

## 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<br>Triazóis de 1ª geração: fluconazol, itraconazol<br>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<br>Anfotericina dispersão coloidal<br>Anfotericina B lipossómica<br>Anfotericina B complexo lipídico<br>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<br>Naftifina   | Inibição da epoxidase do esqualeno  |
| Equinocandinas      | Caspofungina<br>Micafungina<br>Anidulafungina  | inibem a síntese da parede celular por inibição não competitiva da sintetase do 1,3-β-D glucano   |
| Nicomocinas         | Nicomocina 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%)<br>Alopecia (12-20%)<br>Febre (12%)<br>Diarreia (9%)<br>↑ FA (7%)<br>Vômitos<br>Rash<br>Náuseas<br>Cefaleias | Visão turva (23%)<br>Febre (8%)<br>Cefaleias<br>Diarreia<br>Vômitos<br>Náuseas<br>↑ FA<br>Rash | Insuficiência renal<br>Hipocaliemia<br>Anemia<br>Hipomagnesemia<br>Acidose tubular renal<br>Hipocalcemia<br>Febre<br>Arrepios<br>Náuseas<br>Vômitos<br>Ligeira hepatotoxicidade | Prurido no local da infusão<br>Cefaleias<br>↑ 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  $\geq 30$  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  $\leq 25$  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"> <li>- Infecções pouco graves: 5 mg/kg/dia</li> <li>- Infecções graves, nomeadamente candidemia: 10 mg/Kg/dia</li> <li>- Redução de 50% a partir da 2ª dose se clearance da creatinina entre 11 e 50 ml/min</li> <li>- Redução de 50% se em método de suporte renal contínuo; Dose pós-diálise</li> <li>- Níveis séricos de 6-20 µg /ml.</li> <li>- 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.</li> </ul>  |
| Itraconazol             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose de carga de 300 mg q12 h, durante 3-4 dias e depois, 200-400 mg /dia</li> <li>- Níveis séricos terapêuticos: mínimos &gt; 2 µg /ml e ideais &gt; 8 µg /ml</li> </ul>   |
| Voriconazol             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- PO: 400 mg q12h (2 tomas) e depois 200 mg q12h (se peso &gt; 40 kg); 200 mg q12h (2 tomas) e depois 100 mg q12h (se peso &lt; 40 kg)</li> <li>- Evitar toma entre 1 hora antes e 1 hora depois da refeição</li> <li>- Reduzir a dose de manutenção em 50% se insuficiência hepática grave ou moderada</li> <li>- Se clearance da creatinina &lt; 50 ml/min, não utilizar a formulação EV por levar a acumulação do seu veículo - ciclodextrina</li> <li>- 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.</li> <li>- Para evitar toxicidade, níveis séricos ao 3º dia de terapêutica devem ser &lt; 6 µg/ml</li> </ul> |
| Caspofungina            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 70 mg EV no 1º dia seguida de 50 mg EV /dia</li> <li>- Reduzir para 35 mg EV dia se insuficiência hepática moderada (a partir do 2º dia)</li> </ul>   |
| Anf B deoxicolato       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0,6-1,0 mg/Kg /dia para tratamento de infecções por Candida</li> <li>- Não há utilidade no doseamento dos níveis séricos</li> </ul>   |
| Anf B lipossómica       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Candidíase: 1-3 mg/Kg/dia</li> <li>- Aspergilose : 3-5 mg/Kg/dia</li> </ul>   |
| 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

