

Farmacocinética dos novos antifúngicos de uso sistêmico utilizados em pacientes imunocomprometidos

Pharmacokinetic of new systemic antifungal drugs used in immunocompromised patients at a tertiary hospital in Rio de Janeiro

Maiara Cássia Pigatto¹, Flávia de Toni Uchoa² & Teresa Dalla Costa³

RESUMO – Os fungos são microorganismos eucariotos classificados como leveduras e bolores. Algumas espécies como *Candida spp.* e *Pneumocystis carinii*, apesar da baixa virulência, passam a agir patogenicamente havendo imunocomprometimento do indivíduo, causando as chamadas infecções sistêmicas oportunistas. O desenvolvimento de novos agentes antifúngicos como voriconazol, posaconazol e as equinocandinas vêm sendo consideradas de grande importância, uma vez que pacientes com micoses sistêmicas frequentemente apresentam uma significativa morbidade. Considerando que as propriedades farmacocinéticas dos antifúngicos são cruciais para a sua eficácia clínica, foi realizada uma revisão dos estudos farmacocinéticos dos novos antifúngicos de uso sistêmico. O voriconazol e o posaconazol exibem uma boa distribuição nos tecidos com elevada penetração no sistema nervoso central e, por serem metabolizados pelas isoenzimas do CYP450, as interações farmacológicas devem ser consideradas na terapia. As equinocandinas são rapidamente distribuídas pelos tecidos periféricos. A micafungina e a caspofungina sofrem degradação enzimática independente do CYP450, enquanto a anidulafungina sofre biotransformação plasmática, não estando sujeita, portanto, a interações medicamentosas durante o tratamento. A compilação dos parâmetros farmacocinéticos desses fármacos permitiu a elaboração de uma tabela concisa, que visa facilitar o acesso a estes dados na rotina da prática clínica.

PALAVRAS-CHAVE – Farmacocinética, pacientes imunocomprometidos, voriconazol, posaconazol, caspofungina, micafungina, anidulafungina.

SUMMARY – The fungi are a group of eukaryotic microorganisms classified as yeast and molds. Some species, as *Candida spp.* and *Pneumocystis carinii*, have low pathogenicity, however if the immunologic status of the host is disable these fungi can cause disease known as opportunistic. The development of new antifungal agents as voriconazole, posaconazole and the echinocandins have been considered of major importance since patients having systemic infections usually presented high morbidity. Considering that pharmacokinetic properties of antifungals are crucial to their clinical efficacy, this work brings a review of pharmacokinetic trials of new systemic antifungals. Voriconazole and posaconazole exhibit good tissue penetration, including central nervous system. Because they are metabolized by CYP450 isoenzymes, pharmacological interactions have to be considered during treatment. The echinocandins are readily distributed to peripheral tissues. Micafungin and caspofungin are enzymatic degraded without CYP450 involvement, while anidulafungin suffers plasmatic biotransformation, so pharmacological interactions are not frequent during treatment. The pharmacokinetic parameters reviewed are compiled in a concise table, aiming to facilitate the access to those data in clinical practice.

KEYWORDS – Pharmacokinetic, immunocompromised patients, voriconazole, posaconazole, caspofungin, micafungin, anidulafungin.

1. INTRODUÇÃO

Os fungos são microorganismos eucariotos classificados como leveduras e bolores (fungos filamentosos), de acordo com sua aparência e forma de crescimento. Poucas espécies apresentam elevada patogenicidade, entretanto algumas como *Candida spp.* e *Pneumocystis carinii*, quando há alterações no mecanismo de defesa normal do indivíduo, passam a agir patogenicamente causando infec-

ções, as quais são chamadas de infecções fúngicas oportunistas (KOBAYASHI, 1996).

As infecções fúngicas são classificadas como superficiais, quando afetam somente pele, cabelos, unhas ou mucosas; e sistêmicas, quando atingem regiões mais profundas do organismo. As infecções sistêmicas em sua maioria são oportunistas e tendem a ocorrer com mais frequência em indivíduos imunocomprometidos, como, por exemplo, aqueles com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (KOBAYASHI, 1996).

Recebido em 02/3/2009

¹Aluna de graduação e IC CNPq da Faculdade de Farmácia da UFRGS

²Pos-Doc Júnior CNPq da Faculdade de Farmácia da UFRGS

³Professora de Farmacocinética da Faculdade de Farmácia da UFRGS

Nos últimos 25 anos, a frequência das infecções fúngicas sistêmicas têm aumentado de forma muito significativa, tanto em incidência quanto em gravidade com mortalidade associada, tornando os fungos cada vez mais reconhecidos como importantes agentes infecciosos em pacientes imunocomprometidos (RABINOW & *et al.*, 2007). Dentre os fungos responsáveis por estas infecções destacam-se: *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Aspergillus spp.* (ENOCH & *et al.*, 2006; SABOL & GUMBO, 2008; VISCOLI & CASTAGNOLA, 1998; RODRIGUEZ & PATRICK, 2001), *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.*, *Penicillium spp.*, *Pneumocystis carinii* e espécies de zigomicetos (ENOCH & *et al.*, 2006; RODRIGUEZ & PATRICK, 2001).

A instalação da infecção por fungos depende da integridade das barreiras físicas, do sistema fagocitário e da imunidade mediada por células. Perturbações que interferem na integridade das barreiras físicas, tais como a pele e mucosas, na maioria das vezes podem favorecer a ocorrência de infecções fúngicas. O sistema fagocitário, composto principalmente por neutrófilos e macrófagos, desempenha um papel importante na proteção do organismo contra a infecção fúngica invasiva e anormalidades nesse sistema são observadas em pacientes imunocomprometidos devido a tumores hematológicos (VISCOLI & CASTAGNOLA, 1998), AIDS, diabetes (RABINOW & *et al.*, 2007), neutropenias fisiológicas, como a doença granulomatosa crônica (CGD), (VISCOLI & CASTAGNOLA, 1998) ou ainda, neutropenia induzida em tratamentos quimioterápicos com antineoplásicos ou tratamentos imunossupressores pré e pós-operatório de transplante de medula óssea e de outros órgãos (ENOCH & *et al.*, 2006).

Somados à debilidade do sistema imune, existem vários fatores que predisõem os pacientes imunocomprometidos ao surgimento das infecções fúngicas invasivas, entre os quais se destacam o uso de antibióticos de amplo espectro e a freqüente necessidade de implantação de cateteres ou outros dispositivos intravasculares para administração de medicamentos (RABINOW & *et al.*, 2007; QUINDÓS & *et al.*, 2007; ENOCH & *et al.*, 2006; SABOL & GUMBO, 2008).

Entre os tipos de infecções fúngicas sistêmicas mais freqüentes, a candidíase invasiva representa a quarta principal causa de infecções hospitalares nos EUA (PFALLER & DIEKEMA, 2007). A incidência da candidíase invasiva tem crescido rapidamente, especialmente em recém-nascidos prematuros e em doentes com câncer. O que acompanha esse aumento é o surgimento de infecções por *Candida spp. não-albicans* (*C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*) (KONTOYIANNIS & *et al.*, 2003) e a explicação para essa mudança é essencialmente terapêutica, uma vez que espécies de *C. não-albicans* têm muitas vezes uma sensibilidade inferior e até mesmo resistência aos antifúngicos (QUINDÓS & *et al.*, 2007). A candidíase invasiva está associada a uma significativa mortalidade, variando de 46 a 75 % em ambientes hospitalares (KONTOYIANNIS & *et al.*, 2003). Entre os pacientes receptores de transplantes de medula óssea e entre os doentes submetidos à quimioterapia intensiva, a mortalidade por candidíase invasiva é superior a 80 % (EGGIMANN & *et al.*, 2003).

