

ANTI-FÚNGICOS

ANTIFÚNGICOS SISTÉMICOS UTILIZADOS NA PRÁTICA CLÍNICA OU EM FASE DE INVESTIGAÇÃO

Classes	Fármaco	Mecanismo de acção
Análogo nucleosídeo	Flucitosina	Deaminação intracelular em 5-fluoruracilo; interferência com a síntese/função do ADN e ARN
Sordarinas		Interferência com o factor 2 de "elongation" fúngico.
Azois	Imidazóis Triazóis de 1ª geração: fluconazol, itraconazol Triazóis de 2ª geração: voriconazol, ravuconazol, posaconazol	Interferência com o citocromo P450, inibição da c-14 desmetilação do lanosterol, condicionando depleção do ergosterol e consequente acumulação de esteróis tóxicos na membrana.
Polienos	Anfotericina B deoxicolato Anfotericina dispersão coloidal Anfotericina B lipossómica Anfotericina B complexo lipídico Nistatina lipossómica	Interação com o ergosterol, aumento da permeabilidade iónica da membrana e morte celular.
Pradimicinas	Benanomicina A	Criação de um complexo dependente de cálcio com as manoproteínas da parede celular conduzindo a alterações da membrana celular e consequentemente à morte celular.
Alilaminas	Terbinafina Naftifina	Inibição da epoxidase do esqualeno
Equinocandinas	Caspofungina Micafungina Anidulafungina	inibem a síntese da parede celular por inibição não competitiva da sintetase do 1,3-β-D glucano
Nicomincinas	Nicomincina Z	Inibição da sintetase da quitina fúngica, inibindo o crescimento e originando uma fragilidade osmótica.

ESPECTRO DE ACÇÃO

Fungo	Fluconazol	Voriconazol	Anfotericina B	Caspofungina
<i>Aspergillus</i> spp.	R	S	S*	S
<i>Mucor</i>	R	R	S	R/S
<i>Fusarium</i>	R	R/S	S/R	R
<i>Pseudallescheria</i>	S	S	R	S
<i>Trichosporum</i>	S	S	R	S
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S
<i>C. krusei</i>	R	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	R	S	S	S
<i>C. lusitanae</i>	S	S	R	S
<i>C. guilliermondi</i>	S	S	S/R	S
<i>Cryptococcus n.</i>	S	S	S	R
<i>Scedosp. prolificans</i>			R	R

S- Sensível

R- Resistente

* O *Aspergillus terreus* é resistente à Anfotericina B

FARMACOCINÉTICA/FARMACODINAMIA

	Fluconazol	Voriconazol	Anfotericina B	Caspofungina
Absorção oral	Boa	Boa	Má	Má
Ligação as proteínas	12%		90-95%	
Semi-vida plasmática	20-30 h	Cinética não linear	24 h	9-11 h
Distribuição tecidual	Ampla	Ampla	Ampla	Ampla
Penetração SNC	60-80%	60-80%	Baixa	Baixa
Excreção renal	80%	Baixa	Baixa	Baixa
Metab. hepática		98%		Elevada
Actividade	Fungostático	Fungicida e fungostático*	Fungostático ou fungicida	Fungicida contra <i>Candida</i> spp.

* Fungicida (*Aspergillus*, *Trichosporum*, *Fusarium* e *Cryptococcus*) e fungostático (*Candida* spp.)

EFEITOS LATERAIS

Fluconazol	Voriconazol	Anfotericina B	Caspofungina
Visão turva (8%) Alopecia (12-20%) Febre (12%) Diarreia (9%) ↑ FA (7%) Vômitos Rash Náuseas Cefaleias	Visão turva (23%) Febre (8%) Cefaleias Diarreia Vômitos Náuseas ↑ FA Rash	Insuficiência renal Hipocaliemia Anemia Hipomagnesemia Acidose tubular renal Hipocalcemia Febre Arrepios Náuseas Vômitos Ligeira hepatotoxicidade	Prurido no local da infusão Cefaleias ↑ transaminases (10-20%)

INDICAÇÕES PARA FORMULAÇÕES LIPÍDICAS DE ANFOTERICINA B

1. Resistência à terapêutica com Anfotericina B deoxicolato
2. Intolerância à Anfotericina B deoxicolato
3. Clearance da creatinina < 25 ml/min
4. Uso concomitante de outros fármacos nefrotóxicos
5. Infecção por fungos com uma CIM elevada para a Anfotericina B

