

***ANTIFÚNGICOS***

## HISTÓRICO

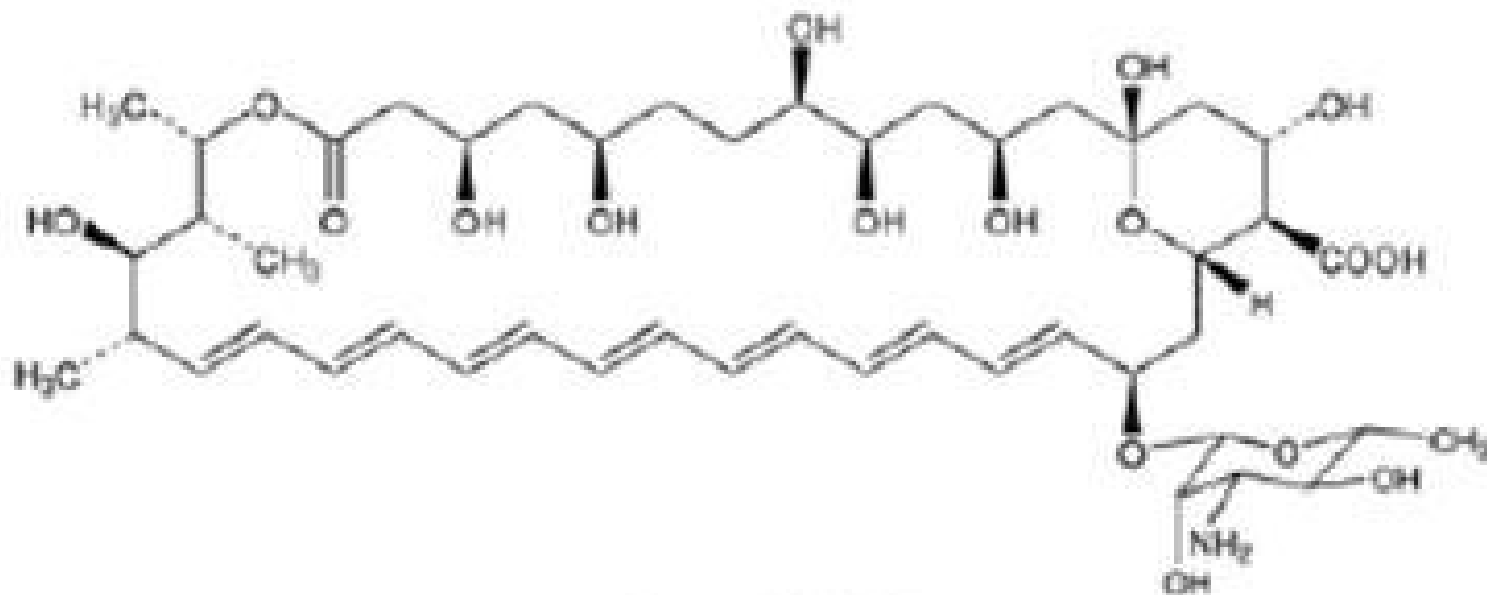
- 1903 – BEURMANN E GOUGEROT – iodeto de potássio para tratamento da Esporotricose;
- 1940 – sulfonamidas – paracoccidioidomicose
- 1944 benzimidazol – primeiro azol com atividade antifúngica;
- 1951 – HAZEN E BROWN – nistatina;
- 1956 GOLD *et al.* – anfotericina B
- 1958 grizeofulvina;
- 1969 clotrimazol e miconazol;
- 1977 cetoconazol;
- 1980 fluconazol;
- 1992 itraconazol

# GRUPOS FARMACOLÓGICOS

- **Antibióticos poliênicos**
  - anfotericina B – desoxicolato e em formulações lipídicas
  - nistatina
- **Antibióticos não-poliênicos**
  - griseofulvina
- **Nucleosídeos pirimidínicos**
  - fluocitosina

- **Azóis (imidazóis e triazóis)**
  - cetoconazol
  - itraconazol
  - fluconazol
  - voriconazol
- **Caspofungina**

