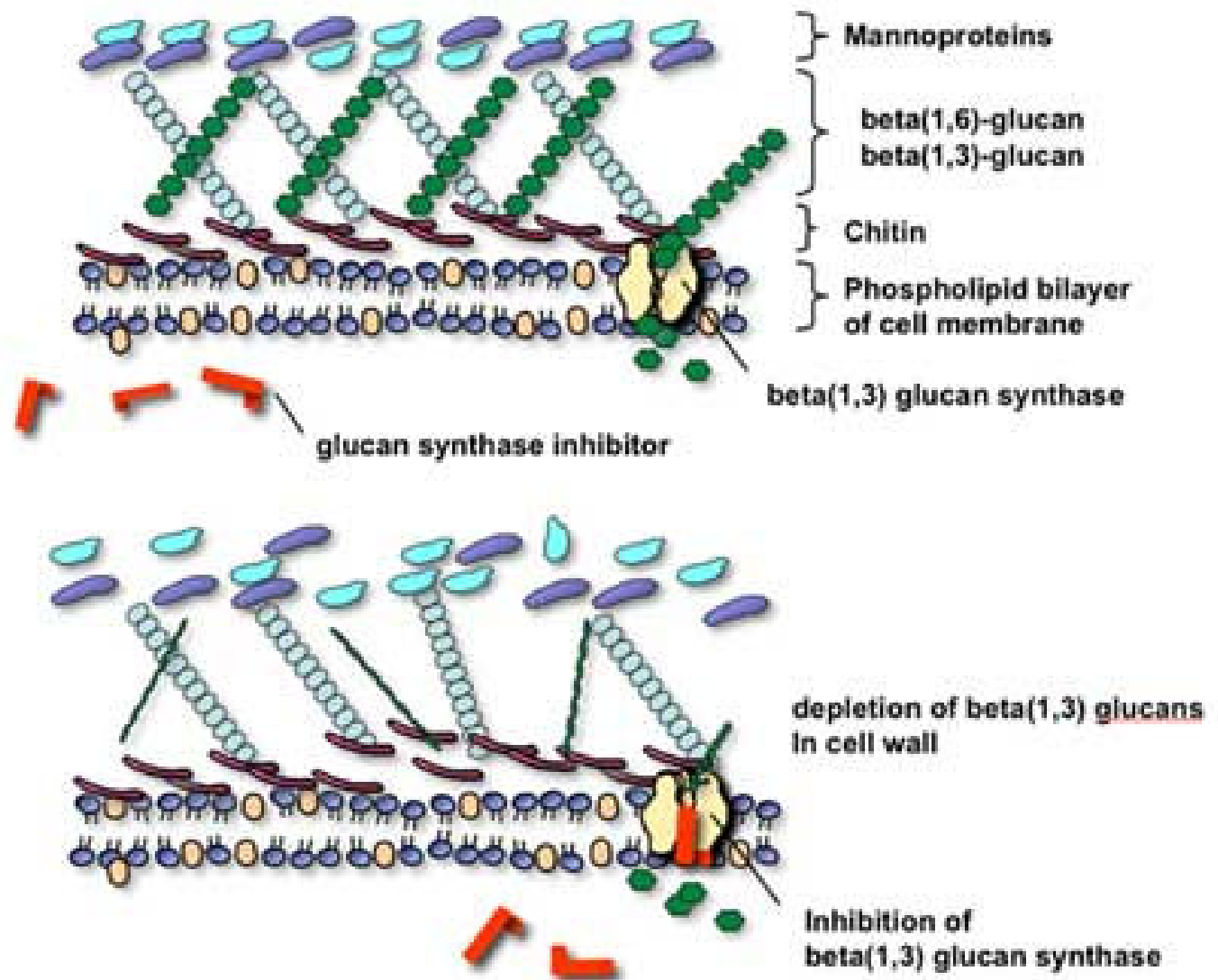
Licenciadas no Brasil:

