

Maria Inês de Macedo Carrilho Gonçalves Moreira

**AZÓIS: FARMACOLOGIA E INTERACÇÕES  
MEDICAMENTOSAS**

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Porto

2010



Maria Inês de Macedo Carrilho Gonçalves Moreira

**AZÓIS: FARMACOLOGIA E INTERACÇÕES  
MEDICAMENTOSAS**

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Porto

2010

Maria Inês de Macedo Carrilho Gonçalves Moreira

**AZÓIS: FARMACOLOGIA E INTERACÇÕES  
MEDICAMENTOSAS**

Trabalho apresentado à Universidade Fernando  
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do  
grau de Licenciatura em Ciências Farmacêuticas.

## **Agradecimentos**

A elaboração deste trabalho só foi possível devido à ajuda e colaboração de várias pessoas, a quem passo a agradecer.

À Prof. Doutora Maria de Fátima Cerqueira, orientadora desta Monografia, pelo seu apoio, pelas críticas e sugestões, pelo incentivo, pela confiança e amizade.

Ao meu filho Eduardo pelo sorriso com que ilumina a minha vida e torna os dias maus em alegria.

Ao meu marido, Tomás, pelo apoio, pelo carinho, pela amizade e paciência com que me acompanhou nesta batalha.

Aos meus pais, Mira e José Eduardo, por todo o apoio, paciência, amizade e carinho durante não só esta etapa, mas durante toda a vida.

Aos meus irmãos, José Pedro, José Rui e Marco, por estarem presentes nas alturas em que mais precisei e pelas palavras de incentivo.

Aos meus avós, que embora não estejam presentes, continuam a salvaguardar-me e a guiar-me.

A toda a minha família e amigos pelo carinho, apoio e compreensão.

À memória do Prof. Doutor Rui Morgado pela sabedoria e conhecimentos transmitidos.

A todos os professores e elementos do corpo docente do curso de Ciências Farmacêuticas pela perseverança, sapiência e conhecimentos transmitidos durante estes anos de licenciatura. Ao Prof. Doutor Pedro Barata pelas palavras de incentivo, pela prontidão e pelo apoio durante todos estes anos. À Prof. Doutora Rita Oliveira pela compreensão e simpatia.

A todos os colegas do Curso de Ciências Farmacêuticas pela amizade, companheirismo, apoio e pelos bons momentos passados.

Ao Licenciado Ricardo Silva pela paciência e pela forma prestável com que sempre respondeu às minhas solicitações.

# Índice

|                              |            |
|------------------------------|------------|
| <b>Resumo</b>                | <b>i</b>   |
| <b>Abstract</b>              | <b>ii</b>  |
| <b>Abreviaturas</b>          | <b>iii</b> |
| <br>                         |            |
| <b>Introdução</b>            | <b>1</b>   |
| <br>                         |            |
| <b>I. Azóis</b>              | <b>5</b>   |
| 1. Breve perspectiva         | 5          |
| 2. Uso clínico               | 5          |
| 3. Farmacologia              | 7          |
| 4. Mecanismo de acção        | 8          |
| 5. Efeitos adversos          | 11         |
| 6. Interações medicamentosas | 11         |
| 7. Resistências              | 12         |
| 8. Classificação             | 17         |
| <br>                         |            |
| <b>I.1. Imidazóis</b>        | <b>18</b>  |
| 1. Cetoconazol               | 18         |
| 2. Miconazol                 | 22         |
| 3. Econazol                  | 24         |

|                      |           |
|----------------------|-----------|
| 4. Clotrimazol       | 26        |
| 5. Outros Imidazóis  | 27        |
| <b>I.2. Triazóis</b> | <b>31</b> |
| 1. Fluconazol        | 31        |
| 2. Itraconazol       | 36        |
| 3. Voriconazol       | 41        |
| 4. Posaconazol       | 43        |
| 5. Ravuconazol       | 45        |
| 6. Albaconazol       | 47        |
| <b>Conclusão</b>     | <b>49</b> |
| <b>Bibliografia</b>  | <b>50</b> |

## Índice de Tabelas e Figuras

### Tabelas

|          |    |
|----------|----|
| Tabela 1 | 16 |
|----------|----|

### Figuras

|           |    |
|-----------|----|
| Figura 1  | 2  |
| Figura 2  | 4  |
| Figura 3  | 9  |
| Figura 4  | 13 |
| Figura 5  | 17 |
| Figura 6  | 18 |
| Figura 7  | 22 |
| Figura 8  | 24 |
| Figura 9  | 26 |
| Figura 10 | 31 |
| Figura 11 | 35 |
| Figura 12 | 41 |
| Figura 13 | 43 |
| Figura 14 | 45 |
| Figura 15 | 47 |

## **Sumário**

Nas últimas décadas, assistimos a um aumento exponencial das infecções fúngicas. Esta evolução deve-se a vários factores: avanço nas ciências médicas, aumento do número de pacientes imunodeprimidos e aparecimento de resistências aos antifúngicos.

Durante muitos anos a classe médica possuía um número limitado de fármacos antifúngicos a que recorrer: a anfotericina B, o fluconazol e o itraconazol. Estes fármacos apesar de eficazes contra grande parte das infecções fúngicas apresentavam inconvenientes como toxicidade e limitação do uso devido ao desenvolvimento de mecanismos de resistências pelos fungos.

Com o progresso da indústria farmacêutica, assim como da investigação, novos fármacos têm vindo a ser estudados e introduzidos no mercado, como é o caso do voriconazol, o posaconazol, a caspofungina e a micafungina. Outras novas moléculas encontram-se em fase de ensaio, esperando-se ser introduzidos na clínica em breve, como o albaconazol e o ravuconazol.