RECOMENDAÇÕES PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA NEFROTOXICIDADE DA ANFOTERICINA B

Dose de teste

- 1 mg Anfotericina B infundida em 10-30 minutos sem pré-medicação

Dose de manutenção

- 250-1000 ml SF antes da infusão
- Infundir 0,5-1,0 mg/kg em 0,1 mg/mL D5%
- Não usar soluções com electrólitos
- Administrar totalidade da dose desejada logo no primeiro dia

Razões para aumento gradual da dose:

- reacção à dose de teste
- história de reacção prévia à anfotericina
- função cardiopulmonar alterada
- disfunção renal
- doença fúngica indolente

Opções face a aumento da creatinina:

- aumentar a carga diária de sódio
- aumentar intervalo de dose com redução da dose total cumulativa
- suspensão temporária do tratamento, se creatinemia ≥ 30 mg/l

Duração da infusão

- em 1 hora, se dose $< 0,9$ mg/Kg e CI Cr > 25 ml/min
- em 2 horas, se dose $\geq 1,0$ mg/kg
- em 4-6 horas, se CI Cr ≤ 25 ml/min ou hipercalemia

Medicações

- fazer pré-medicação nas primeiras três a sete doses; se não ocorrerem reacções agudas, omitir.
- **Hidrocortisona** 25-50 mg EV + **paracetamol** 0,5-1gr PO ou EV + **difenidramina** 25-50 mg PO ou EV
- adicionar 1000 U de heparina para infusões em veia periférica

DOSES

Anti-fúngico	Dose
Fluconazol	<ul style="list-style-type: none"> - Infecções pouco graves: 5 mg/kg/dia - Infecções graves, nomeadamente candidemia: 10 mg/Kg/dia - Redução de 50% a partir da 2ª dose se clearance da creatinina entre 11 e 50 ml/min - Redução de 50% se em método de suporte renal contínuo; Dose pós-diálise - Níveis séricos de 6-20 µg /ml. - Sempre que possível deve ser ministrado PO; se doente em choque ou existe má absorção digestiva ou impossibilidade de usar a via oral, utilizar formulação EV.
Itraconazol	<ul style="list-style-type: none"> - Dose de carga de 300 mg q12 h, durante 3-4 dias e depois, 200-400 mg /dia - Níveis séricos terapêuticos: mínimos > 2 µg /ml e ideais > 8 µg /ml
Voriconazol	<ul style="list-style-type: none"> - EV: 6mg/kg q12h (2 tomas) e depois 4mg/kg q12h para infecção por Aspergillus ou outros fungos filamentosos e 3 mg/kg para infecções graves por Candida. - PO: 400 mg q12h (2 tomas) e depois 200 mg q12h (se peso > 40 kg); 200 mg q12h (2 tomas) e depois 100 mg q12h (se peso < 40 kg) - Evitar toma entre 1 hora antes e 1 hora depois da refeição - Reduzir a dose de manutenção em 50% se insuficiência hepática grave ou moderada - Se clearance da creatinina < 50 ml/min, não utilizar a formulação EV por levar a acumulação do seu veículo - ciclodextrina - Sempre que possível deve ser ministrado PO; se doente em choque ou má absorção digestiva ou impossibilidade de usar a via oral, utilizar formulação EV. - Para evitar toxicidade, níveis séricos ao 3º dia de terapêutica devem ser < 6 µg/ml
Caspofungina	<ul style="list-style-type: none"> - 70 mg EV no 1º dia seguida de 50 mg EV /dia - Reduzir para 35 mg EV dia se insuficiência hepática moderada (a partir do 2º dia)
Anf B deoxicolato	<ul style="list-style-type: none"> - 0,6-1,0 mg/Kg /dia para tratamento de infecções por Candida - Não há utilidade no doseamento dos níveis séricos
Anf B lipossómica	<ul style="list-style-type: none"> - Candidíase: 1-3 mg/Kg/dia - Aspergilose : 3-5 mg/Kg/dia
Anf B complexo lipídico	5 mg/kg/dia

ESTRATÉGIA DIAGNÓSTICA NA INFECÇÃO POR CANDIDA

1. Factores de risco
2. Índice de colonização
3. Hemoculturas seriadas
4. Excluir outras causas de febre
5. Avaliar sinais de infecção disseminada:
 - a. Endoftalmite
 - b. Tromboflebite superficial periférica