Caspofungina

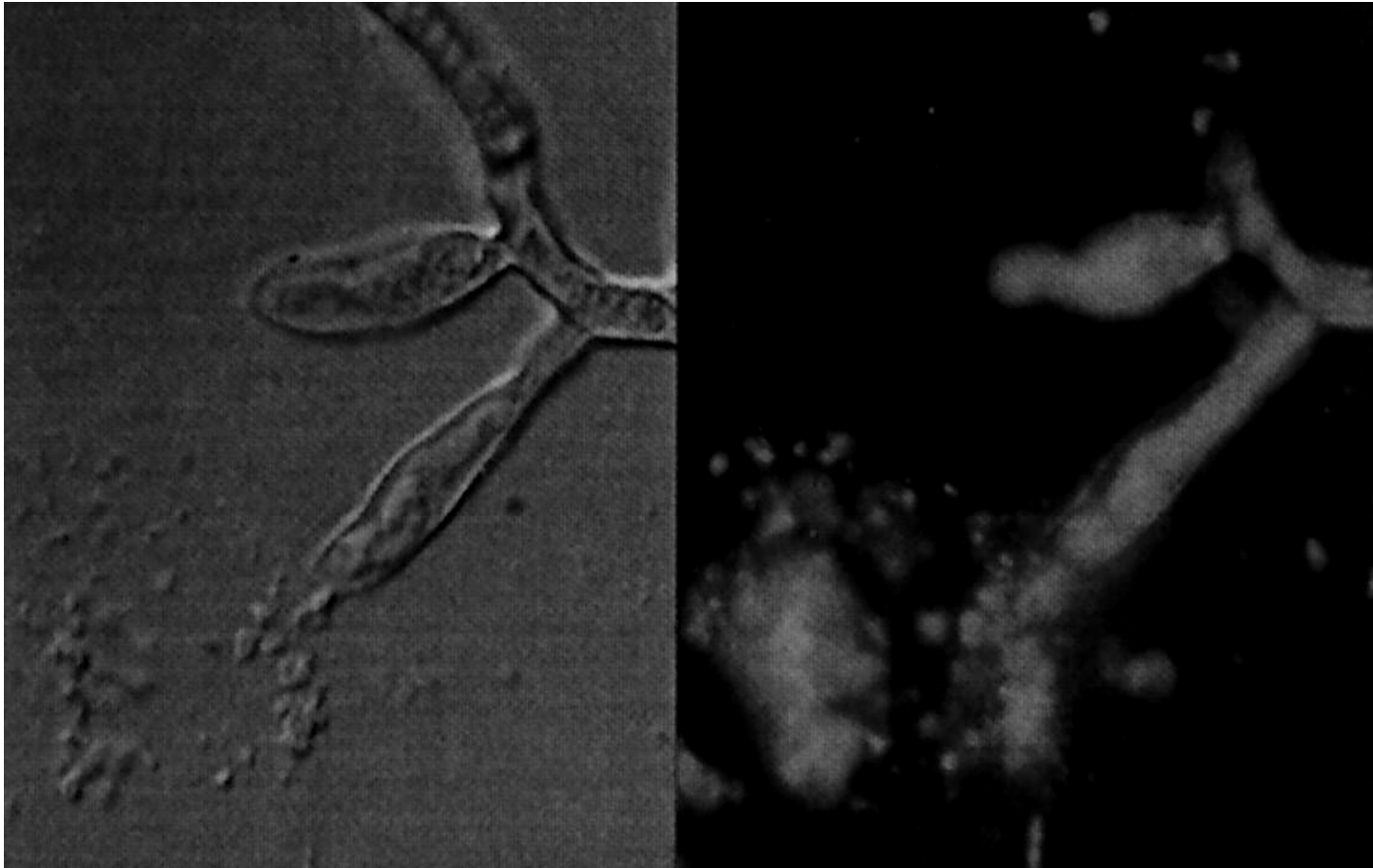
Anidafungina

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

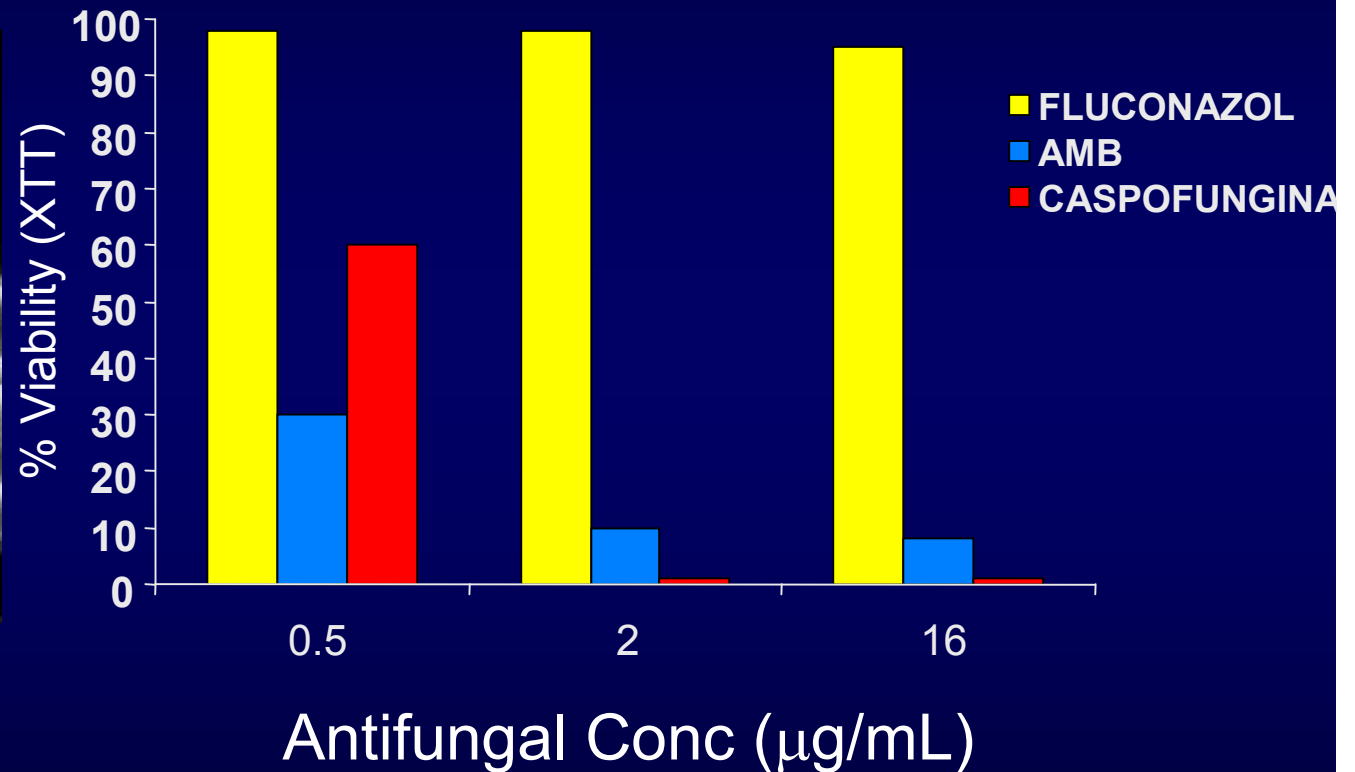
Média

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

Baixa

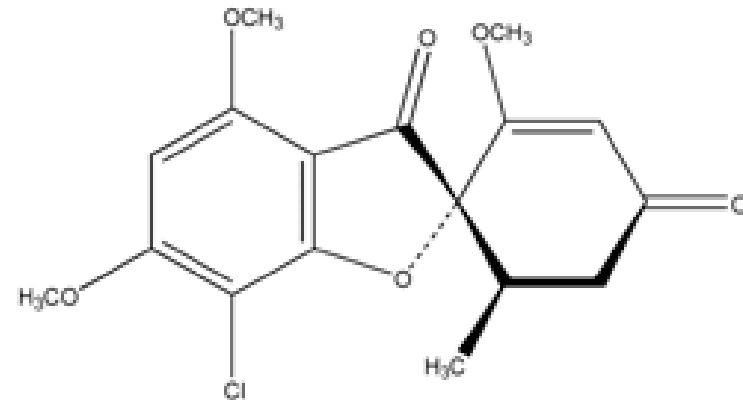
Coccidioides immitis
Blastomyces dermatididis
Histoplasma capsulatum
Cryptococcus neoformans
Sporothrix schenckii