O futuro dos compostos antifúngicos passa pela descoberta de alvos mais selectivos, de uma redução na toxicidade, efeitos adversos e interacções medicamentosas e no desenvolvimento de técnicas de diagnóstico mais rápidas e eficazes.

Nesta revisão bibliográfica, tenta-se reunir e aprofundar os conhecimentos de uma classe de antifúngicos que se encontra em constantes desenvolvimento e investigação: os azóis. Os campos estudados aqui serão o uso clínico destes compostos, a sua farmacologia, os efeitos adversos mais comuns, as interacções medicamentosas e as resistências dos fungos aos compostos azólicos.

## **Abstract**

In recent decades, there was a huge increase in fungal infections, and a worsening of their pathogenicity. This trend is due to several factors: advances in medical science, increase of immunocompromised patients and emergence of resistance to antifungal agents.

For many years the medical profession had a limited number of antifungal drugs to use: amphotericin B, fluconazole and itraconazole. Although these drugs are effective against most fungal infections, there are some drawbacks: toxicity and increased fungal resistance.

With the progress of the pharmaceutical industry, as well as research, new drugs have been studied and marketed, as is the case of: voriconazole, posaconazole, caspofungin and micafungin. Other new molecules are in the testing phase and are expected to be introduced into the clinic soon as albaconazol and ravuconazol.

The future of antifungal compounds involves the discovery of more selective targets, a reduction in toxicity, adverse effects and drug interactions and the development of faster and more efficient diagnostic techniques.

This review attempts to gather and deepen the knowledge of a class of antifungals which is under constant development and research: the azoles. The fields studied here are: the clinical use of these compounds, their pharmacology, the most common adverse effects, drug interactions and resistance of fungi to azole compounds.

## Abreviaturas

|        |   |
|--------|---|
| ABC    | <i>ATP binding cassette</i>   |
| CDR    | Resistência de <i>Candida</i> a Fármacos ( <i>Candida Drug Resistance</i> ) |
| C-N    | Carbono-Azoto   |
| CYP    | Citocromo P450 ( <i>Cytochrome P450</i> )                                   |
| DNA    | Ácido Desoxirribonucleico ( <i>Deoxyribonucleic Acid</i> )                  |
| HIV    | Vírus de Imunodeficiência Humana ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )    |
| SIDA   | Síndrome da Imunodeficiência Adquirida                                      |
| DHEA-S | Sulfato de Dehidroepiandrosterona ( <i>Dehydroepiandrosterone sulfate</i> ) |

## Introdução

Nas últimas décadas, a taxa de incidência, de gravidade e de agressividade das infecções fúngicas nos seres humanos tem aumentado de forma surpreendente. Este aumento deve-se principalmente aos avanços na medicina, nomeadamente no campo da cirurgia, da oncologia e nos cuidados intensivos, bem como ao agravamento dos casos de Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV), os quais foram acompanhados com um crescente uso de medicamentos antimicrobianos de largo espectro (Catalán & Montejo, 2006; Sheppard & Lampiris, 2008; Wenzel, 1995).

Estas mudanças reflectiram-se no consequente aumento no número de pacientes com risco de adquirir infecções fúngicas, bem como no aumento de infecções nosocomiais (Beck-Sagué & Jarvis, 1993; Sheppard & Lampiris, 2008; Wenzel, 1995).

Os doentes imunocomprometidos são maioritariamente afectados por *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Aspergillus* spp. e outros fungos oportunistas. *Candida albicans* é várias vezes associada com infecções fúngicas invasivas graves, mas as outras espécies de *Candida* e outros organismos (*Trichosporon*, *Blastoschizomyces* e *Malassezia*) têm surgido como agentes etiológicos de micoses severas (Carrillo-Muñoz *et al.*, 2006).

O tratamento de infecções fúngicas é bastante limitado por problemas relacionados com a segurança do fármaco, resistências e eficácia. Actualmente, a terapia usada no tratamento de micoses invasivas recorre a um número limitado de fármacos antifúngicos, como a anfotericina B, o fluconazol e o itraconazol (Carrillo-Muñoz *et al.*, 2006).

Várias desvantagens têm sido retratadas, como as reacções adversas, actividade fungistática ao invés de fungicida e resistências a certos derivados azólicos e a outros antifúngicos. Além disso, os polienos apresentam uma falta de selectividade para o hospedeiro e uma elevada toxicidade. As equinocandinas apresentam um curto espectro de actividade contra alguns fungos (Carrillo-Muñoz *et al.*, 2006; Gupta & Tomas, 2003).

## AZÓIS: FARMACOLOGIA E INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS

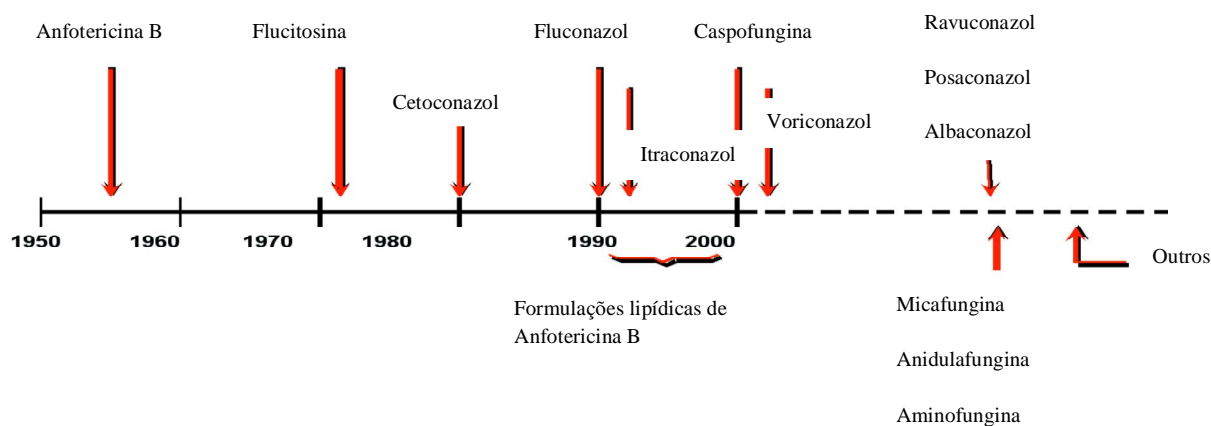


Figura 1 - Evolução histórica dos fármacos antifúngicos.