FACTORES DE RISCO DE CANDIDÍASE

- | | |
|------------------------|--------------------------------|
| 1. Idade | 9. Uso prévio de antibióticos |
| 2. Co-morbilidades | 10. Colonização por Candida |
| 3. Cirurgia prévia | 11. Hemodiálise |
| 4. Internamento em UCI | 12. Nutrição parentérica total |
| 5. Doença aguda grave | 13. Imunodeprimido |
| 6. Técnicas invasivas | 14. Diarreia |
| 7. Algália | 15. Trauma |
| 8. Queimaduras | |

ÍNDICE DE COLONIZAÇÃO

$$\frac{\text{Número de sítios colonizados pela mesma espécie}}{\text{Número de locais diferentes testados}}$$

Se $\geq 0,5$ → Infecção por *Candida* spp. provável

INDICAÇÕES PARA O USO DE ANTI-FÚNGICOS

1. PROFILAXIA

Indicações	1. Transplante de medula óssea 2. Transplante de células progenitoras 3. Transplante de pulmão com história de infecção fúngica 4. Transplante hepático 5. Insuficiência hepática fulminante
Fármaco	Fluconazol 200-400 mg/dia PO (preferencialmente) ou EV

Nota: Se alta incidência de *Aspergillus* spp., itraconazol e não fluconazol no transplante do pulmão

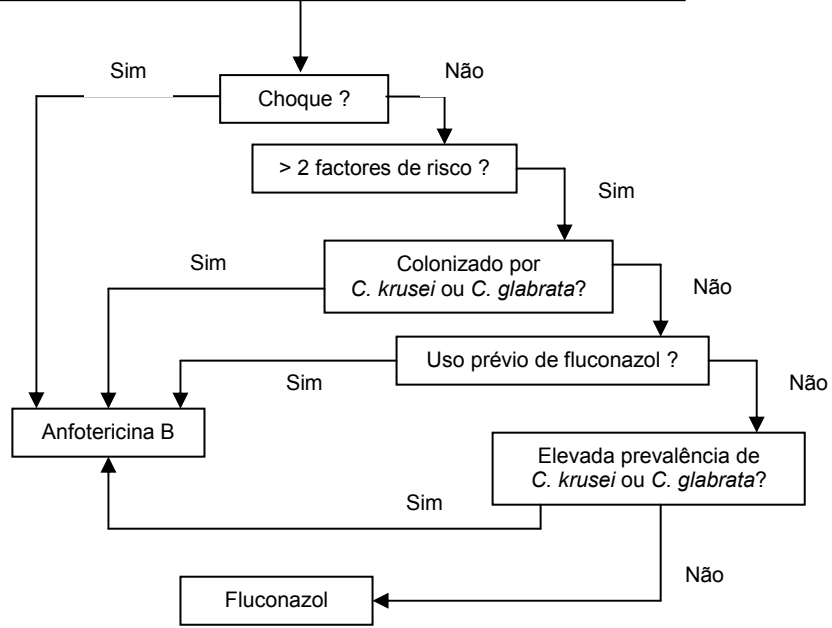
2. TERAPÊUTICA PRÉ-EMPTIVA OU DE ANTECIPAÇÃO

Indicações	1. Perfuração gastrointestinal recorrente e desicência anastomótica
Fármaco	Fluconazol 800 mg → 400 mg/dia PO ou EV