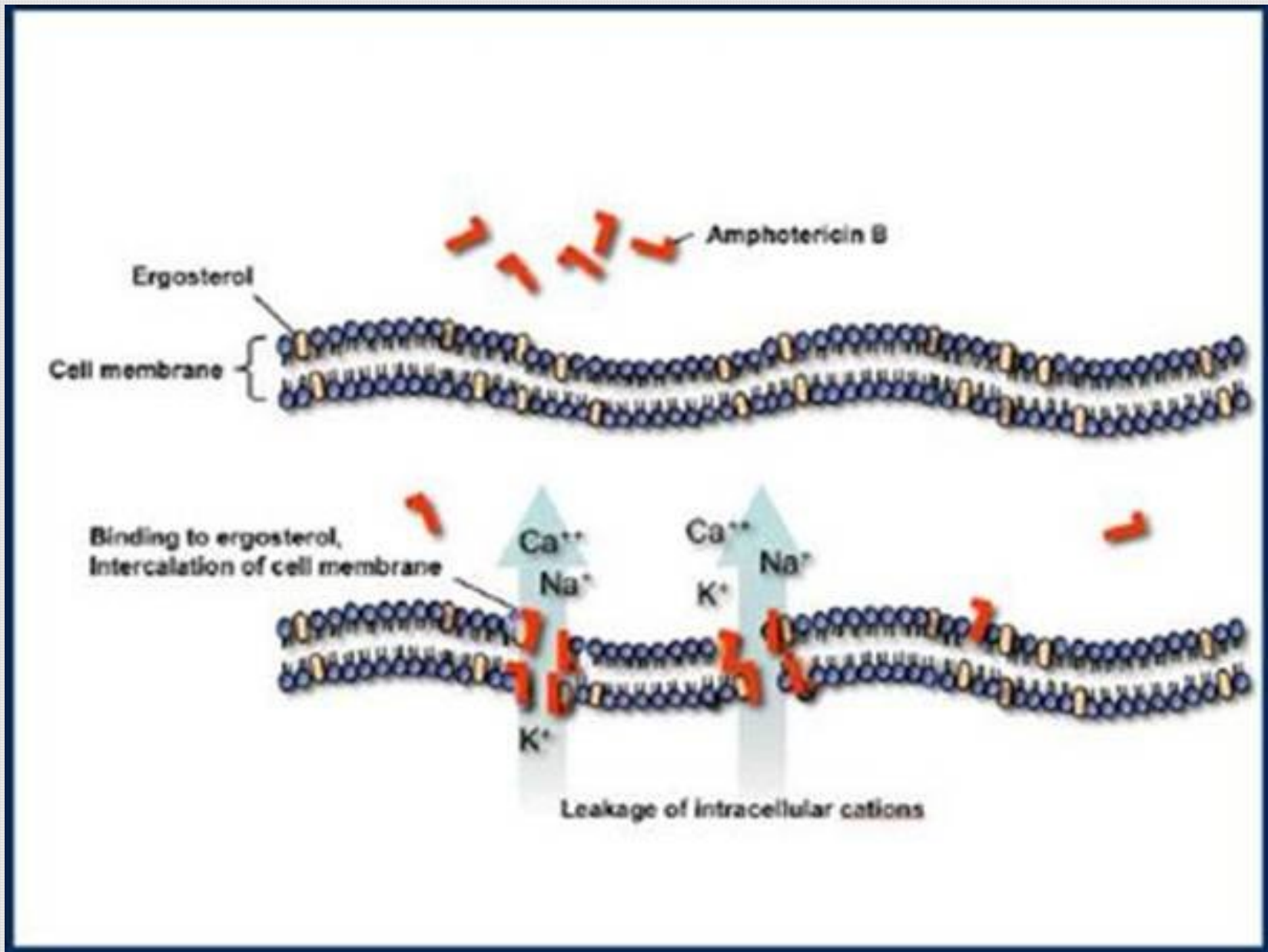
# POLIÊNICOS



amphotericin B

## **ESPECTRO**

- *Candida, Cryptococcus, Malassezia furfur, Histoplasma, Coccidioides, Paracoccidioides, Sporothrix, Fusarium, Blastomyces, Aspergillus, Penicillium, Mucor e Rhizopus*
  
- **Mecanismo de ação**
  - Alvo - ergosterol - aumento de permeabilidade
  - Lesão oxidativa