A anfotericina B, desde a sua descoberta em 1955 (figura 1), foi o antifúngico de eleição no tratamento das infecções fúngicas graves, principalmente das infecções invasoras. Mas, devido à sua toxicidade, principalmente a nível renal, a indústria farmacêutica viu-se obrigada a desenvolver diferentes formulações de anfotericina B com melhor tolerância e menos efeitos adversos, assim como novas famílias de antifúngicos mais eficazes (Boucher *et al.*, 2004; Carrillo-Muñoz *et al.*, 2006; Catalán & Montejo, 2006; Herbrecht *et al.*, 2005; Ostrosky-Zeichner, 2003).

Os azóis e outras famílias de fármacos antifúngicos são cada vez mais usados no tratamento de candidemia e cryptococcoses. Mas, a baixa susceptibilidade dos novos patogénicos fúngicos, principalmente os filamentosos, para os azóis clássicos, como o fluconazol e o cetoconazol, tem levado a um aumento na pesquisa de outros compostos com melhores perfis microbiológicos (Carrillo-Muñoz *et al.*, 2006).

Os inibidores da síntese de ergosterol foram descobertos no final dos anos 60 e como tal eram usados comercialmente no tratamento de fungos ergosterol-dependentes. Os inibidores de síntese de ergosterol actuam pela interferência na produção de ergosterol e na homeostase dos organismos patogénicos (Song & Nes, 2007; Carrillo-Muñoz *et al.*, 2006).

Na década de 90, a farmacoterapia das doenças fúngicas foi revolucionada pela introdução dos azóis e da caspofungina, que apresentam maior eficácia e segurança clínica, comparativamente com a anfotericina B (Boucher *et al.*, 2004; Carrillo-Muñoz *et al.*, 2006; Catalán & Montejo, 2006; Herbrecht *et al.*, 2005; Ostrosky-Zeichner, 2003).

Os novos agentes antifúngicos, que provêm de antigas e novas famílias de fármacos, como o voriconazol, o posaconazol, o ravuconazol, a caspofungina e a micafungina, têm vindo a ser introduzidos no armamento do controlo das infecções fúngicas. Outras moléculas, como o albaconazol e a anidulafungina começam agora a ser usadas a nível clínico (Carrillo-Muñoz *et al.*, 2006).

Os alvos moleculares dos antifúngicos são diversificados e inibem, por exemplo, a 14-alfa-desmetilase no caso dos azóis, a molécula do ergosterol no caso dos polienos e a beta-1,3-glucano sintetase no caso das equinocandinas (Figura 2). Além disso, têm sido investigados os inibidores do Ácido Desoxirribonucleico (DNA) e da mitose, como as sordarinas, os péptidos antimicrobiológicos e di-catiões aromáticos (Carrillo-Muñoz *et al.*, 2006).

O antifúngico ideal do futuro deve apresentar um largo espectro de actividade fungicida, possuindo um mecanismo de acção que limite a toxicidade no hospedeiro. Para se encontrar um novo antifúngico de referência, é necessário encontrar um alvo eficaz. É, por isso necessário descobrir um antifúngico capaz de eliminar as células fúngicas, sem que ataque, ou prejudique as células humanas (Carrillo-Muñoz *et al.*, 2006).

Comparativamente com o desenvolvimento de agentes antibacterianos, a produção de novos antifúngicos está ainda bastante atrasada (Carrillo-Muñoz *et al.*, 2006).