Outra infecção fúngica de importância clínica é a aspergilose invasiva, que também representa uma importante

causa de morbi-mortalidade em uma ampla variedade de pacientes imunocomprometidos. Os pacientes com maior risco de desenvolver essa patologia incluem os pacientes com neoplasias hematológicas que recebem quimioterapia, pacientes que receberam transplante de medula óssea ou de órgãos, aidéticos e pacientes com doença granulomatosa crônica. O primeiro caso de aspergilose invasiva em um paciente imunocomprometido foi descrito em 1953 e hoje representa a segunda causa mais comum de infecção hospitalar (MAERTENS, 2006).

Dentre as espécies de *Aspergillus* mais comuns em pacientes imunocomprometidos estão os *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. flavus* e *A. niger* (KONTOYIANNIS & *et al.*, 2003). A questão da aspergilose é particularmente problemática, porque é de difícil diagnóstico e as respostas ao tratamento são baixas – 37 % em média (GOTTFREDSSON & STEINGRIMSDOTTIR, 2006; KONTOYIANNIS & *et al.*, 2003).

A taxa de mortalidade para todas as infecções fúngicas invasivas em pacientes imunocomprometidos é elevada e uma série de fatores contribui para este fato. Em primeiro lugar, o diagnóstico é muitas vezes difícil, pois as abordagens microbiológicas convencionais são insensíveis, não específicas e demoradas. Em segundo lugar, os sinais e sintomas clínicos da infecção fúngica invasiva podem não ser perceptíveis, devido à redução ou à ausência de uma resposta inflamatória sistêmica em pacientes com neutropenia profunda ou pacientes em tratamento com medicamentos esteróides. Em terceiro lugar, as terapias antifúngicas que estão atualmente disponíveis dependem da melhora da deficiência imunológica, o que em muitos pacientes não acontece. Como regra geral, a recuperação da neutropenia e a terapia antifúngica continuada por vários meses são as condições prévias para a resolução de uma infecção fúngica invasiva (KONTOYIANNIS & *et al.*, 2003).

Além dos fatores citados, as limitações do arsenal terapêutico devido às características físico-químicas dos antifúngicos, que precisam ser altamente lipossolúveis para penetrar a parede do fungo; as propriedades farmacocinéticas, especialmente relacionadas a questões de metabolismo e toxicidade (SILVA, 2000) e as propriedades farmacodinâmicas, uma vez que as diferenças citológicas entre as células eucarióticas dos fungos e a dos hospedeiros são pequenas (TAVARES, 1996), também são contribuem para a elevada morbidade dessas infecções.

Considerando o exposto, o objetivo deste artigo é revisar as vantagens e as limitações dos antifúngicos que surgiram no mercado nos últimos dez anos, fazendo uma análise comparativa dos seus parâmetros farmacocinéticos em indivíduos saudáveis e em condições especiais, tais como insuficiência renal ou hepática.

2. METODOLOGIA

A busca bibliográfica foi realizada na base de dados Pub-Med, por meio da associação das seguintes palavras-chave: *voriconazole*, *posaconazole*, *casposfungin*, *micafungin* ou *anidulafungin* com *pharmacokinetic* e *immunocompromised patients*. Foram delimitados o período de publicação dos artigos entre 1998 e 2008 e a presença das palavras-chave no título e/ou abstract. A seleção utilizou artigos em língua inglesa e espanhola sendo encontrados 442

artigos; destes foram considerados aqueles cujo acesso aos textos completos era livre. As referências contidas nestes trabalhos selecionados, quando de livre acesso, também foram utilizadas como fonte de consulta, totalizando 57 trabalhos utilizados nessa revisão.

3. Antifúngicos de ação sistêmica

Não é muito grande o número de fármacos disponíveis para o tratamento das infecções fúngicas sistêmicas. Durante muitos anos, o fármaco de escolha foi a anfotericina B que, por apresentar baixa absorção oral, é utilizada unicamente pela via intravenosa (i.v.). Sua maior desvantagem, no entanto, é a elevada nefrotoxicidade que causa nos pacientes. Por esse motivo, atualmente os fármacos de escolha para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas pertencem à classe dos azólicos e das equinocandinas.

3.1 Antifúngicos azólicos

Considerando os fármacos antifúngicos de uso sistêmico, pode-se citar o voriconazol e o posaconazol dentro do sub-grupo dos triazólicos de segunda geração (MARTINEZ, 2006; PETRIKOS & SKIADA, 2007). A Tabela 1 compila os parâmetros farmacocinéticos dos antifúngicos azólicos.

O mecanismo de ação dos azólicos baseia-se na inibição da enzima esterol-14- α -desmetilase, dependente do citocromo P450 que converte lanosterol em 14- α -desmetil-lanosterol em uma das etapas de biossíntese do ergosterol. Essa inibição leva ao acúmulo de 14- α -metilesteróis, que não possuem a mesma forma e propriedades físicas do ergosterol, levando a formação de membrana com propriedades alteradas, que não desempenha as funções básicas necessárias ao desenvolvimento do fungo (WILLIAMS & LEMKE, 2002). Também age modificando a síntese de lipídios, inativando enzimas do processo oxidativo dos fungos (MARTINEZ, 2006).

3.1.1 Voriconazol

O voriconazol foi introduzido no uso clínico em 1995 (KONTOYIANNIS & *et al.*, 2003), foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos em maio de 2002 (NAITHANI & KUMAR, 2005) e no Brasil em julho do mesmo ano (ANVISA, 2002), sendo comercializado como Vfend®.

Esse fármaco mantém as propriedades gerais dos azólicos, porém bloqueia mais intensamente a síntese de ergosterol dos fungos filamentosos, para os quais chega a ser fungicida. O voriconazol mostra ação *in vitro* sobre espécies de *Aspergillus* mais intensa do que o itraconazol, inclusive sobre o *A. terreus*, que é comumente resistente à anfotericina B. Tem atividade sobre muitas espécies de *Fusarium* (MARTINEZ, 2006), *Blastomyces dermatitidis*, *Penicillium spp.* (EGGIMANN & *et al.*, 2003), *Paecilomyces*, *Alternaria*, *Bipolaris* e sobre *Scedosporium apiospermum* e *Pseudallescheria boydii*. É fungistático para espécies de *Candida*, inclusive aquelas resistentes ao flucanazol, *Cryptococcus spp.* e *Trichosporon spp.*, agindo também sobre fungos de micoses endêmicas (MARTINEZ, 2006). O voriconazol não apresenta atividade *in vitro* frente às espécies de zigomicetos (KONTOYIANNIS & *et al.*, 2003).

Encontra-se disponível em formas farmacêuticas para administração oral e i.v. o que facilita sua adaptação às di-

ferentes necessidades terapêuticas (QUINDÓS & *et al.*, 2007), sendo utilizado pela via intravenosa na dose de 6 mg/kg q12h no primeiro dia, seguido de 3 mg/kg q12h. Pela via oral, pacientes adultos recebem um comprimido com 200 mg q12h (THEURETZBACHER & *et al.*, 2006). Em crianças (2-12 anos), o voriconazol é administrado por via oral ou i.v. na dose de 6 mg/kg q12h, no primeiro dia, seguida, 4 mg/kg q12h (LEVÊQUE & *et al.*, 2006). A absorção do voriconazol não é alterada com variações do pH gástrico (MARTINEZ, 2006), embora refeições ricas em gordura reduzam a sua biodisponibilidade (QUINDÓS & *et al.*, 2007).