## FORMULAÇÕES

- Lipossomal (Ambisome®) – lipossomas
- ABCD (Amphocil®) – dispersão coloidal
- ABLC (Abelcet®) – complexo lipídico
- AB associada ao Intralipid®

## **REAÇÕES ADVERSAS**

- **nefrotoxicidade;**
- **hepatotóxico**
- **trombocitopenia (hemorragias);**
- **administração EV: febre, calafrio, arritmia, dores musculares, visão dupla, micção dificultosa, crises convulsivas e dispnéia**

## DOSAGEM

ADULTO	via intratecal: 25 a 100mg/48 - 72 horas (toxic.:15mg); IV: 1mg como dose de teste dil. em glicose a 5% durante 2 a 4 horas – 5 a 15 mg – (toxic.: 50mg/dia
CRIANÇAS	IV: 0,25mg/kg/dia em glicose a 5% durante 6 horas, com aumentos graduais de 0,25mg/kg em dias alternados (conforme a tolerância) até no máximo 1mg/kg/dia.



## **ESPECTRO**

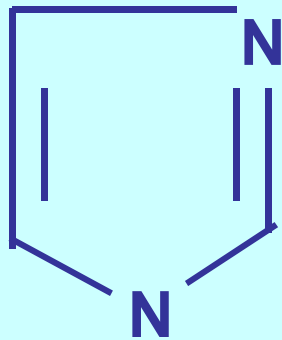
- Os mesmos fungos descritos para anfotericina B, porém é possui melhor efeito contra *Candida sp.*
- **Mecanismo de ação**
  - Mesmo da anfotericina B

## **Cinética**

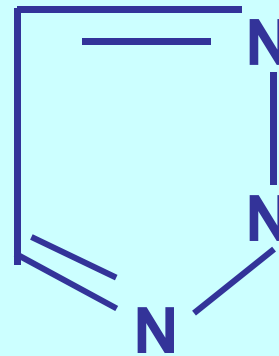
- Não é absorvida pelo TGI, utilização tópica ou local;