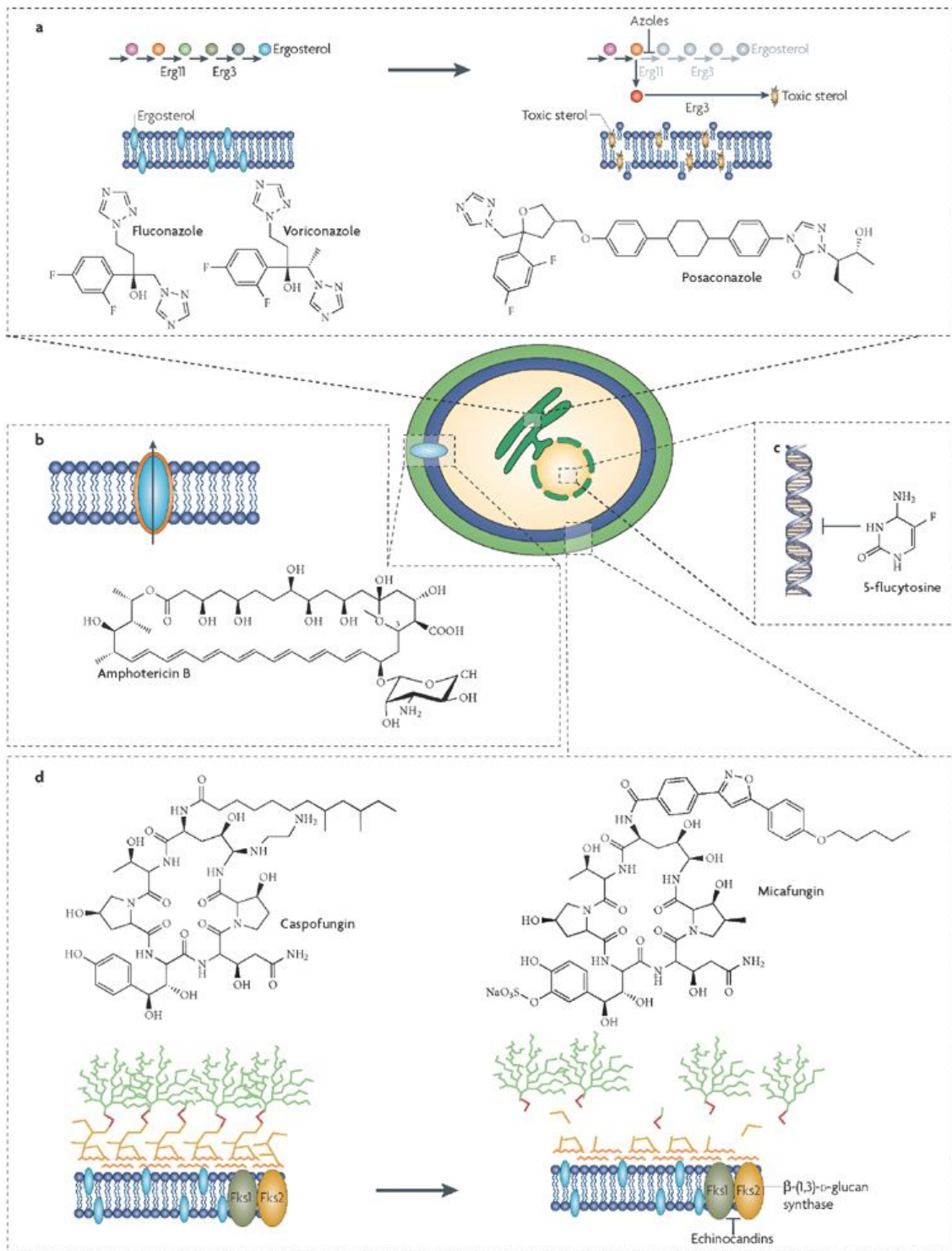


Figura 2 – Alvos moleculares de vários antifúngicos.

## I. Azóis

### 1. Breve perspectiva

A primeira geração de inibidores da biossíntese do ergosterol foram os imidazóis N-substituídos, descobertos em finais dos anos 60 (Figura 1). Mais tarde surgiram os triazóis, fluconazol e itraconazol nos anos 80, e os novos derivados dos triazóis, o voriconazol, o ravuconazol, o posaconazol e o albaconazol na última década (Carrillho-Muñoz *et al.*, 2006).

O itraconazol foi desenvolvido no final dos anos 80, início dos anos 90. Foi o primeiro azol de largo espectro que apresentava actividade contra vários dermatófitos, leveduras, fungos dimórficos e filamentosos, incluindo aqueles envolvidos nas infecções fúngicas invasivas mais frequentes (Chen & Sobel, 2005).

As infecções fúngicas sistémicas e superficiais têm vindo a surgir com mais frequência nos últimos tempos, principalmente na classe dos pacientes imunocomprometidos. O controlo destas infecções tem sido difícil devido a vários factores de risco, sendo que o principal é o aumento dos doentes imunocomprometidos. Por isso, cada vez mais são necessários agentes antifúngicos eficazes e seguros para o tratamento da infecção fúngica sistémica (Chen & Sobel, 2005).

O voriconazol, um triazol sintético de segunda geração com um largo espectro de actividade, começou a ser comercializado em vários países desde 2002 (Herbrecht *et al.*, 2005; INFARMED, 2010; Scott & Simpson, 2007).

Uma nova geração de antifúngicos encontra-se em diferentes fases de investigação e em breve chegará aos mercados de todo o mundo, é o caso do posaconazol, ravuconazol e albaconazol. Estes fármacos até à data demonstraram ser menos tóxicos, mais seguros e ter um largo espectro de actividade, incluindo contra fungos que apresentam resistência aos seus predecessores (Arikan & Rex, 2002; Chen & Sobel, 2005).

### 2. Uso clínico

Os azóis têm um amplo espectro de acção, incluindo as micoses provocadas por diversas espécies de *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, micoses endémicas (blastomicose, coccidioidomicose e histoplasmore) e dermatófitos. Os medicamentos

azólicos também são usados no tratamento de infecções por microrganismos resistentes à anfotericina, como por exemplo, *Pseudallescheria boydii* (Sheppard & Lampiris, 2008).

As infecções vaginais de origem fúngica, causadas principalmente por *Candida albicans*, são mais frequentes que as de causa bacteriana. As vulvites fúngicas, geralmente, são acompanhadas de vaginites, por isso o tratamento deve ponderar um alvo mais profundo. O tratamento local destas infecções implica a utilização profunda de comprimidos vaginais ou de creme (mesmo durante o período menstrual) e ainda de creme para aplicação na vulva e outros locais externos também atingidos. Nos casos em que as mulheres são sexualmente activas, o tratamento também tem que ser feito pelo parceiro em simultâneo (INFARMED, 2010).

Há uma grande taxa de recidivas nestes casos, que podem dever-se a exposições a fontes de contágio da própria (das vias urinárias ou rectoanal) ou do seu parceiro. Outro factor que contribui para a reinfecção é quando o tratamento não é mantido pelo período de tempo adequado. Também podem ocorrer infecções durante a gravidez, em diabéticas ou com o uso simultâneo de certos medicamentos, como os anticoncepcionais orais e antibióticos (INFARMED, 2010).

No tratamento das dermatofitoses, os derivados imidazólicos tópicos demonstram ser todos igualmente efectivos (INFARMED, 2010).