3. TERAPÊUTICA EMPÍRICA

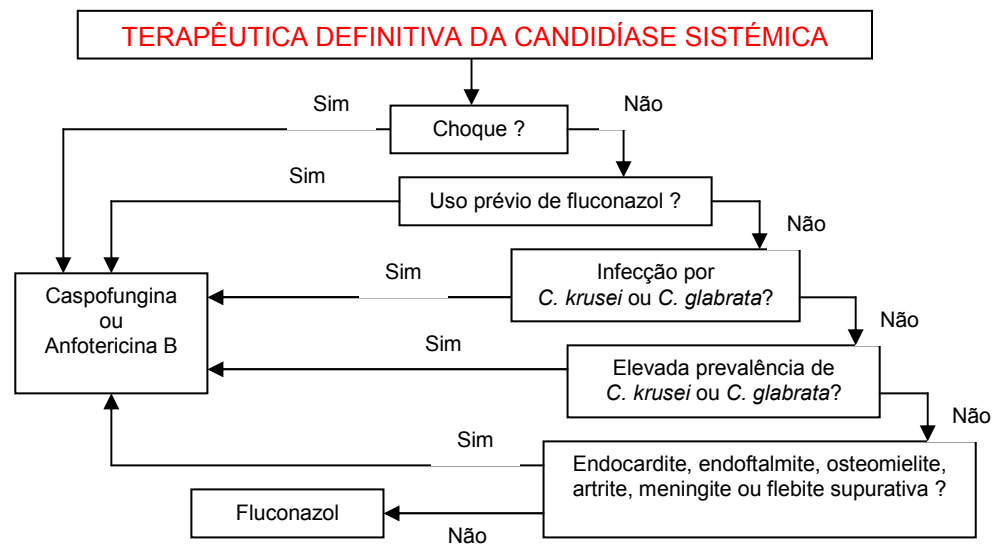
Indicações	1. Recém-nascido com crescimento de <i>Candida</i> em culturas de feridas cutâneas ou de urina e clinicamente instáveis. 2. Candidúria em doente de alto risco (transplantado, após cirurgia abdominal ou urológica, diabético, neutropênico, crianças de baixo peso) e com deterioração do estado clínico ou candidúria com pseudo-hifas na urina, cilindros tubulares com <i>Candida</i> ou sinais de pielonefrite ou, ainda, candidúria persistente após mudança de algália. 3. Endocardite de válvula protésica provavelmente devida a <i>Candida</i> , mesmo que as hemoculturas sejam negativas. 4. Doente de alto risco de infecção por <i>Candida</i> com crescimento de <i>Candida</i> em mais de 50% dos espécimens colhidos. 5. Doente de alto risco de infecção por <i>Candida</i> e com febre persistente refractária a antibacterianos de largo espectro 6. Doentes queimados com invasão da pele por <i>Candida</i>
-------------------	---

TERAPÊUTICA EMPÍRICA DA CANDIDÍASE SISTÊMICA



4. TERAPÊUTICA DEFINITIVA

Indicações	1. Uma ou mais hemoculturas com <i>Candida</i> em doente de risco ou com quadro compatível com candidemia.
	2. Isolamento de <i>Candida</i> num local estéril, excepto na urina
	3. Microscopia positiva para levedura num espécimen estéril
	4. Evidência histológica de leveduras ou micélios em tecido de doente de risco



TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR CANDIDA

Doença	Terapêutica	Terapêutica alternativa
Orofaringea	Fluconazol 100- 200 mg/dia PO 7 a 14 dias	Itraconazol 200 mg/dia PO
Esofagite	Fluconazol 200 mg no 1º dia e depois 100 mg/dia 14 a 21 dias	Itraconazol 200mg/dia PO ou Voriconazol 4 mg/Kg/dia PO ou EV ou Anfot B deox 0,3-0,7 mg/Kg/dia ou Caspofungina
Cistite	Fluconazol 200 mg/dia 5 dias	
Pielonefrite	Fluconazol 200-400 mg/dia 7 a 14 dias	Anfot B deox 0,3-1 mg/Kg/dia 7 dias
Vaginite	Fluconazol 150 mg dose única	Itraconazol 200 mg bid 1 dia
Peritonite (1)	Fluconazol 200-400 mg/dia 2 a 3 semanas	Anfot B deox 0,5 – 1 mg/Kg/d 2 a 3 semanas
Pericardite	Anfot B deox 0,5 – 0,7 mg/Kg/d	Fluconazol 400 mg/d
Osteomielite/ Artrite (2)	Anfot B deox 0,5 – 1 mg/Kg/d 6 a 10 semanas	Fluconazol 6 mg/Kg/dia 6-12 meses ou Anfot B deox → Fluconazol 6 a 12 meses
Flebite supurativa (3)	Anfot B deox 0,5 – 1,0 mg/Kg/d 2 semanas após ressecção cirúrgica da lesão	Fluconazol 400-800 mg/d 2 semanas após ressecção cirúrgica da lesão