# ***Azóis***

- Compostos sintéticos



Imidazóis



Triazóis

- cetoconazol, itraconazol, fluconazol

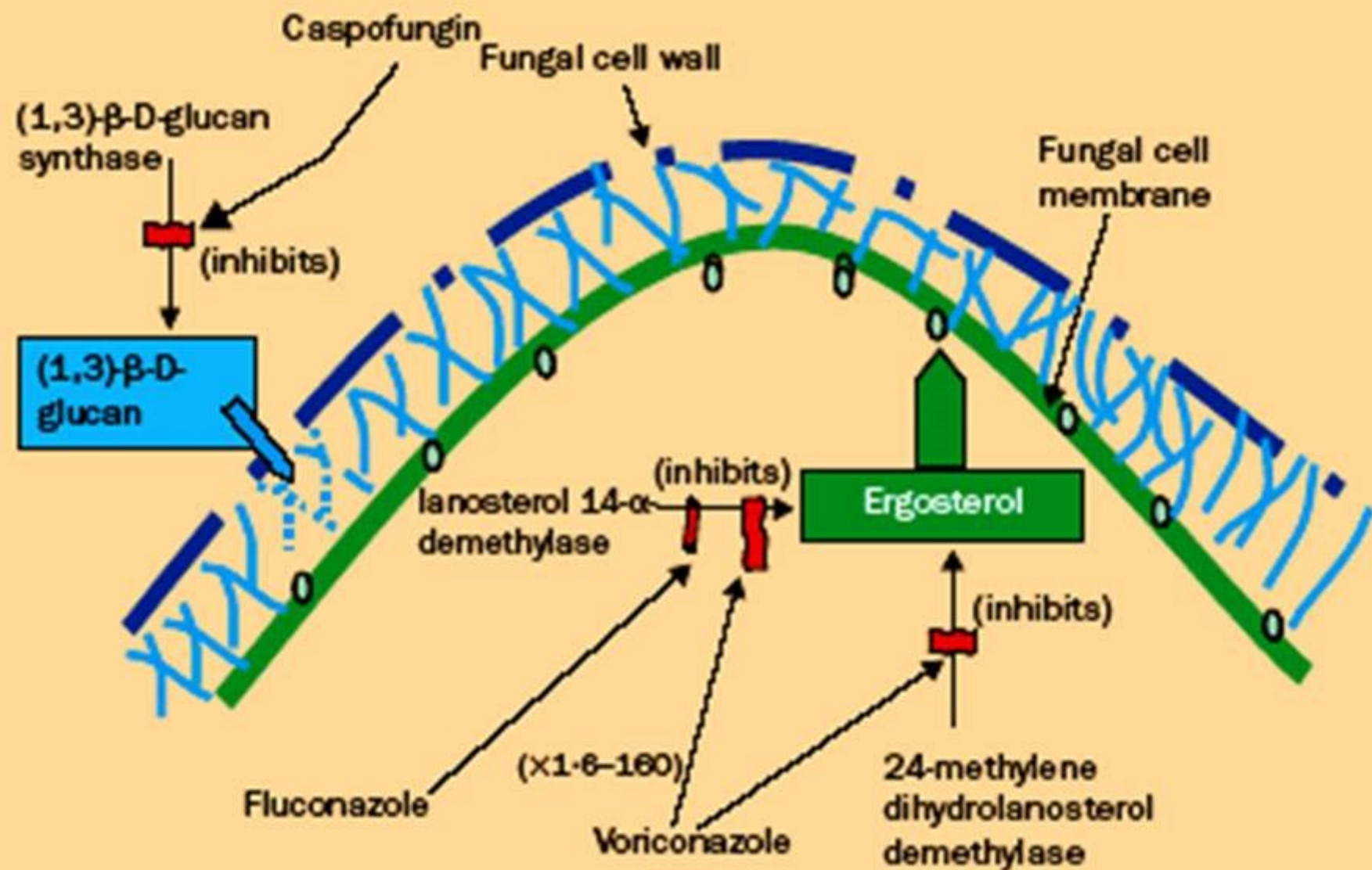


Figure 4. Mechanism of action of the new antifungals caspofungin and voriconazole.

## **Características**

- Administração por via oral e baixa toxicidade
- Inibição da 14-alfa-lanosterol desmetilase
- Inibidores do Citocromo P450
- Resistência – diminuição da concentração intracelular, aumento ou alteração da 14-alfa-desmetilase

## **ESPECTRO**

*Blastomyces dermatitidis*, *Candida sp*, *Coccidioides immitis*, *Epidermophyton floccosum*, *Histoplasma capsulatum*, *Malassezia spp.*, *Microsporum canis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Trichophyton mentagrophytes* e *Trichophyton rubrum*.

## ***Uso tópico***

Creμες, loções, xampu, pomadas (cetoconazol, miconazol, clotrimazol, econazol, terconazol).