Estudos sugerem que o voriconazol apresenta uma cinética não-linear, pois ocorre acúmulo do fármaco no plasma com doses múltiplas (PURKINS & *et al.*, 2003). Em doses utilizadas em crianças (idade <12 anos) a farmacocinética parece ser linear, a depuração é mais rápida, necessitando de doses mais elevadas para alcançar áreas sob a curva (ASC) semelhantes a dos adultos (THEURETZBACHER & *et al.*, 2006).

A farmacocinética do voriconazol é similar após administração i.v. ou oral. Quando administrado uma hora antes ou uma hora depois das refeições, a biodisponibilidade oral é de 96 % (NAITHANI & KUMAR, 2005). Após a administração oral, o pico plasmático do voriconazol é atingido dentro de 2 h (KONTOYIANNIS & *et al.*, 2003; QUINDÓS & *et al.*, 2007). O tempo de meia-vida é de aproximadamente 6 h (KONTOYIANNIS & *et al.*, 2003), após administração oral em dose única ou em doses múltiplas bem como após administração i.v. Como resultado de uma farmacocinética não-linear, o tempo de meia-vida é dependente da dose e, portanto, há pouca previsibilidade da acumulação ou eliminação do fármaco (THEURETZBACHER & *et al.*, 2006).

Níveis estáveis no plasma são atingidos após cinco dias de tratamento oral ou i.v., mas podem ser alcançados em um dia se administrada uma dose de 6 mg/kg q12h (QUINDÓS & *et al.*, 2007).

O voriconazol apresenta uma ligação às proteínas de 58%, independente da dose ou da concentração plasmática (THEURETZBACHER & *et al.*, 2006). Seu volume de distribuição é de 2-4,6 L/kg, sugerindo ampla distribuição em compartimentos extracelular e intracelular, incluindo o sistema nervoso central (SNC) (KONTOYIANNIS & *et al.*, 2003) e o líquido cefalorraquidiano (JARQUE & SANZ, 2007), onde alcança níveis capazes de inibir o crescimento dos fungos (MARTINEZ, 2006).

A dose total (i.v. ou oral) do fármaco é excretada em 48 horas (LEVÊQUE & *et al.*, 2006), sendo extensivamente metabolizada no fígado pelas enzimas do CYP450, sendo que 80 a 90 % da dose aparece sob a forma de metabólitos inativos na urina, com menos de 5 % na forma inalterada (NAITHANI & KUMAR, 2005; KONTOYIANNIS & *et al.*, 2003). Desse modo, é necessário ajustar a dose ou evitar o fármaco quando há insuficiência hepática (MARTINEZ, 2006). Devido a essa extensa metabolização THEURETZBACHER & *et al.* (2006) sugerem que a saturação dos processos enzimáticos da depuração seja a causa da não-linearidade observada nos parâmetros farmacocinéticos.

O voriconazol é simultaneamente substrato e inibidor das isoenzimas CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 (KONTOYIANNIS & *et al.*, 2003), o que justifica as inúmeras intera-

ções medicamentosas observadas, como por exemplo, com rifampicina, anticonvulsivantes, sirolimo, tacrolimo, ciclosporina (FLÜCKIGER & *et al.*, 2006), carbamazepina (KAUFFMAN, 2006), anticoagulantes orais, estatinas, omeprazol, inibidores de protease e inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos (FLÜCKIGER & *et al.*, 2006).

Assim como os demais azóis, o voriconazol também pode causar hepatite, sendo o risco de desenvolvimento dessa doença diretamente relacionado com o aumento dos níveis séricos do fármaco. Por causa do potencial de hepatotoxicidade dose-relacionada, a dose de voriconazol não deve ser aumentada acima da dose recomendada pelo fabricante (KAUFFMAN, 2006).

O voriconazol não é nefrotóxico (KAUFFMAN, 2006). No entanto, a ciclodextrina presente na formulação i.v., utilizada para permitir a solubilização do fármaco, é depurada por filtração glomerular. Portanto, pacientes com depuração de creatinina inferior a 50 mL/min não devem ser tratados com a formulação i.v., pelo risco de acúmulo do veículo (KAUFFMAN, 2006; NAITHANI & KUMAR, 2005; MARTINEZ, 2006).

Os efeitos adversos com a utilização do voriconazol são frequentes, mas geralmente benignos (MARTINEZ, 2006). Cerca de 30 % dos pacientes apresentam perturbações visuais transitientes (JOHNSON & KAUFFMAN, 2003), como discriminação de cores alterada, visão borrada e fotofobia (EGGIMANN & *et al.*, 2003; MARTINEZ, 2006; KAUFFMAN, 2006).

A farmacocinética do voriconazol foi estudada em 24 pacientes com doenças hematológicas malignas, transplantes de medula óssea ou tumores sólidos que estavam suscetíveis a infecções fúngicas. Os pacientes foram estudados após a administração oral de 200 mg ou 300 mg duas vezes ao dia durante 14 dias e a farmacocinética observada foi semelhante a dos indivíduos saudáveis com relação à absorção rápida e a não-linearidade (LAZARUS & *et al.*, 2002).

3.1.2 Posaconazol

O posaconazol, comercializado como Noxafil[®], foi aprovado pelo FDA em 2006 (GREER, 2007) e possui o mais amplo espectro de ação dos azóis (CHEN & SORRELL, 2007) sendo ativo sobre *Candida spp.* resistentes aos outros azóis, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Rhizopus spp.*, *B. dermatitidis*, *C. immitis*, *H. capsulatum* e outros fungos filamentosos e fungos dimórficos oportunistas. A maior diferença entre o posaconazol e o voriconazol é que o posaconazol é ativo contra espécies de zigomicetos (PETRIKKOS & SKIADA, 2007).

O fármaco possui uma biodisponibilidade de 8-47 % com o estômago vazio que aumenta em até 400 % após a ingestão de uma refeição rica em gorduras (PETRIKKOS & SKIADA, 2007). Seu volume de distribuição é de 2447 L, quando administrado em doses múltiplas diárias (até 800 mg/dia) em presença de uma refeição rica em gorduras. Este valor alto sugere extensa distribuição nos diversos órgãos, incluindo ossos, sistema nervoso central e tecido ocular (SCHILLER & FUNG, 2007). A concentração no *steady-state* é alcançada depois de 7 a 10 dias de tratamento (400 mg q12h ou 200 mg q6h) (KRISHNA & *et al.*, 2007). A ligação às proteínas plasmáticas é maior que 98 %, principalmente à albumina (SCHILLER & FUNG, 2007) (Tabela I).

O fármaco é metabolizado principalmente no fígado, onde sofre glucoronidação pela enzima 1A4 UDP-glucuronosil transferase a metabólitos inativos. Estudos não encontraram grandes metabólitos oxidativos circulantes no plasma após a administração do posaconazol (GREER, 2007).

A eliminação ocorre na maior parte de forma inalterada nas fezes (77 %), por isso pode ser administrado em pacientes com função renal comprometida, sem qualquer ajuste de dose (SCHILLER & FUNG, 2007). Menos de 1 % do composto original é eliminado através de excreção renal (GREER, 2007). Em um estudo realizado por COURTNEY & *et al.* (2005) observou-se que disfunções renais ligeira, moderada ou grave não alteram significativamente a farmacocinética do posaconazol, não sendo necessário ajuste da dose nesses pacientes. A meia-vida de eliminação é de 25 a 35 horas.