Na *Pitiríase versicolor*, por regra, usa-se topicamente um derivado imidazólico, de preferência na forma de loção ou champô, pois a opção de usar creme implica a utilização de maiores quantidades de fármaco. Nos casos em que o tratamento tópico não seja eficaz, ou quando a infecção de encontra disseminada, deve-se recorrer ao tratamento sistémico com cetoconazol ou itraconazol (INFARMED, 2010).

As infecções oculares fúngicas são pouco comuns e ocorrem em situações muito especiais (doentes imunodeprimidos). O tratamento deve ser acompanhado por um especialista. As infecções têm diferentes fungos na sua origem, pelo que é recomendado a identificação do agente causador de doença, de forma a se escolher o melhor tratamento (INFARMED, 2010).

As infecções fúngicas superficiais e sistémicas são um problema nos pacientes neutropénicos, pois são a mais importante causa de morbidade e mortalidade. Como

são de difícil detecção, muitos clínicos recorrem aos antifúngicos intravenosos quando os pacientes se encontram febris e não respondem prontamente ao tratamento antibiótico. Nos últimos anos, tem-se recorrido aos azóis para a prevenção das infecções fúngicas nestes doentes, nomeadamente ao fluconazol e ao itraconazol (Huijgens *et al.*, 1999).

A combinação de antifúngicos de diferentes classes no tratamento de fungos invasivos começa a ser prática comum. Por exemplo, associação de caspofungina com voriconazol ou ravuconazol contra *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* e *Aspergillus terreus* (Demchok *et al.*, 2009).

Recentemente vários estudos têm vindo a determinar os benefícios do uso de antifúngicos na asma refractária. Os pacientes que sofrem desta afecção são mais sensíveis a fungos ambientais, podendo beneficiar de um tratamento antifúngico específico, como por exemplo da utilização de azóis (Gore, 2010).

### **3. Farmacologia**

Os antifúngicos, como os azóis, podem apresentar-se sob várias formulações: pomadas, cremes, soluções, tinturas e soluções ungueais, pós, preparações orais (sólidas ou líquidas) e preparações para administração endovenosa (INFARMED, 2010).

As pomadas geralmente são usadas em superfícies secas, devido às suas propriedades oclusivas. Quando a aplicação tópica é feita em zonas do corpo com alguma humidade, podem-se usar os cremes, pois cosmeticamente são mais agradáveis. As soluções de uso externo são utilizadas em lesões em áreas pilosas, devido ao seu fácil espalhamento. As tinturas e soluções ungueais são empregues no tratamento de onicomicoses iniciais bem delimitadas. Os pós, neste caso, têm pouco interesse terapêutico, sendo por vezes usadas na prevenção de reinfecções (INFARMED, 2010).

As preparações orais devem ser utilizadas em caso de infecções sistémicas, ou como auxiliar no tratamento de onicomicoses instaladas, tinhas do couro cabeludo, dermatomicoses extensas e resistentes à terapêutica tópica, nos doentes imunodeprimidos e, ainda, em casos de intolerância às preparações tópicas (INFARMED, 2010).

A farmacologia dos azóis é singular e responsável pelas variações registadas no uso clínico destes fármacos (Sheppard & Lampiris, 2008).

Em geral, os azóis têm uma boa biodisponibilidade por via oral (Catalán & Montejo, 2006).

Os imidazóis, quando usados no tratamento de afecções vaginais, devem ser usados durante um período de 3 a 14 dias consecutivo. Quando há falha na adesão da paciente ao esquema de tratamento, pode-se considerar a administração única (INFARMED, 2010).

No tratamento das afecções externas fúngicas, quando é necessário recorrer à terapêutica sistémica, ou quando existe a necessidade de confirmar o diagnóstico, deve-se, antes de iniciar qualquer medicação, proceder à colheita de escamas da pele lesada, de forma a ser possível realizar o exame directo e cultural (INFARMED, 2010).

Existem, também várias formulações de azóis associadas a corticosteróides e a antibióticos, e embora o uso destas associações não seja muito recomendado, há casos em que se justifica a sua utilização. Algumas destas formulações são: betametasona + clotrimazol, betametasona + clotrimazol + gentamicina, econazol + triamcinolona, miconazol + hidrocortisona (INFARMED, 2010).

No tratamento das infecções fúngicas oculares pode-se recorrer ao uso de colírios de clotrimazol (INFARMED, 2010).

#### **4. Mecanismo de acção**

Os azóis e os seus derivados actuam com base na inibição de algum dos passos na biossíntese de ergosterol (Carrillo-Muñoz *et al.*, 2006).

O ergosterol é o maior componente da membrana celular fúngica e é essencial na biorregulação da fluidez, assimetria e integridade da membrana celular. Por isso, é o alvo principal dos azóis e também das alilaminas (Carrillo-Muñoz *et al.*, 2006).

Inicialmente, os derivados imidazólicos tinham um mecanismo de acção complexo, em que inibiam várias enzimas de ligação à membrana, bem como a biossíntese de lípidos membranares. Além disso, devido ao facto que as mesmas enzimas do sistema

Citocromo P450 produzem colesterol nas células do fígado dos mamíferos, os azóis também podem bloquear a sua biossíntese, provocando assim efeitos adversos. Por isso, os novos derivados triazólicos possuem uma maior especificidade para o alvo (Carrillo-Muñoz *et al.*, 2006).

Resumidamente, o mecanismo de acção dos azóis pode incluir:

- i) Inibição das enzimas oxidativas associadas ao Citocromo P450 (CYP) [CYP3A4 e CYP2C9] (lanosterol 14- $\alpha$ -desmetilase), bloqueando a conversão de lanosterol em ergosterol e levando a uma alteração na permeabilidade da membrana das células fúngicas (Catalán & Montejo, 2006).
- ii) Produzir uma acumulação de peróxido de hidrogénio, que leva à danificação da estrutura das organelas celulares do fungo (Catalán & Montejo, 2006).