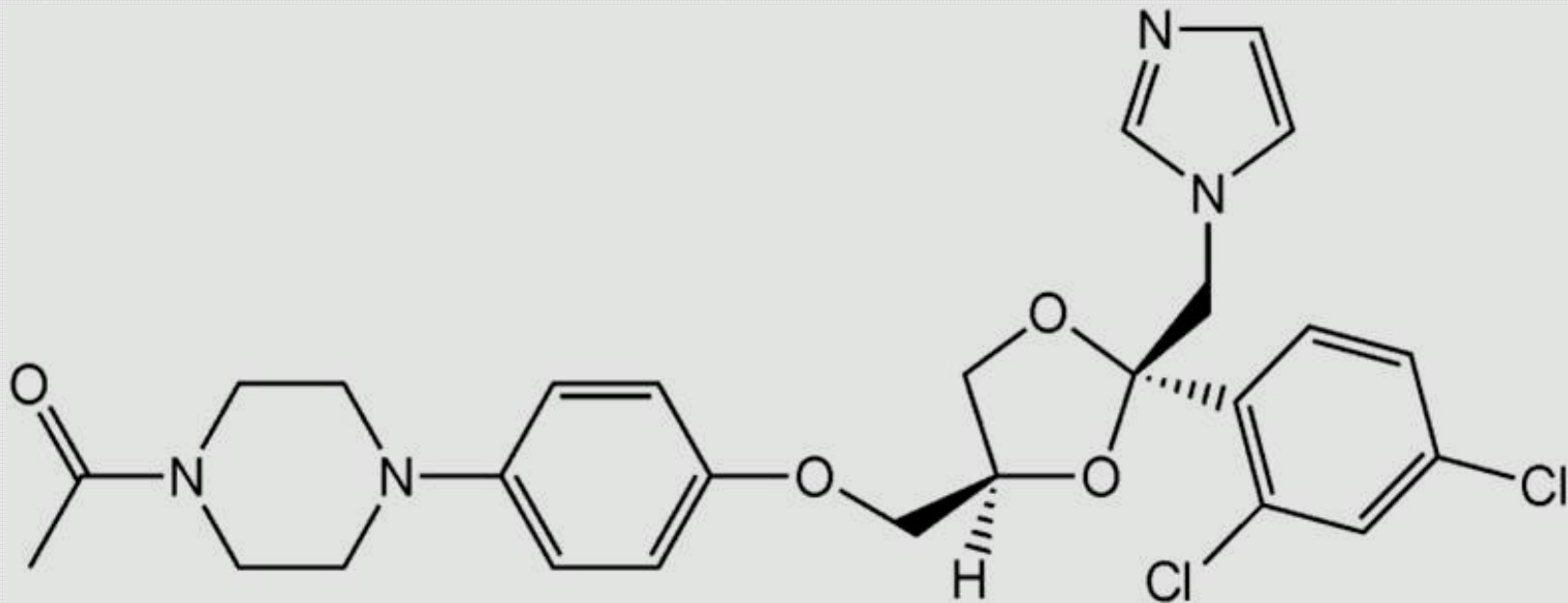
## ***Uso oral***

Suspensão, tabletes, cápsulas e comprimidos (cetoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, ravuconazol).

## ***Uso parenteral***

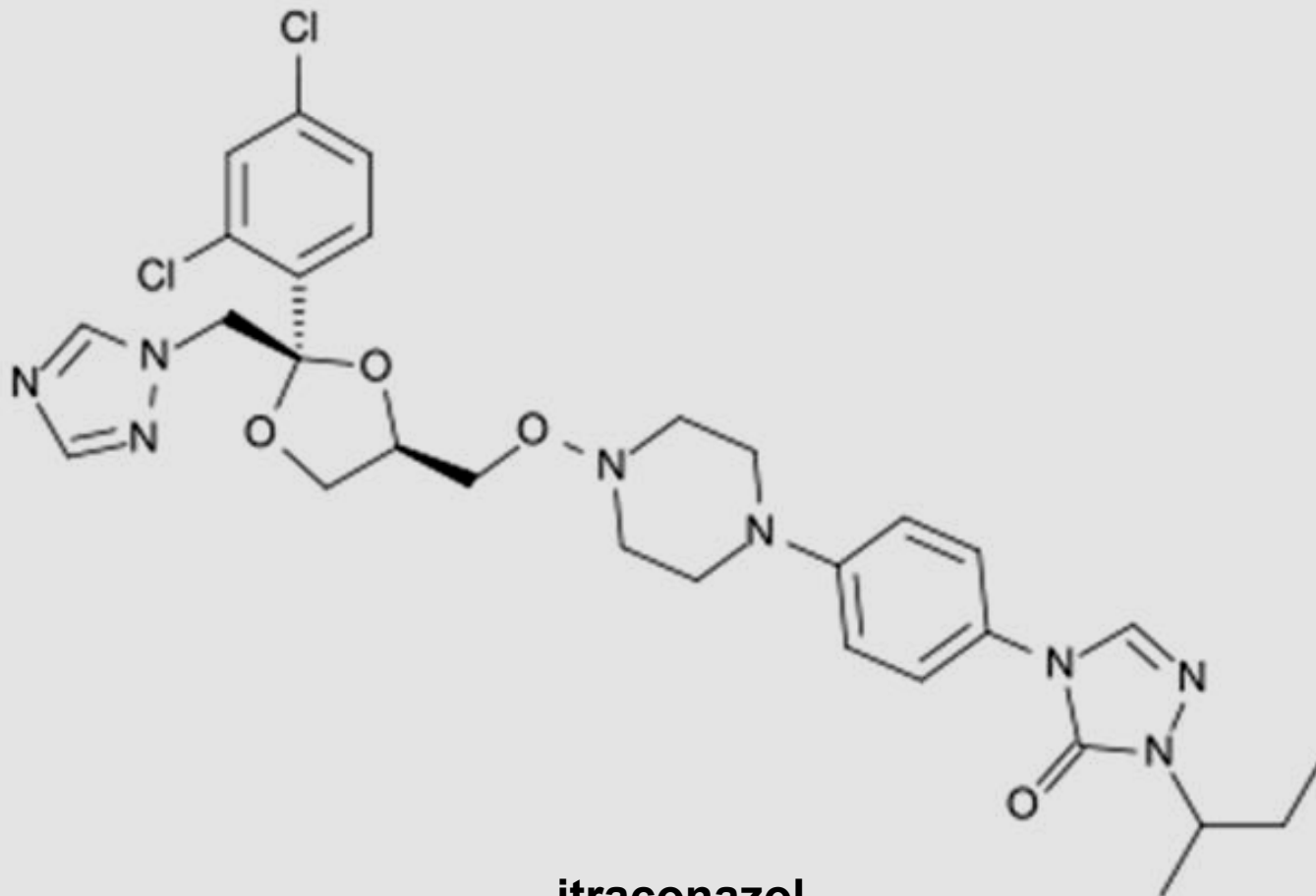
EV (fluconazol, itraconazol, voriconazol).