Viabilidade de *Candida* em biofilmes após tratamento com antifúngicos



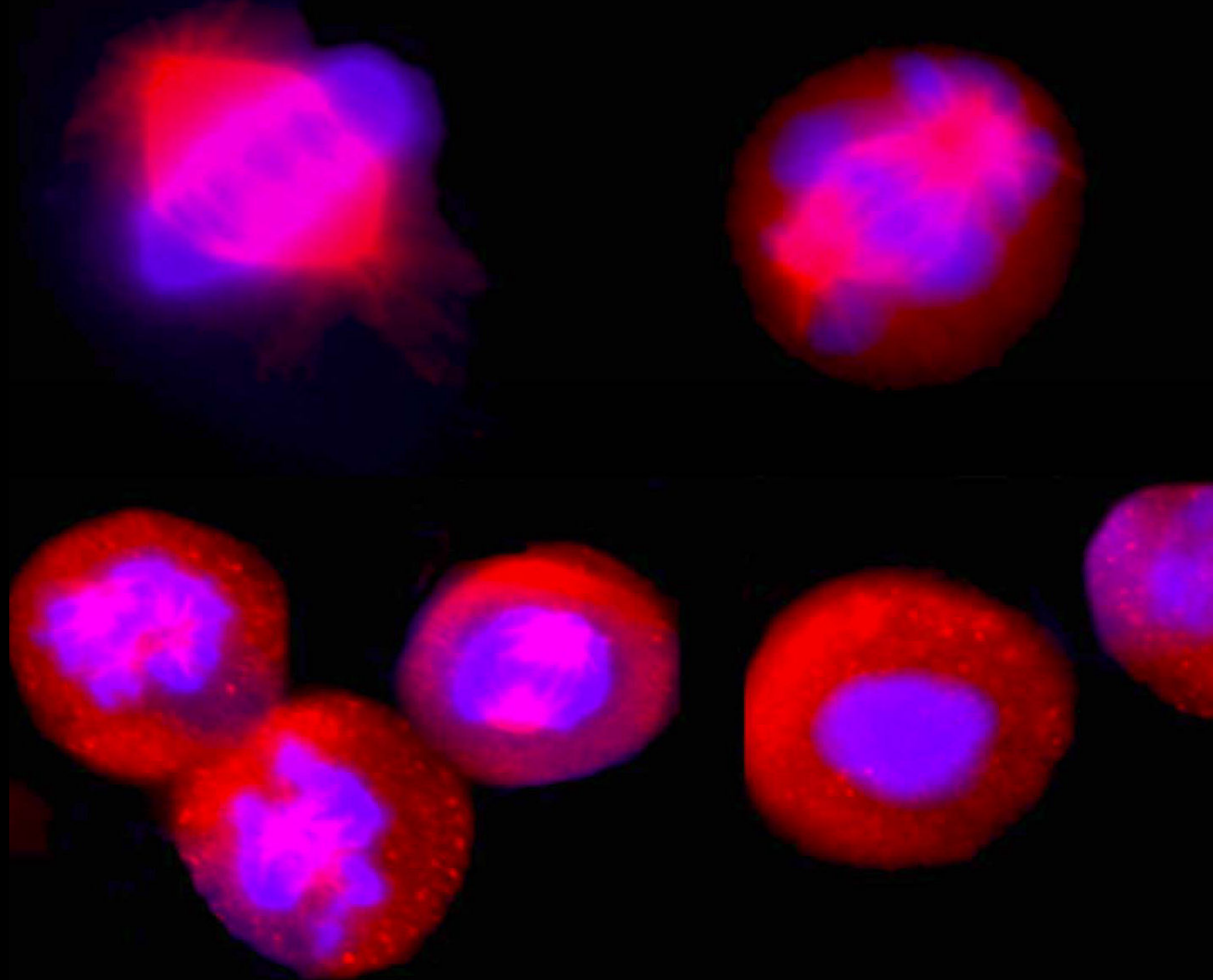
Griseofulvina

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.