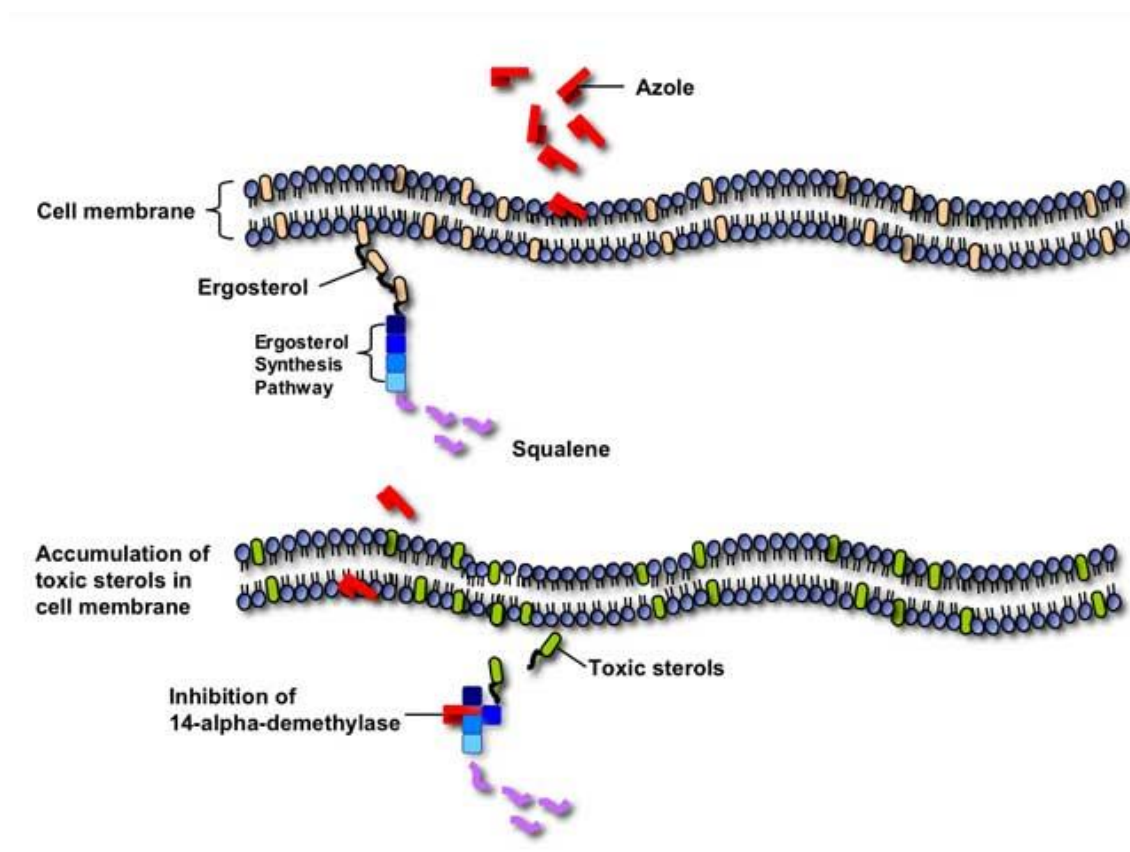


Figura 3 – Mecanismo de acção dos compostos azólicos.

Os azóis inibem a 14-alfa-desmetilase ou a 24-metilenedihidro do lanosterol nas células fúngicas. A consequente inibição da síntese do ergosterol origina-se pela ligação dos nitrogénios não substituídos (N-3 ou N-4) da sua parte imidazólica ou triazólica ao grupo heme férrico e pela ligação do seu N-1 substituído à apoproteína do Citocromo P450 (P450<sub>14DM</sub> do retículo endoplasmático) (Vanden Bossche *et al.*, 1989).

O fluconazol, voriconazol, itraconazol e posaconazol actuam na 14-alfa-desmetilase do lanosterol do Citocromo P450, que é codificada pelo gene ERG11 para Erg11p. Algumas mutações que ocorrem neste gene podem conferir resistências ao fluconazol. O processo, no passo do lanosterol, não é bloqueado quando a enzima é inibida pelos derivados azólicos, apesar de a concentração de lanosterol poder ser aumentada. O grupo 14-metil do lanosterol é importante na criação de intermediários 14-metilados, um dos quais é tóxico (14-metilergosta-8,24(28)-dieno-3,6-diol) e é responsável pelo aparecimento de resistências por parte do fungo. A inibição do fungo é baseada na acumulação destes intermediários tóxicos e não só na falta de ergosterol com a consequente alteração da permeabilidade da membrana plasmática (união com fosfolípidos). Este modelo de um diol tóxico nem sempre é válido para *Candida albicans* (Carrillo-Muñoz *et al.*, 2006).

A delta 5,6-desaturase, codificada pelo gene ERG3, transforma os intermediários da 14-metil que são bem tolerados num composto tóxico, 14-metilergosta-8,24(28)-dien-3,6-diol. A inactivação do gene ERG3 confere resistência aos azóis de *Candida albicans* e em *S. cerevisiae*, mas não de *C. glabrata* ou outras espécies fúngicas (Carrillo-Muñoz *et al.*, 2006).

Para se obter uma acção fungicida são necessárias concentrações elevadas de fármaco, por isso, se a terapêutica a doses fungistáticas não é administrada durante o tempo necessário, podem ocorrer recaídas (Catalán & Montejo, 2006).

Os efeitos dos azóis em *Cryptococcus neoformans* consistem numa alteração do conteúdo lipídico e no esterol da membrana celular, o que resulta numa acumulação do lanosterol (Franzot & Hamdan, 1995).