Estudos clínicos mostraram que a farmacocinética do posaconazol não é afetada pela idade, raça ou gênero (GREER, 2007; SANSONE-PARSONS & *et al.*, 2007). A principal limitação do posaconazol é o fato de que não há formulação i.v. disponível e, portanto, não pode ser utilizado em alguns pacientes gravemente enfermos (PETRIKKOS & SKIADA, 2007).

Um estudo para avaliar a farmacocinética do posaconazol na forma de suspensão oral em pacientes neutropênicos submetidos a doses elevadas de quimioterapia e transplante de células estaminais mostrou que o posaconazol foi sistemicamente disponível, com o aumento da dose relacionado com aumento da exposição. A exposição nos pacientes foi menor do que em voluntários saudáveis, com doses equivalentes. Esse fato pode estar relacionado à má alimentação dos pacientes, como resultado das doenças gástricas e da neutropenia que apresentam. O posaconazol foi seguro e bem tolerado nesses pacientes (SCHILLER & FUNG, 2007).

O posaconazol interage com outros fármacos de forma semelhante ao voriconazol, porém apresenta um perfil de interação medicamentosa melhorado e mais estreito (PETRIKKOS & SKIADA, 2007), pois inibe somente a CYP3A4 hepática, aumentando as concentrações plasmáticas dos fármacos metabolizados através dessa isoforma.

3.2 Equinocandinas

O surgimento dessa nova classe terapêutica, as equinocandinas, está sendo de grande relevância para os antifúngicos (DIOMEDI, 2004), pois essa classe apresenta um mecanismo de ação único, uma alta eficácia *in vivo* e uma excelente tolerabilidade (WAGNER & *et al.*, 2006).

As equinocandinas foram identificadas em 1974 e chamadas de pneumocandinas, devido à sua atividade contra *Pneumocystis carinii* (WAGNER & *et al.*, 2006; KONTOYIANNIS & *et al.*, 2003). As equinocandinas são hexapeptídeos cíclicos N-acilados com cadeia lateral lipídica sinteticamente modificada, com peso molecular de aproximadamente 1200 daltons (ESCHENAUER & *et al.*, 2007), obtidos originalmente a partir da fermentação de caldos de diversos cogumelos (ESCHENAUER & *et al.*, 2007).

As equinocandinas representam uma classe de antifúngicos composta por três agentes: caspofungina (Cancidas[®]) aprovada pelo FDA em 2001, micafungina (Mycamine[®]) aprovada em 2005 e anidulafungina (Eraxis[®]), aprovada em 2006 para administração i.v. nos casos de *Candida* invasiva, candidíase superficial e aspergilose (WAGNER & *et al.*, 2006).

TABELA I
Comparação entre os parâmetros farmacocinéticos dos antifúngicos azólicos e das equinocandinas

Antifúngico	Dose (mg)	Via de Administração	F (%)	ASC _{0-24h} (mg.h/mL)	FP (%)	Vd (L)	CL (L/h)	T _{1/2}	Metabolismo	Observação
Voriconazol	3 mg/kg 12/12h ^{ac}	Intravenosa		13	58	322	14-35	6	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 ^d	
	3-6 mg/kg 12/12h ^a	Intravenosa			58	140-322		6		
	200 12/12h ^{ac}	Oral	96	9,8	58	322	33,7	6		
	200 ^d	Oral	95	14-43	58	140-350		6-9		
	200 12/12h ^a	Oral	90		58	140-322		6		
	200 12/12h ^b	Oral		20,31						Pacientes imunocomprometidos
Posaconazol	400 ^d	Oral	60-80 1400	5-8	98	490-		12-24	CYP3A4 Substrato Pgp ^f	
	400 12/12h ^f	Oral		9	>98	2447		12		T _{1/2} = 25-31h (indivíduos saudáveis)
	200 8/8h ^a	Oral	8-47		99	343-1341		25-31		F calculada em jejum
	400 D.U. ^g	Oral		10,3		465	16,3	20		Após refeição rica em gordura
	400 D.U. ^g	Oral		18,4		834	25,3	24,1		Após refeição rica em gordura
Caspofungina	50 24/24h ^a	Intravenosa	-		96,5	9,5		10	Hidrólise, N-acetilação e degradação hepática ^a	
	70 24/24h ^a	Intravenosa	-	93,5-100,5	98,5	9,5	0,63	10-14		
	70 D.U. ^g	Intravenosa		118,45			0,59	9,29		
	70 24/24h ^b	Intravenosa		97,1			0,55	12,2		Pacientes imunocomprometidos
Micafungina	150 24/24h ^a	Intravenosa	-		99	14		13	Arl sulfatase e catecol-O-metiltransferase ^a	
	75 24/24h ^a	Intravenosa	-	59,9-111,3	99,5	14	0,67	13-18		
Anidulafungina	100 24/24h ^a	Intravenosa	-		84	30-50		30-50	Degradação plasmática ^h	
	50 24/24h ^a	Intravenosa	-	51	>80	33,2		25,6		
	100 24/24h ^b	Intravenosa	-	51	>80	33,2		25,6		
	200 24/24h ^a	Intravenosa	-	44,4-104,5	80	33,4	0,67	25,6		

^aPURKINS et al., 2002; ^bLAZARUS et al., 2002; ^cTHEURETZBACHER et al., 2006; ^dAZANZA et al., 2007; ^ePETRIKKOS e SKIADA, 2007; ^fSCHILLER e FUNG, 2007; ^gGONZÁLEZ e GONZÁLEZ, 2008; ^hVAZQUEZ e SOBEL, 2006; ⁱKONTOYIANNIS et al., 2003; ^jKRIETER et al., 2004; ^kCOURTNEY, et al., 2005; ^lSTONE et al., 2002; ^mWALSH et al., 2005

D.U. = dose única; ASC_{0-24h} = Área sob a curva de 0-24h; F = Biodisponibilidade oral; FP = Ligação a proteínas; Vd = Volume de distribuição; CL = Depuração; Pgp = glicoproteína P

As equinocandinas têm como mecanismo de ação a inibição não competitiva da enzima β-1,3-glicano sintase, que catalisa a polimerização da glicose-uridina-difosfato (UDP-glicose) em β-1,3-glicano. Quando a síntese deste polímero é inibida, ocorre o extravasamento de componentes da célula, como resposta à alta pressão osmótica exercida sobre a membrana enfraquecida (ZAAS, 2008; EGGIMANN & et al., 2003). Ao contrário de outras classes de fármacos antifúngicos, que atuam em membranas celulares fúngicas, as equinocandinas inibem a síntese da parede celular do fungo (DIOMEDI, 2004; ESCHENAUER & et al., 2007). Assim, a resistência cruzada entre equinocan-

dinas e antifúngicos convencionais não é esperada. Uma outra vantagem desses fármacos é a ausência de toxicidade para os tecidos dos mamíferos, pois nas células dos mamíferos não existem as enzimas envolvidas na síntese de glicano (WAGNER & et al., 2006).

O espectro antifúngico das equinocandinas compreende basicamente *Candida spp* e *Aspergillus spp*, sendo inativas contra zóomicetos, *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium spp* e *Trichosporon spp* (DIOMEDI, 2004). Em relação aos parâmetros farmacocinéticos das equinocandinas, pode-se observar que caspofungina, micafungina e anidulafungina mostram perfis farmacocinéticos lineares após a administração i.v. A Tabela 1 apresenta um resumo dos parâmetros farmacocinéticos das equinocandinas.