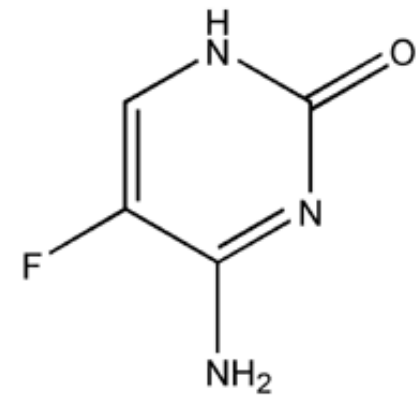
Flucitosina

Antimetabólicos: **Flucitosina**:

Modo de Ação:

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

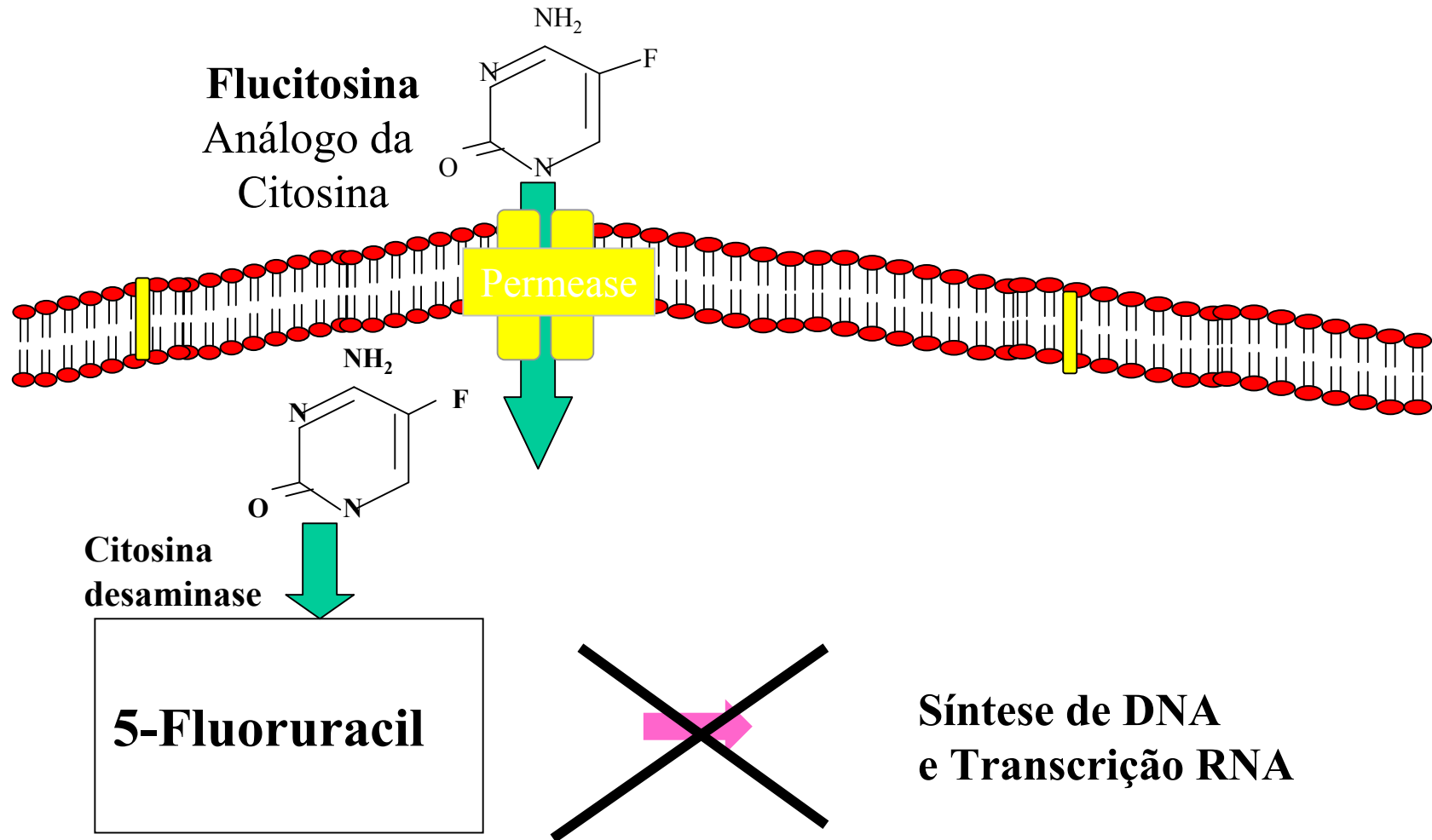
Seu uso é indicado em situações específicas e em conjunto com outros antifúngicos, como anfotericina B.