Meningite (4)	Anfot B deox 1,0 mg/Kg/d 4 semanas após resolução dos sinais e sintomas	
Endocardite (5)	Anfot B deox 0,7-1,0 mg/Kg/dia 6 a 10 semanas após cirurgia	Fluconazol 6-12 mg/Kg/dia ou Anfot B lipos 3-6 mg/Kg/dia ou Caspofungina
Endoftalmite (6)	Anfot B deox 1,0 mg/Kg/dia 6 a 12 semanas após cirurgia	Fluconazol 6-12 mg/Kg/dia
Candidemia (adulto) (7)	Fluconazol 400-800 mg/dia EV ou PO ou Anfot B deox 0,6 – 1,0 mg/Kg/dia	Caspofungina
Candidemia (criança)	Fluconazol 5 mg/Kg/dia EV ou PO ou Anfot B deox 0,5 – 1,0 mg/Kg/dia	Caspofungina
Candidemia (neonato)	Fluconazol 5 - 12 mg/Kg/dia EV ou PO ou Anfot B deox 0,6 – 1,0 mg/Kg/dia	Caspofungina
Candidemia (neutropénico)	Anfot B deox 0,7 – 1,0 mg/Kg/dia ou Anfot B lipos 3– 6 mg/Kg/dia ou Caspofungina	Fluconazol 6 - 12 mg/Kg/dia
Candidíase disseminada crónica	Anfot B deox 0,6 – 0,7 mg/Kg/dia 3 a 6 meses e resolução ou calcificação das lesões radiológicas	Anfot B lipos 3 – 5 mg/Kg/dia ou ABCL 5 mg/Kg/dia ou Fluconazol 6/mg/Kg/dia ou Caspofungina

- (1) A cirurgia pode ser necessária; se associada a cateter peritoneal, o cateter deve ser removido.
- (2) Artrite por *Candida* spp. que envolve prótese articular geralmente requer artroplastia ou drenagem; na osteomielite, é útil a realização do desbridamento cirúrgico.
- (3) Deve ser realizada ressecção cirúrgica do segmento de veia envolvido.
- (4) Se associada a procedimentos neurocirúrgicos, os materiais protésicos deverão ser removidos.
- (5) É habitualmente necessário proceder à substituição valvular.
- (6) Nos doentes com vitreite é geralmente realizada vitrectomia.
- (7) Remover todos os cateteres intravasculares.

TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR FUNGOS NÃO CANDIDA

Doença	Terapêutica	Terapêutica alternativa
Aspergilose aguda invasiva	Voriconazol ou ABCL 5 mg/Kg/dia ou Anfot B lipos 5 mg/Kg/d	Voriconazol + Caspofungina* Anfot B + Caspofungina*
Aspergilose cerebral	Voriconazol	Anfot B lipos 5 mg/Kg/d Associação de 2 anti-fúngicos*
Sinusite invasiva por Aspergillus spp.	Anfot B lipos 3 - 5 mg/Kg/d	Voriconazol
Meningite criptocócica	Anfot B deox 0,7 mg/Kg/d	Fluconazol 400-800 mg/d
Criptococose pulmonar	Anfot B deox 0,5 - 0,7 mg/Kg/d	Fluconazol 400 mg/d
Mucormicose	ABCL ou Anfot B lipos 5 mg/Kg/dia + reversão da condição predisponente + cirurgia agressiva	
Fusariose	ABCL ou Anfot B lipos 5 mg/Kg/dia	Voriconazol
Trichosporiose	Fluconazol 800-1200 mg/d	ABCL ou Anfot B lipos ou Voriconazol
Pseudallescheriose	Voriconazol	Fluconazol 800-1200 mg/d ou Itraconazol + cirurgia , se possível
Inf. por Scedosporium	Voriconazol	

Nota: ABCL: Anfotericina B Complexo Lipídico; Anf B lipos: Anfotericina B lipossômica; Anfot B deox: Anfotericina B deoxicolato.

* Não está provado o benefício da utilização da associação de dois anti-fúngicos, no entanto, poderá ser utilizada em formas graves de aspergilose.

DURAÇÃO DA TERAPÊUTICA ANTI-FÚNGICA

Doença	Duração
Candidíase hematogénea no não neutropénico	Até 14 dias após o desaparecimento da clínica e negatificação das culturas
Candidíase hematogénea no imunodeprimido neutropénico	Até ao desaparecimento da neutropenia e até 14 dias após o desaparecimento da clínica e negatificação das culturas
Endoftalmite por Candida	Até 10 dias após o desaparecimento de sinais e sintomas de lesão ocular
Criptococose não meníngea	Nos regimens com anfotericina B na fase aguda da doença, com mutação ou não para fluconazol na fase menos aguda, 8-10 semanas de terapêutica total
Criptococose meníngea	8-10 semanas
Aspergilose	10-12 semanas ou 4-6 semanas após resolução de todas as alterações clínicas e radiológicas