## 5. Efeitos Adversos

Os efeitos adversos dos compostos azólicos devem-se ao facto de estes bloquearem a biossíntese das mesmas enzimas do complexo P450 que produzem colesterol nas células do fígado dos mamíferos (Carrillo-Muñoz *et al.*, 2006).

A classe dos azóis apresenta uma toxicidade relativamente baixa, sendo mesmo alguns dos seus elementos quase atóxicos. Por norma, são fármacos seguros e bem tolerados. A reacção adversa mais frequentemente observada consiste num desconforto gastrointestinal relativamente insignificante (náuseas, vómitos, dor, distensão abdominal e diarreia). Podem ainda ocorrer cefaleias e exantema cutâneo. Existem registos de anormalidades nas enzimas hepáticas (aumento das transaminases e bilirrubina) e, muito raramente, hepatite clínica (Catalán & Montejo, 2006; Sheppard & Lampiris, 2008).

O uso deste grupo de fármacos não é recomendado durante a gravidez e o aleitamento, por ser possível o efeito teratogénico, embrio-tóxico e a sua passagem para o leite materno (Catalán & Montejo, 2006).

## 6. Interações medicamentosas

Dado que os azóis afectam o sistema do Citocromo P450 dos mamíferos e são, naturalmente, sujeitos a interações medicamentosas com os fármacos que usam o mesmo sistema (Sheppard & Lampiris, 2008).

A maioria destas interações são metabólicas e são causadas pela inibição do Citocromo P450 (CYP)-mediadas ao nível hepático e/ou metabolismo das drogas co-administradas no intestino delgado. Alguns dos antifúngicos azólicos são potentes inibidores do CYP3A4. A administração concomitante destes antifúngicos com substratos do CYP3A, como a ciclosporina, tacrolímus, alprazolam, triazolam, midazolam, nifedipina, feldipina, sinvastatina, lovastatina, vincristina, terfenadina ou astemizol podem resultar em interações medicamentosas importantes, algumas das quais podem ser fatais (Venkatakrishnan *et al.*, 2000).

Nenhumas interações medicamentosas foram previstas ou documentadas até à data entre os azóis e fármacos que são metabolizados primariamente pela CYP1A2, CYP2D6 e CYP2E1 (Venkatakrishnan *et al.*, 2000).

Existem dados que provam que a administração de compostos azólicos com a rifampicina, fenitoína e carbamazepina resultam em decréscimos substanciais na concentração sérica dos azóis. No caso da rifampicina outro fenómeno pode acontecer, quando administrada com o itraconazol e apesar do decréscimo da concentração sérica, ocorre um sinergismo que é capaz de eliminar *Cryptococcus neoformans*. A mesma combinação já não consegue erradicar *Malassezia furfur* e *Coccidioides immitis* (Tucker *et al.*, 1992).

## 7. Resistências

Actualmente, com a evolução dos fungos e o uso contínuo dos azóis, já existem vários casos de resistências adquiridas e pontuais a estes fármacos (Ferreira *et al.*, 2005; Qiao *et al.*, 2008).

A exposição repetida a antifúngicos, principalmente aos azóis, é o maior factor de risco de resistência adquirida (Ferreira *et al.*, 2005; Qiao *et al.*, 2008).

O termo “resistência” refere-se a uma relativa insensibilidade de um microrganismo a um fármaco antibiótico quando testado *in vitro* e comparado com outros isolados da mesma espécie (Ferreira *et al.*, 2005; Qiao *et al.*, 2008).

As falhas nos tratamentos antifúngicos aliados com os progressos nos testes de susceptibilidade antifúngicos têm vindo a enfatizar os problemas de resistências aos fungos bem como os seus mecanismos subjacentes (Vanden Bossche *et al.*, 1998).

Vários mecanismos de resistência têm vindo a ser propostos. Um dos mecanismos apontado envolve a redução da permeabilidade da *C. albicans* aos agentes azólicos, provavelmente devido a alterações nos fosfolípidos e na composição dos esteróis membranares. Outro dos mecanismos propostos consiste no facto de o alvo dos azóis, o Citocromo P450<sub>14DM</sub>, embora ainda activo, apresentara uma baixa afinidade para os compostos e derivados azólicos. Existem ainda algumas estirpes de *C. albicans* que apresentam um conteúdo em fecosterol elevado, o que é indício de uma inibição parcial

do sistema esteroide  $\Delta^{5,6}$ -desaturase. Este efeito é conhecido por provocar não só resistência ao fluconazol e cetoconazol em *Saccharomyces cerevisiae*, mas também resistência à nistatina e à anfotericina B (Sanglard *et al.*, 1995).