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:**

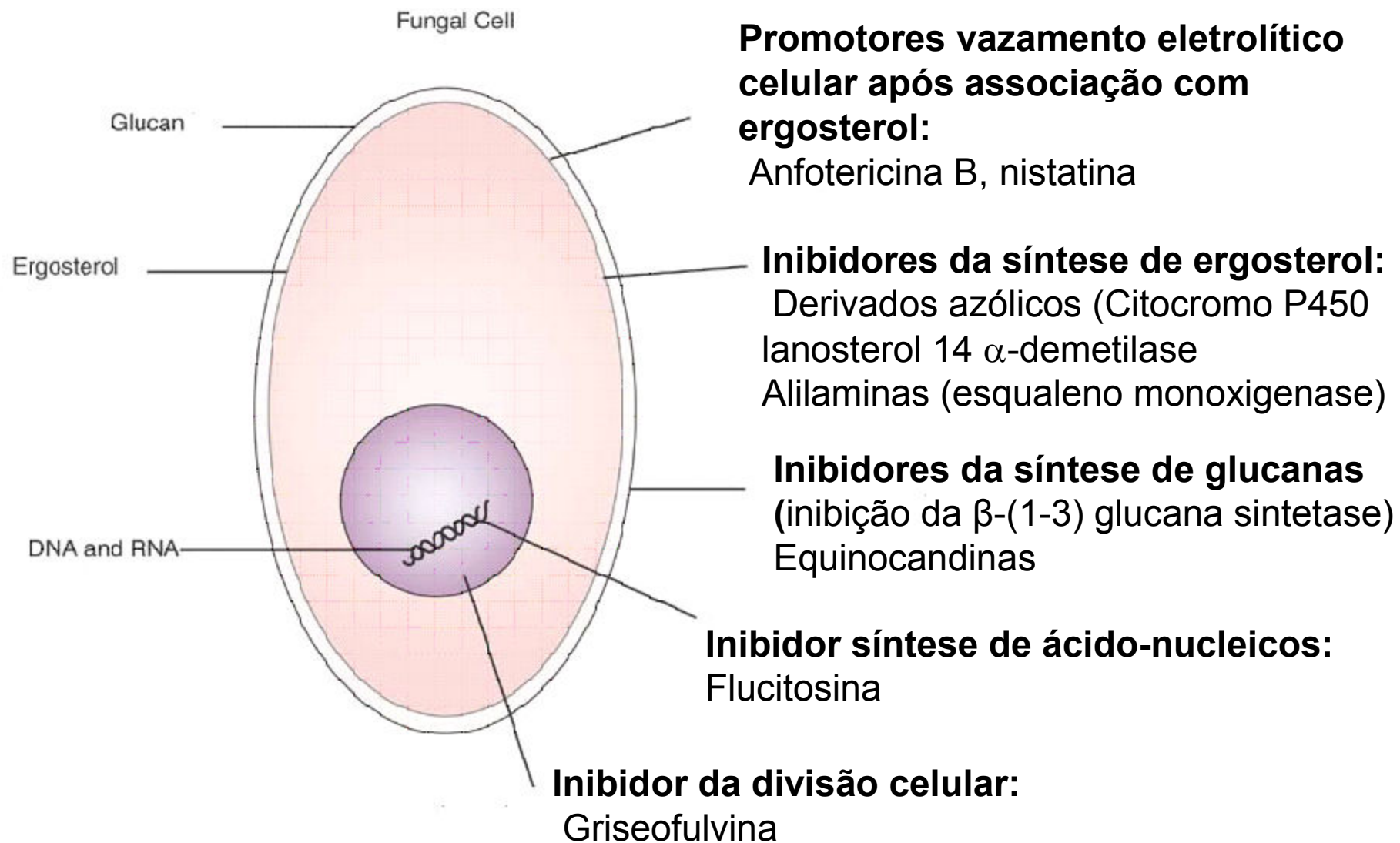
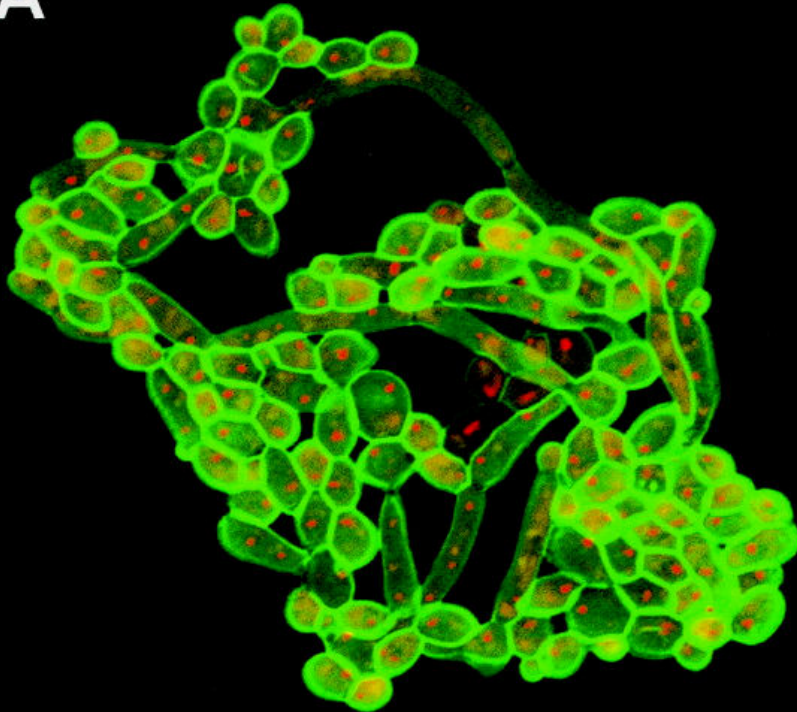