3.2.1 Caspofungina

A caspofungina, identificada em 1989 (DIOMEDI, 2004), é um derivado lipopeptídico semi-sintético da pneumocandina B₀ produzido a partir da fermentação do fungo *Glarea lozoyensis* (ESCHENAUER & et al., 2007; WAGNER & et al., 2006; LETSCHER-BRU & HERBRECHT, 2003).

A dose de caspofungina é administrada por infusão i.v. durante 1 hora (LETSCHER-BRU & HERBRECHT, 2003). A biodisponibilidade oral ex-

O perfil plasmático da caspofungina após infusão i.v. é representado por um modelo linear de três compartimentos (WAGNER & *et al.*, 2006). Uma curta fase- α (com um tempo de meia-vida de 60-90 minutos), que é coincidente com a expansão do volume de distribuição do plasma para o fluido extracelular; seguida por uma fase- β dominante, com um tempo de meia-vida de 8 a 10 horas, que reflete a depuração e o nível de penetração da caspofungina em células teciduais; e uma longa fase- γ , com tempo de meia-vida de 27 horas, observados após dose de 70 mg. Esse tempo de meia-vida relativamente longo apóia a utilização da caspofungina em dose única diária (BELLMANN, 2007; KARTSONIS & *et al.*, 2003)

Aproximadamente 96,5 % da caspofungina no plasma humano está ligada às proteínas plasmáticas, mostrando uma fração livre de cerca de 3,5 % da concentração plasmática total (WAGNER & *et al.*, 2006).

A excreção de caspofungina após a administração i.v. é lenta, com uma média de depuração plasmática de 0,15 mL/min/kg, sendo que 35 % e 41 % do fármaco é excretado nas fezes e urina, respectivamente, dentro de 4 semanas (LETSCHER-BRU & HERBRECHT, 2003; WAGNER & *et al.*, 2006). A eliminação parece ser causada principalmente por hidrólise, N-acetilação e degradação. A caspofungina e o seu peptídeo, produto de hidrólise (M_0), formado pela degradação química espontânea, podem ser isolados do plasma humano após a administração. Amostras de sangue coletadas dentro das primeiras 24 horas após a administração contêm principalmente caspofungina na forma inalterada, e apenas pequenas quantidades de M_0 ; este último é o principal componente circulante no plasma após aproximadamente 5 dias da infusão de caspofungina. Três metabólitos da caspofungina altamente polares, M_1 , M_2 e M_4 , foram encontrados constituindo 71, 13 e menos de 1% do acumulado na excreção urinária após duas semanas da administração, sendo que esses metabólitos não têm atividade antifúngica. Apenas 2% da caspofungina administrada têm excreção renal na forma inalterada (WAGNER & *et al.*, 2006).

A distribuição tecidual da caspofungina foi analisada quantitativamente em ratos. Os tecidos contendo as maiores quantidades de fármaco foram fígado, rim, pulmão e baço. As concentrações máximas do fármaco nesses órgãos foram mais de 4 vezes os MIC_{90} s. As concentrações em todos os tecidos foram mais elevadas 2 horas após a infusão, com exceção do fígado onde o pico de caspofungina foi atingido 24 h após a infusão (WAGNER & *et al.*, 2006). O sistema nervoso central também tem penetração favorável de caspofungina (KARTSONIS & *et al.*, 2003). A partir de estudos de relação farmacocinética/farmacodinâmica foi observado que a caspofungina persiste em órgãos profundos infectados por vários dias, onde continua a exercer um efeito antifúngico (SABOL & GUMBO, 2008; GUMBO & *et al.*, 2006).

Experimentos *in situ* observando a perfusão hepática em ratos sugerem que a distribuição hepática da caspofungina é um processo de duas etapas sendo uma etapa rápida e reversível, com a adsorção na superfície celular seguido por um transporte ativo lento em toda a membrana celular. Isto permite que o fármaco seja extensivamente acumulado nos hepatócitos. Assim sendo, uma redução da dose para 35 mg/dia, em vez de 70 mg, tem sido recomendada para pacientes com insuficiência hepática moderada. Acon-

selha-se precaução na administração da caspofungina em pacientes com falha hepática grave até que os dados clínicos sejam suficientes para fazer possíveis recomendações (WAGNER & *et al.*, 2006; LETSCHER-BRU & HERBRECHT, 2003).

No caso de insuficiência renal leve, moderada ou grave nenhum ajuste de dose é exigido para a caspofungina (WAGNER & *et al.*, 2006). Em geral, elevações nas concentrações plasmáticas, clinicamente insignificantes, são observadas em mulheres, idosos, doentes com insuficiência renal e doentes com ligeira insuficiência hepática. Um estudo de meta-análise realizado com doentes infectados por HIV, com esofagite causada por *Candida* e tratados com uma dose diária de 50 mg de caspofungina mostrou que 95 % dos pacientes tiveram completa resolução dos sintomas, em um tempo médio de aproximadamente 4 dias. A caspofungina também foi avaliada em idosos (acima de 65 anos de idade) mostrando que não é necessário nenhum ajuste de dose nesses pacientes (KARTSONIS & *et al.*, 2003).

Apesar da dose pediátrica não ter sido estabelecida, a caspofungina está sendo usada ocasionalmente em doentes pediátricos com infecções refratárias ou intolerância a outros agentes. A fim de obter dados sobre a utilização clínica, a segurança e a tolerância em crianças e adolescentes, um estudo multicêntrico foi realizado em 64 pacientes imunocomprometidos com idade média de 11 anos, de onde se concluiu que a caspofungina, como agente único ou em combinação com outro antifúngico, é segura e eficaz por longos períodos de tempo (GROLL & *et al.*, 2006).

Em relação às interações medicamentosas, pode-se observar que, devido à escassa metabolização pelo citocromo P450, as equinocandinas apresentam poucas interações medicamentosas quando comparadas com os azóis (ZAAS, 2008; DIOMEDI, 2004; MARTINEZ, 2006).

Considerando que a caspofungina tem um amplo espectro de atividade contra espécies de *Candida* e *Aspergillus*, uma farmacocinética favorável, um excelente perfil de segurança e eficácia, ausência de resistência cruzada com outras classes de antifúngicos e ausência de toxicidade, esse fármaco pode ser considerado como uma importante inovação dentro dos antifúngicos existentes atualmente (GROLL & *et al.*, 2006)

3.2.2 Micafungina

A micafungina foi identificada em 1990 (DIOMEDI, 2004), sendo produzida por uma cepa isolada do fungo *Coleophoma impeteri* (ESCHENAUER & *et al.*, 2007; WAGNER & *et al.*, 2006).

A micafungina apresenta um tempo de meia-vida de aproximadamente 13 h e ligação às proteínas plasmáticas em torno de 99,5 % (WAGNER & *et al.*, 2006) (Tabela I). A farmacocinética, tanto em pacientes adultos como pediátricos, parece linear e segue um modelo de dois compartimentos com uma distribuição rápida em tecidos seguida por uma lenta fase de eliminação. O *steady-state* ocorre por volta do quarto dia de dose diária. O volume de distribuição é pequeno, aproximadamente 0,3 L/kg (HERESI & *et al.*, 2006).