***cetoconazol:*** Aciderm, Arcolan, Candiderm, Candoral, Cetohehexal, Cetomed, Cetonax, Cetoneo, Cetozan, Cetozol, Fungoral, Ketomicol, Ketonan, Ketonazol, Lozan, Miconan, Micoral, Nizoral, Nizoretic, Noriderm, Noronal.



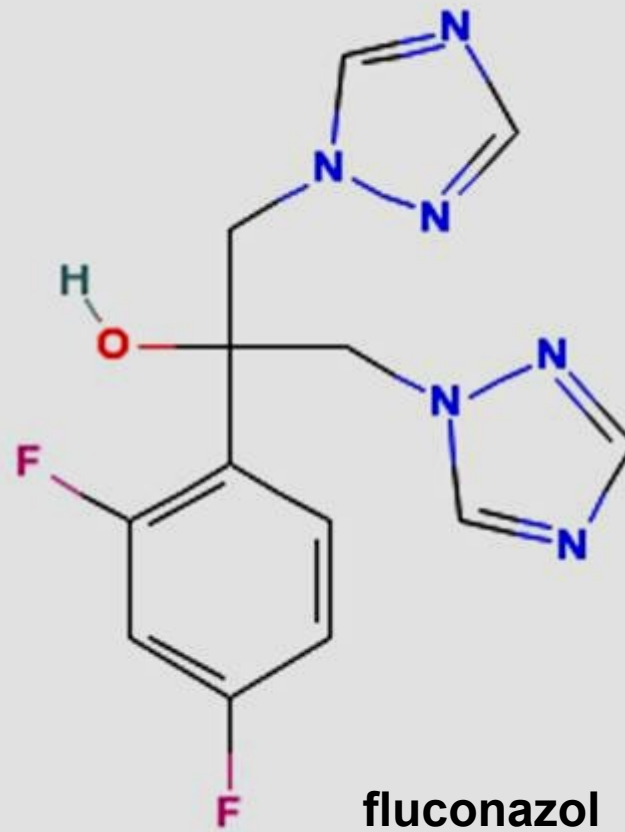
**cetoconazol**

***itraconazol:*** Estiranox; Iconazol; Inconazol; Itraconazol; Itracotan; Itraspor; Itrazol; Miconal; Neo Itrax; Sporanox; Spozol; Traconal; Tracozol; Tracozon; Tranazol; Tratzol; Traxonol .