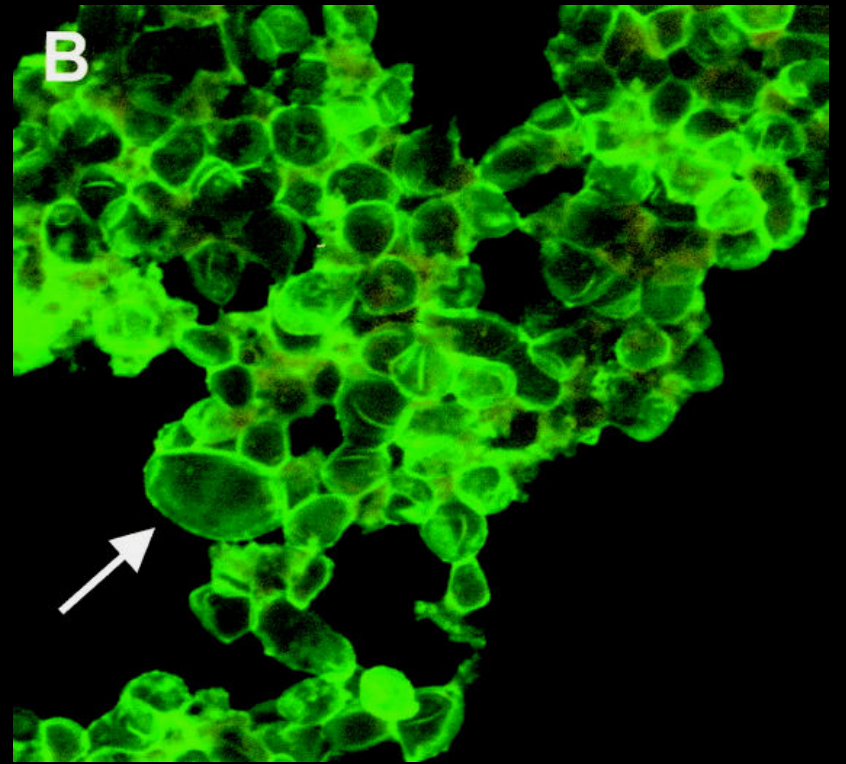
FIGURE 33-2 Actions of antifungal drugs on fungal cells.

A



Controle

B



Caspofungina +