A excreção de micafungina em voluntários saudáveis é alcançada em mais de 90 % por eliminação biliar do fármaco inalterado e de seus metabólitos através da via fecal. Apenas 1% do ativo é excretado via renal. As concentrações dos metabólitos no plasma são baixas, mas

podem ter uma meia-vida prolongada (WAGNER & *et al.*, 2006).

O perfil farmacocinético da micafungina em pacientes neutropênicos adultos e pediátricos é similar ao perfil em voluntários adultos saudáveis, com exceção da relação com a idade, observando-se uma redução na depuração, sugerindo a necessidade de uma dose mais elevada em crianças. Embora a micafungina seja parcialmente metabolizada no fígado, nenhum ajuste da dose é recomendado no caso de doença hepática leve a moderada. Os dados obtidos em modelos animais sugerem um aumento da atividade da aril-sulfatase, a enzima primária na metabolização da micafungina em paciente acometidos por doença hepática (WAGNER & *et al.*, 2006).

Em um estudo realizado por NAKAGAWA & *et al.* (2007) foi avaliada a concentração plasmática de micafungina após infusão de 150 mg/dia em 20 pacientes com neoplasias hematológicas, correlacionando-se as concentrações com a dose do fármaco por quilograma de peso corporal e com as funções hepática e renal. Os resultados sugerem que houve uma boa correlação entre a concentração plasmática e a dose de micafungina por peso corporal e que micafungina pode ser administrada com segurança em doentes com disfunção hepática ou renal, sem necessidade de ajuste de dose, pois as patologias não influenciam na concentração plasmática do fármaco.

Níveis terapêuticos de micafungina foram encontrados no pulmão (2,26-11,76 µg/g), fígado (2,05-8,82 µg/g), baço (1,87-9,05 µg/g) e rins (1,40-6,12 µg/g) de coelhos após longo período de administração i.v. de 0,5-2,0 mg/kg, sendo as concentrações detectadas (0,08-0,18 µg/g) no tecido cerebral ligeiramente baixas (GROLL & *et al.*, 2001).

A micafungina tem sido amplamente avaliada em crianças e a farmacocinética mostra-se semelhante a dos adultos (DIOMEDI, 2004). Um estudo realizado por TABATA & *et al.* (2006), para propor a posologia da micafungina adequada para uso pediátrico, considerando os efeitos da faixa etária e outros fatores relacionados à farmacocinética, avaliou 19 pacientes pediátricos japoneses com infecção fúngica profunda que receberam doses de 1 a 3 mg/kg do fármaco. Os parâmetros analisados foram comparáveis aos observados em adultos, considerando-se a massa corporal. A micafungina pareceu ser bem tolerada e mostrou farmacocinética linear ao longo do intervalo de dose de 2,5 a 150 mg/dia (0,5-4,0 mg/kg em crianças). Os metabólitos de micafungina, M₁ (catecol) e M₂ (metoxi) tiveram concentrações plasmáticas muito baixas na dose de 150 mg quando comparadas com as concentrações do fármaco inalterado. Assim, considera-se que o efeito terapêutico do M₁ e M₂ não é importante. Os resultados deste estudo indicam que a farmacocinética da micafungina em pacientes pediátricos japoneses é proporcional à dose até 3 mg/kg. A concentração plasmática de micafungina em pacientes pediátricos na dose de 3 mg/kg foi semelhante ao observado nos adultos numa dose de 150 mg (3 mg/kg por 50 kg de peso corporal), concluindo-se que a micafungina não apresenta farmacocinética dependente da idade nas faixas etárias de 2-15 anos.

A micafungina também foi avaliada em 77 pacientes pediátricos com neutropenia febril que receberam doses entre 0,5 e 4,0 mg/kg/dia e demonstrou farmacocinética linear tanto para os pacientes pediátricos quanto para os adultos. A depuração foi maior nos mais jovens, sugerindo a necessidade

de maior dose. No entanto, mais estudos são necessários para avaliar a eficácia e a dose ideal de micafungina para o tratamento e prevenção de infecções fúngicas invasivas em pacientes pediátricos (SEIBEL & *et al.*, 2005).

A depuração observada em recém-nascidos com peso corporal de 1000 g foi de 38,9 mL/h/kg, aproximadamente 1,7 e 2,6 vezes maior do que a depuração observada em crianças de 2-8 anos e 9-17 anos, respectivamente. Considerando-se que a atividade funcional de muitas das enzimas responsáveis pela biotransformação da micafungina (CYP1A2, CYP2D6, CYP2C, CYP3A4) é acentuadamente menor em recém-nascidos, o achado de um aparente aumento da depuração em indivíduos prematuros foi inesperado. Um estudo mais aprofundado das possíveis explicações para este aparente aumento de eliminação da micafungina em recém-nascidos é necessário (HERESI & *et al.*, 2006).

Comparações de ASC sugerem que a exposição sistêmica nas doses de 5 mg/kg a 7 mg/kg em neonatos de 1000 g aproximam-se da observada em adultos que recebem doses diárias de 100 mg e 150 mg, utilizada para o tratamento da candidíase invasiva e candidíase esofágica (HERESI & *et al.*, 2006).

3.2.3 Anidulafungina

A anidulafungina foi identificada em 1974 (DIOMEDI, 2004) e é derivada da equinocandina B₀ produzida pelo *Aspergillus nidulans* (ESCHENAUER & *et al.*, 2007; WAGNER & *et al.*, 2006).

O perfil farmacocinético da anidulafungina apresenta um tempo de meia-vida de 25 h (WAGNER & *et al.*, 2006; GONZÁLEZ & GONZÁLEZ, 2008) (Tabela 1). O volume de distribuição em pacientes adultos é 0,6 L/kg, próximo do volume de água corporal total (SABOL & GUMBO, 2008). O percentual de ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 80 % em humanos (WAGNER & *et al.*, 2006; VAZQUEZ & SOBEL, 2006). O *steady-state* é alcançado em 24 horas após uma dose de ataque igual ao dobro da dose diária (VAZQUEZ & SOBEL, 2006; DEL PALÁCIO, 2008).

A anidulafungina é a única equinocandina que apresenta 90 % da dose metabolizada lentamente no plasma humano, sendo submetido a um processo de biotransformação com abertura do anel para posterior degradação por peptidases inespecíficas. Os produtos de degradação possuem uma meia-vida de aproximadamente 4 dias (VAZQUEZ & SOBEL, 2006; DEL PALÁCIO, 2008; GONZÁLEZ & GONZÁLEZ, 2008).

A partir de estudos de relação farmacocinética/farmacodinâmica foi observado que anidulafungina administrada numa dose única de 10 mg/kg persiste por 96 horas em órgãos infectados de ratos, como os rins, por exemplo, onde continua a exercer um efeito antifúngico ao longo desse tempo (SABOL & GUMBO, 2008; GUMBO & *et al.*, 2006).

A distribuição tecidual de anidulafungina foi investigada em coelhos após 10 dias de tratamento com doses variando entre 0,1 a 10 mg/kg/dia. Nos animais que receberam dose de 5 mg/kg por injeção i.v. *bolus*, as maiores concentrações foram medidas no pulmão (17,9 ± 0,9 µg/g) e no fígado (16,8 ± 0,8 µg/g), seguido pelo baço (9,8 ± 0,8 µg/g), rim (6,8 ± 0,7 µg/g) e cérebro (1,6 ± 0,1 µg/g). No humor vítreo e humor aquoso as concentrações foram insignificantes (BELLMANN, 2007). A penetração do fármaco nos

ossos ainda é mal definida sendo que a baixa concentração alcançada na urina faz com que a anidulafungina não seja útil para o tratamento de candidíases do trato urinário (SABOL & GUMBO, 2008).