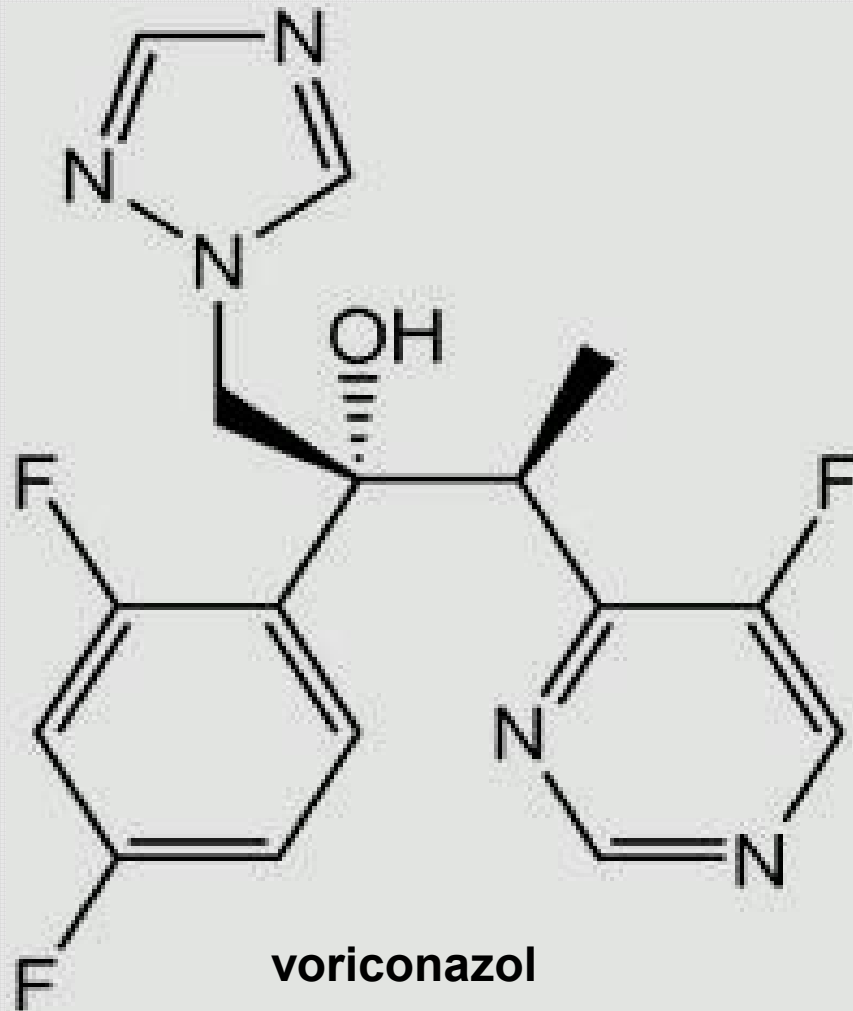


**itraconazol**

**fluconazol:** Fluconazol; Fluconal, Zoltec, Flucoton, Fluconax.



***voriconazol: Vfend®***



## **Dosagem**

- ***cetoconazol:*** 200 – 400 mg/dia
- ***Itraconazol:*** 100 – 400 mg/dia
- ***fluconazol:*** 50 – 150 mg/dia – 400mg/dia (> 70 Kg)
- ***voriconazol:*** 4 mg/Kg/12 hs – 6 mg/Kg/12 hs (adultos)

## Observações

### Interações que diminuem a concentração plasmática

	Importante	Potencial
Diminuição absorção		
Antiácidos	Ceto e Itra	
Bloq. H2	Ceto e Itra	
Aumento metab.		
Isoniazida	Ceto	
Fenitoína	Ceto e Itra	
Rifampicina	Ceto e Itra	Fluco

## Interações que aumentam a concentração plasmática de outras drogas

Droga	Importante	Potencial
Ciclosporina	Ceto	Itra e Fluco
Digoxina		Itra
Fenitoína	Ceto e Fluco	Itra
Tolbutamida		Ceto, Itra e Fluco
Terfenadina	Ceto e Itra	
Astemizol	Ceto e Itra	
Warfarina		Ceto, Itra e Fluco

## ***Efeitos adversos***

- ***cetoconazol***

- Náuseas, vômitos, dor abdominal, anorexia
- Prurido e *rash*
- TGO e TGP elevadas em 2-10%
- Hepatite sintomática
- Insuficiência adrenal
- Perda da libido, impotência, ginecomastia, irregularidades menstruais
- Cefaléia, febre, calafrios e fotofobia

- ***Itraconazol***

- Náusea e vômitos
- Prurido e *rash*
- TGO e TGP elevadas (<1-7%)
- Hepatite sintomática (rara)
- Cefaléia e tontura
- Alterações endócrinas muito raras
- Hipocalcemia com doses elevadas

- ***fluconazol***

- Náusea e vômitos
- *Rash, Stevens-Johnson*
- TGO e TGP elevadas (<1-5%)
- Hepatite sintomática (rara)
- Cefaléia e convulsões