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

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

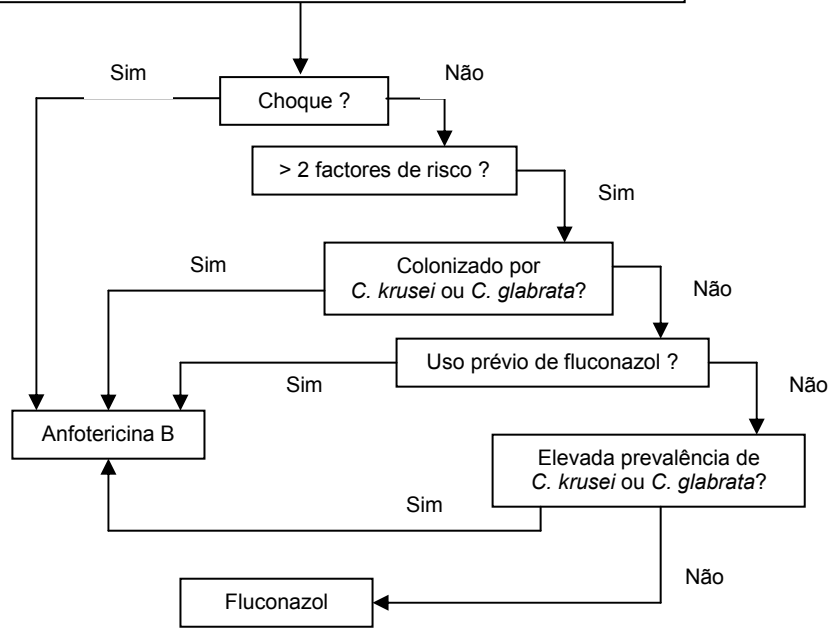
### 2. TERAPÊUTICA PRÉ-EMPTIVA OU DE ANTECIPAÇÃO

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

### 3. TERAPÊUTICA EMPÍRICA

|                   |   |
|-------------------|---|
| <b>Indicações</b> | 1. Recém-nascido com crescimento de <i>Candida</i> em culturas de feridas cutâneas ou de urina e clinicamente instáveis.<br>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.<br>3. Endocardite de válvula protésica provavelmente devida a <i>Candida</i> , mesmo que as hemoculturas sejam negativas.<br>4. Doente de alto risco de infecção por <i>Candida</i> com crescimento de <i>Candida</i> em mais de 50% dos espécimens colhidos.<br>5. Doente de alto risco de infecção por <i>Candida</i> e com febre persistente refractária a antibacterianos de largo espectro<br>6. Doentes queimados com invasão da pele por <i>Candida</i> |
|-------------------|---|

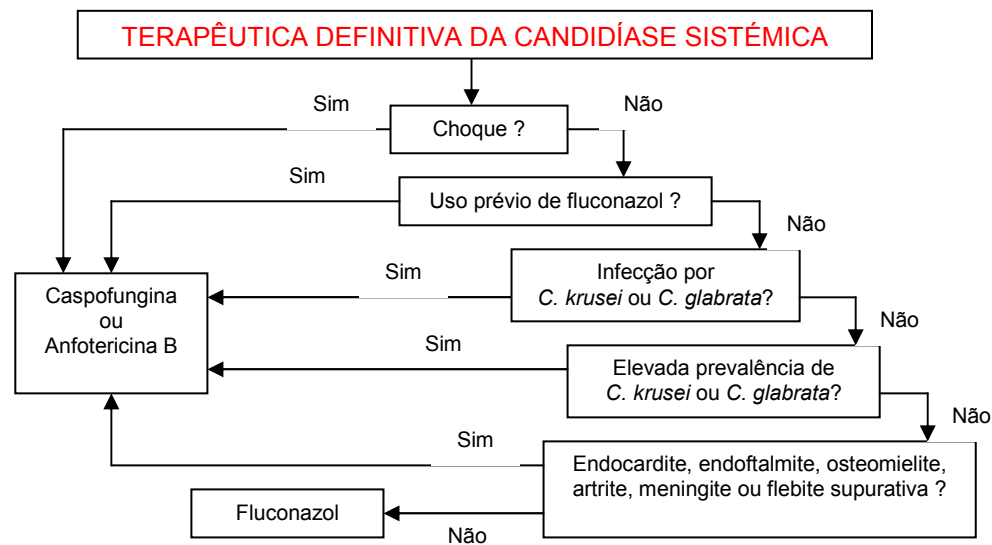
TERAPÊUTICA EMPÍRICA DA CANDIDÍASE SISTÊMICA