A eliminação da anidulafungina é realizada através de lenta degradação não-enzimática em metabólitos inativos. Como não envolve a degradação hepática pelo sistema CYP450, uma quantidade mínima do fármaco ou seus produtos de degradação, menos de 10 e 1% do fármaco administrado inicialmente, é excretada inalterada nas fezes e urina, respectivamente (VAZQUEZ & SOBEL, 2006; GONZÁLEZ & GONZÁLEZ, 2008).

Para avaliar a farmacocinética da anidulafungina na insuficiência hepática foi realizado um estudo por DOWELL & *et al.* (2003), no qual se observou que as concentrações em pacientes com comprometimento leve ou moderado não foram significativamente diferentes das determinadas em indivíduos saudáveis. Em pacientes com insuficiência hepática grave, atribui-se a diminuição da exposição ao fármaco quando comparada com indivíduos controles ao ascite e edema observados nos pacientes, sendo a variabilidade farmacocinética observada semelhante a encontrada em indivíduos saudáveis. Por conseguinte, nenhum ajuste na dose de anidulafungina é recomendado para qualquer grau de insuficiência hepática.

Como ocorre com todas as equinocandinas, a anidulafungina pode ser administrada com segurança em pacientes com insuficiência renal, sem necessidade de ajuste de dose (VAZQUEZ & SOBEL, 2006; WAGNER & *et al.*, 2006). Também não foram observadas quaisquer diferenças farmacocinéticas nos pacientes que fazem diálise em relação aos pacientes saudáveis, não sendo confirmada a presença de anidulafungina no dialisado (ABETE & MARTÍN-DÁVILA, 2008).

Estudo realizado por BENJAMIN & *et al.* (2004) avaliou a farmacocinética da anidulafungina em crianças imunodeprimidas com idades compreendidas entre os 2-12 anos tratadas com a dose 0,75 mg/kg/dia. As crianças apresentaram depuração semelhante aos adultos que receberam 50 mg/dia, sugerindo que ajustes de dose não são necessários em pacientes pediátricos. No geral, a farmacocinética é semelhante em toda variedade de populações de pacientes, comprovando que ajustes de dose não são necessários.

4. CONCLUSÕES

Os dados apresentados nessa revisão de literatura permitem concluir que os fármacos antifúngicos azólicos, juntamente com as equinocandinas, representam uma alternativa para o tratamento de infecções fúngicas invasivas em pacientes imunocomprometidos.

Os antifúngicos triazólicos apresentam como vantagem geral o mecanismo de ação com atuação sobre o ergosterol, alvo seletivo da membrana citoplasmática da célula fúngica, com menor interferência em componentes celulares humanos, como acontece com os fármacos mais antigos. Nesse grupo, o voriconazol aparece com a grande vantagem de poder ser administrado por via oral e intravenosa, o que é um fator importante a ser considerado em pacientes com algum tipo de comprometimento para ingestão oral. A farmacocinética do voriconazol em pacientes imunocomprometidos permanece não-linear, no entanto, há

um aumento da absorção nesse grupo, com valores de ASC_{0-t} superiores aos observados em indivíduos saudáveis. O voriconazol necessita de ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática e, quando o fármaco é administrado pela via i.v. na forma inclusa em ciclodextrina, pacientes com insuficiência renal também devem ter a dose ajustada.

O posaconazol surge como uma nova opção para o tratamento contra zigomicoses, apresentando um volume de distribuição elevado quando comparado aos outros antifúngicos mais modernos, o que possibilita uma maior penetração nos tecidos do organismo e conseqüentemente, permitindo que o desfecho terapêutico adequado da infecção fúngica possa ser obtido com mais sucesso. No entanto, o posaconazol necessita de ajuste de dose em casos de insuficiência hepática.

As equinocandinas, diferente dos antifúngicos triazólicos, inibem a síntese da parede celular do fungo. Deste modo, a resistência cruzada entre equinocandinas e antifúngicos convencionais não é esperada. Ao contrário dos antifúngicos triazólicos, que são conhecidos como potentes inibidores de enzimas do CYP450, as equinocandinas se caracterizam por apresentar poucas interações medicamentosas. O perfil de segurança é favorável pela ausência de reações adversas significativas em doentes que desenvolvem infecções fúngicas graves. Em relação aos pacientes com insuficiência hepática, somente a caspofungina necessita de ajuste na dose. As demais equinocandinas não necessitam de ajuste tanto em casos de insuficiência hepática como de insuficiência renal, o que representa mais uma vantagem desses fármacos em relação aos demais.

Apesar da melhora do perfil farmacodinâmico e farmacocinético dos novos antifúngicos, algumas infecções, como as fungemias causadas por *Cryptococcus neoformans* ainda não têm tratamento eficaz, mostrando a importância da busca de novos fármacos, relevante particularmente para o tratamento de pacientes imunocomprometidos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABETE, J.F. & MARTÍN-DÁVILA, P. The role of anidulafungin therapy in solid organ transplant recipients. *Rev. Iberoam. Micol.*, 25: 129-133, 2008.
2. ANVISA – BRASIL: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, RE n° 1185, de 09 de julho de 2002, disponível em http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/1185_02re.htm. Acesso em 05/09/2008.
3. AZANZA, J.R.; GARCIA-QUETGLAS, E. & SADABA, B. Pharmacology of azoles. *Rev. Iberoam. Micol.*, 24(3): 223-227, 2007.
4. BELLMANN, R. Clinical pharmacokinetics of systemically administered antimycotics. *Curr. Clin. Pharmacol.*, 2(1): 37-58, 2007.
5. BENJAMIN DK. & *et al.* Safety and pharmacokinetics of anidulafungin in pediatric patients with neutropenia [abstract P869]. In: Program and abstracts of the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Washington, DC), 2004.
6. CHEN, S.C. & SORRELL, T.C. Antifungal agents. *Med. J. Aust.*, 187(7): 404-409, 2007.
7. COURTNEY, R. & *et al.* Posaconazole pharmacokinetics, safety, and tolerability in subjects with varying degrees of chronic renal disease. *J. Clin. Pharmacol.*, 45(2): 185-192, 2005.
8. DEL PALÁCIO, A. Anidulafungin: a new echinocandin for the treatment of mycosis. *Rev. Iberoam. Micol.*, 25: 74-77, 2008.
9. DIOMEDI, A. P. New antifungal agents: Echinocandins. *Rev. Chil. Infect.*, 21(2): 89-101, 2004.
10. DOWELL, J.; STOGNIEW, M. & KRAUSE, D. Anidulafungin dosage adjustments are not required for patients with hepatic and/or renal impairment [abstract P-1222]. In: Program and abstracts of the 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Glasgow, UK). Basel, Switzerland, 2003
11. EGGIMANN, P.; GARBINO, J. & PITTET, D. Management of *Candida*

- species infections in critically ill patients. *Lancet. Infect. Dis.*, 3(12): 772-785, 2003.
12. ENOCH, D.A.; LUDLAM, H.A. & BROWN, N.M. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. *J. Med. Microbiol.*, 55: 809-818, 2006.
 13. ESCHENAUER, G.; DEPESTEL, D.D. & CARVER, P.L. Comparison of echinocandin antifungals. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 3(1): 71-97, 2007.
 14. FLÜCKIGER, U. & *et al.* Treatment options of invasive fungal infections in adults. *Swiss. Med. Wkly.*, 136: 447-463, 2006.
 15. GONZÁLEZ, M. C. & GONZÁLEZ, J.C. Anidulafungin: a new therapeutic approach in antifungal therapy. Pharmacology of anidulafungin. *Rev. Iberoam. Micol.*, 25: 92-100, 2008.
 16. GOTTFREDSSON, M & STEINGRIMSDOTTIR, H. Disseminated invasive aspergillosis in a patient with acute leukaemia. *Acta Biomed*, 77:10-13, 2006.
 17. GREER, N.D. Posaconazole (Noxafil): a new triazole antifungal agent. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)*, 20(2): 188-196, 2007
 18. GROLL, A.H. & *et al.* Treatment with caspofungin in immunocompromised paediatric patients: a multicentre survey. *J. Antimicrob. Chemother.*, 57(3): 527-535, 2006.
 19. GUMBO, T. & *et al.* Anidulafungin pharmacokinetics and microbial response in neutropenic mice with disseminated candidiasis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 50(11): 3695-700, 2006
 20. HERESI, G.P. & *et al.* The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 25(12): 1110-1115, 2006
 21. JARQUE, I. & SANZ, M.A. Current indications for voriconazole in onco-hematological patients. *Rev. Iberoam. Micol.*, 24(3): 213-216, 2007
 22. JOHNSON, L.B. & KAUFFMAN, C.A. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin. Infect. Dis.*, 36:630-637, 2003
 23. KARTSONIS, N.A.; NIELSEN, J. & DOUGLAS, C.M. Caspofungin: the first in a new class of antifungal agents. *Drug Resist. Updat.*, 6(4): 197-218, 2003.
 24. KAUFFMAN, C.A. Fungal infections. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 3(1): 35-40, 2006
 25. KOBAYASHI, G. S. *Disease of Mechanisms of Fungi*. In S. BARON (Ed.). *Medical Microbiology*. University of Texas Medical Branch; 4th ed. 1996. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?highlight=mechanisms,kobayashi,fungi,disease&rid=mmed.chapter.3966>. Acesso em 12/09/2008.
 26. KONTOYIANNIS, D.P.; MANTADAKIS, E. & SAMONIS, G. Systemic mycoses in the immunocompromised host: an update in antifungal therapy. *J. Hosp. Infect.*, 53(4): 243-258, 2003.
 27. KRIETER, P. & *et al.* Disposition of Posaconazole following Single-Dose Oral Administration in Healthy Subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 48(9): 3543-3551, 2004.
 28. KRISHNA, G.; *et al.* Posaconazole plasma concentrations in juvenile patients with invasive fungal infection. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 51(3): 812-818, 2007.
 29. LAZARUS, H.M. & *et al.* Safety and pharmacokinetics of oral voriconazole in patients at risk of fungal infection: a dose escalation study. *J. Clin. Pharmacol.*, 42(4): 395-402, 2002.
 30. LETSCHER-BRU, V. & HERBRECHT, R. Caspofungin: the first representative of a new antifungal class. *J. Antimicrob. Chemother.*, 51(3): 513-521, 2003
 31. LEVÉQUE, D. & *et al.* Clinical pharmacokinetics of voriconazole. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 27(4): 274-284, 2006.
 32. MAERTENS, J. Caspofungin: an advanced treatment approach for suspected or confirmed invasive aspergillosis. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 27(6): 457-467, 2006.
 33. MARTINEZ, R. An update on the use of antifungal agents. *J. Bras. Pneumol.*, 32(5): 449-460, 2006.
 34. NAITHANI R. & KUMAR, R. Voriconazole. *Indian Pediatr.*, 42(12): 1207-1212, 2005.
 35. NAKAGAWA, Y. & *et al.* Plasma concentration of micafungin in patients with hematologic Malignancies. *J. Infect. Chemother.*, 13: 39-45, 2007.
 36. PETRIKKOS, G. & SKIADA, A. Recent advances in antifungal chemotherapy. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 30(2): 108-117, 2007.
 37. PFALLER, M.A. & DIEKEMA, D.J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin. Microbiol. Rev.*, 20 (1):133-163, 2007.
 38. PURKINS, L. & *et al.* The pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole - a novel wide-spectrum antifungal agent. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 56: 2-9, 2003.
 39. PURKINS, L. & *et al.* Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous to oral-dose escalation regimens. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 46(8): 2546-2553, 2002.
 40. QUINDÓS G. & *et al.* In vitro antifungal activity of voriconazole: New data after the first years of clinical experience. *Rev. Iberoam. Micol.*, 43(3): 198-208, 2007.
 41. RABINOW, B. & *et al.* Itraconazole IV nanosuspension enhances efficacy through altered pharmacokinetics in the rat. *Int. J. Pharm.*, 339(1-2): 251-260, 2007.
 42. RODRIGUEZ, M.D. & PATRICK, C.C. New Therapeutic Options for Invasive Fungal Diseases. *Sem. in Ped. Infect. Dis.*, 12(4): 301-308, 2001.
 43. SABOL, K. & GUMBO, T. Anidulafungin in the treatment of invasive fungal infections. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 4(1): 71-78, 2008.
 44. SANSONE-PARSONS, A. & *et al.* Effects of age, gender, and race/ethnicity on the pharmacokinetics of posaconazole in healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 51(2): 495-502, 2007.
 45. SCHILLER, D.S. & FUNG, H.B. Posaconazole: an extended-spectrum triazole antifungal agent. *Clin. Ther.*, 29(9): 1862-1886, 2007.
 46. SEIBEL, N.L. & *et al.* Safety, tolerability, and pharmacokinetics of Micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 49(8): 3317-3324, 2005
 47. SILVA, P. *Farmacologia*. 6^a Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
 48. STONE, J.A. & *et al.* Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetics of Caspofungin in Healthy Men. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 46(3): 739-745., 2002.
 49. TABATA, K. & *et al.* Linear pharmacokinetics of micafungin and its active metabolites in Japanese pediatric patients with fungal infections. *Biol. Pharm. Bull.*, 29(8): 1706-1711, 2006.
 50. TAVARES, W. *Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfeciosos*. 2^a Ed. São Paulo: Atheneu, 1996.
 51. THEURETZBACHER, U.; IHLE, H. & DERENDORF, Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Profile of Voriconazole. *Clin. Pharmacokinetic.*, 45(7): 649-663, 2006.
 52. VAZQUEZ, J.A. & SOBEL, J.D. Anidulafungin: A Novel Echinocandin. *Clin. Infect. Dis.*, 43(2): 215-222, 2006.
 53. VISCOLI, C. & CASTAGNOLA, E. Emerging fungal pathogens, drug resistance and the role of lipid formulations of amphotericin B in the treatment of fungal infections in cancer patients: a review. *Int. J. Infect. Dis.*, 3(2): 109-118, 1998.
 54. WAGNER, C. & *et al.* The Echinocandins: Comparison of Their Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Applications. *Pharmacology*, 78(4): 161-177, 2006.
 55. WALSH, T. J. & *et al.* Pharmacokinetics, safety, and tolerability of caspofungin in children and adolescents. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 49(11): 4536-4545, 2005.
 56. WILLIAMS D.A. & LEMKE, T.L. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. 5th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, p.1114, 2002.
 57. ZAAS, A.K. Echinocandins: a wealth of choice—how clinically different are they? *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 21: 426-432, 2008.

Endereço eletrônico
Teresa Dalla Costa
E-mail: teresadc@farmacia.ufrgs.br ou
teresadallacosta@gmail.com