#### 4. TERAPÊUTICA DEFINITIVA

|                   |   |
|-------------------|---|
| <b>Indicações</b> | 1. Uma ou mais hemoculturas com Candida em doente de risco ou com quadro compatível com candidemia. |
|                   | 2. Isolamento de Candida 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<br>7 a 14 dias                                     | Itraconazol 200 mg/dia PO   |
| Esofagite                    | Fluconazol 200 mg no 1º dia e depois 100 mg/dia<br>14 a 21 dias                  | Itraconazol 200mg/dia PO<br>ou<br>Voriconazol 4 mg/Kg/dia PO ou<br>EV<br>ou<br>Anfot B deox 0,3-0,7 mg/Kg/dia<br>ou<br>Caspofungina |
| Cistite                      | Fluconazol 200 mg/dia 5 dias   |   |
| Pielonefrite                 | Fluconazol 200-400 mg/dia<br>7 a 14 dias   | Anfot B deox 0,3-1 mg/Kg/dia<br>7 dias  |
| Vaginite                     | Fluconazol 150 mg dose única   | Itraconazol 200 mg bid<br>1 dia   |
| Peritonite (1)               | Fluconazol 200-400 mg/dia<br>2 a 3 semanas                                       | Anfot B deox 0,5 – 1 mg/Kg/d<br>2 a 3 semanas   |
| Pericardite                  | Anfot B deox 0,5 – 0,7 mg/Kg/d   | Fluconazol 400 mg/d   |
| Osteomielite/<br>Artrite (2) | Anfot B deox 0,5 – 1 mg/Kg/d<br>6 a 10 semanas                                   | Fluconazol 6 mg/Kg/dia<br>6-12 meses<br>ou<br>Anfot B deox → Fluconazol<br>6 a 12 meses   |
| Flebite supurativa (3)       | Anfot B deox 0,5 – 1,0 mg/Kg/d<br>2 semanas após<br>ressecção cirúrgica da lesão | Fluconazol 400-800 mg/d<br>2 semanas após<br>ressecção cirúrgica da lesão   |

|                                |  |   |
|--------------------------------|--|---|
| Meningite (4)                  | Anfot B deox 1,0 mg/Kg/d<br>4 semanas após resolução dos sinais e sintomas                             |   |
| Endocardite (5)                | Anfot B deox 0,7-1,0 mg/Kg/dia<br>6 a 10 semanas após cirurgia   | Fluconazol 6-12 mg/Kg/dia<br>ou<br>Anfot B lipos 3-6 mg/Kg/dia<br>ou<br>Caspofungina                          |
| Endoftalmite (6)               | Anfot B deox 1,0 mg/Kg/dia<br>6 a 12 semanas após cirurgia   | Fluconazol 6-12 mg/Kg/dia   |
| Candidemia (adulto) (7)        | Fluconazol 400-800 mg/dia EV ou PO<br>ou<br>Anfot B deox 0,6 – 1,0 mg/Kg/dia                           | Caspofungina  |
| Candidemia (criança)           | Fluconazol 5 mg/Kg/dia EV ou PO<br>ou<br>Anfot B deox 0,5 – 1,0 mg/Kg/dia                              | Caspofungina  |
| Candidemia (neonato)           | Fluconazol 5 - 12 mg/Kg/dia EV ou PO<br>ou<br>Anfot B deox 0,6 – 1,0 mg/Kg/dia                         | Caspofungina  |
| Candidemia (neutropénico)      | Anfot B deox 0,7 – 1,0 mg/Kg/dia<br>ou<br>Anfot B lipos 3– 6 mg/Kg/dia<br>ou<br>Caspofungina           | Fluconazol 6 - 12 mg/Kg/dia   |
| Candidíase disseminada crónica | Anfot B deox 0,6 – 0,7 mg/Kg/dia<br>3 a 6 meses e<br>resolução ou calcificação das lesões radiológicas | Anfot B lipos 3 – 5 mg/Kg/dia<br>ou<br>ABCL 5 mg/Kg/dia<br>ou<br>Fluconazol 6/mg/Kg/dia<br>ou<br>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<br>ABCL 5 mg/Kg/dia ou<br>Anfot B lipos 5 mg/Kg/d                               | Voriconazol + Caspofungina*<br>Anfot B + Caspofungina*                 |
| Aspergilose cerebral                      | Voriconazol  | Anfot B lipos 5 mg/Kg/d<br>Associação de 2 anti-fúngicos*              |
| Sinusite invasiva por<br>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<br>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<br>ou Voriconazol                                |
| Pseudallescheriose                        | Voriconazol  | Fluconazol 800-1200 mg/d ou<br>Itraconazol<br>+ 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 negatização das culturas   |
| Candidíase hematogénea no imunodeprimido neutropénico | Até ao desaparecimento da neutropenia e até 14 dias após o desaparecimento da clínica e negatização 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   |