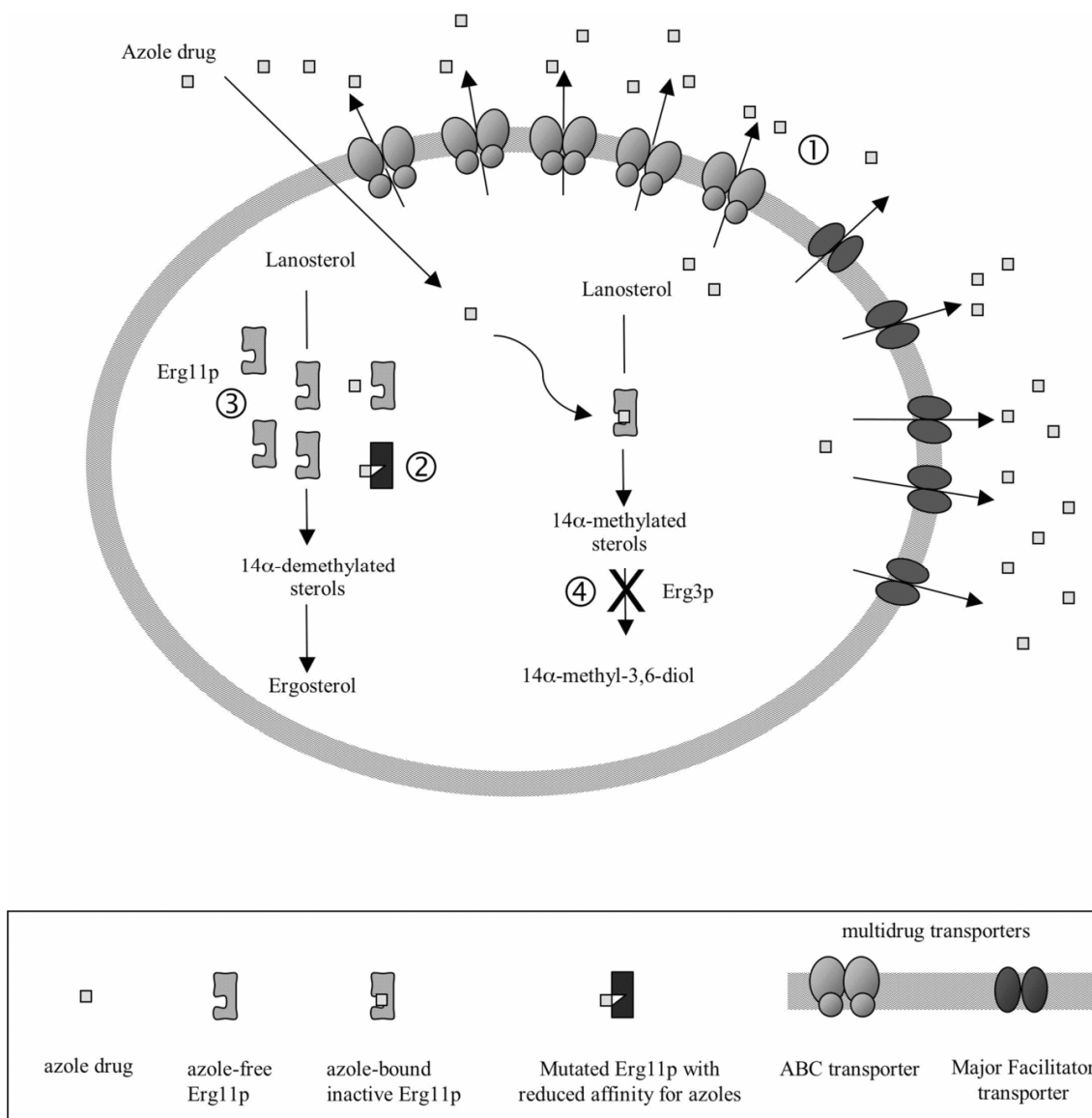


Figura 4 – Esquema do efluxo dos azóis e respectivos transportadores.

Um importante mecanismo de resistência aos azóis é a reduzida acumulação intracelular de fármaco. Entre os vários transportadores de fármaco por efluxo, os transportadores ABC (ATP binding cassette) são tidos como os principais responsáveis pela resistência (Kakeya *et al.*, 2003).

A Erg11p e a C14alfa-desmetilase do esterol são os alvos dos derivados azólicos. Foi determinado que a sobre-expressão do ERG11 tem apenas um pequeno efeito no desenvolvimento da resistência aos azóis. Contudo, mutações no gene ERG11 podem causar a resistência, provavelmente pela diminuição de ligação dos azóis à enzima alvo. Foram encontrados dois aminoácidos substituídos (Y132H e I471T) no gene ERG11 de uma estirpe de *Candida albicans* com uma elevada resistência aos azóis. De forma a determinar a importância destas substituições, foi comutada uma das cópias do gene ERG11 de uma estirpe susceptível aos azóis por uma cópia do gene ERG11 da estirpe resistente. O resultado foi o aumento num aumento moderado de resistência aos azóis. De forma a estimar os efeitos provocados por Y132H e I471T individualmente, foram expressados em *S. cerevisiae* os genes ERG11 com cada uma ou ambas as mutações. A substituição do I471T conferiu resistência aos azóis quando só e esta resistência aumentou quando adicionada da substituição Y132H (Kakeya *et al.*, 2003).

Alterações na biossíntese do ergosterol é outro mecanismo de resistência. A inibição da 14 alfa-desmetilase pelos azóis resulta não só depleção de ergosterol, mas também na acumulação de 14-metilergosta-8,24(28)-dieno-3,6-diol. Quando eliminado o gene ERG3, que codifica para a esterol 5,6-desaturase em *Candida albicans*, ocorre uma redução de susceptibilidade do mutante aos azóis. A análise do esterol revelou que o mutante *erg3* perdeu tanto o ergosterol como o diol quando cultivado com fluconazol (Akins, 2005; Kakeya *et al.*, 2003).

Hoje sabe-se que o principal mecanismo de resistência aos azóis inclui um aumento da regulação dos transportadores de vários fármacos e da modificação da enzima-alvo, o citocromo P450 (ERG11) que está envolvido na 14alfa-desmetilação do ergosterol. Estes mecanismos aparecem muitas vezes combinados nos isolados de *Candida albicans* resistentes aos azóis. Contudo, a contribuição precisa de cada um dos mecanismos da resistência de *Candida albicans* a azóis específicos, tem sido difícil determinar, devido às dificuldades técnicas na manipulação genética desta espécie diplóide. Avanços recentes na manipulação genética facilitaram a análise genética dos mecanismos de resistência num isolado azol-resistente. Este isolado (DSY296) regula os genes CDR1 e CDR2 transportadores de fármacos e adquiriu uma substituição da G464S em ambos os alelos da ERG11. No DSY296, a inactivação do TAC1, um factor de transcrição que contém uma mutação que o torna funcional, seguido de uma substituição sequencial dos alelos mutantes do ERG11 por alelos selvagens, restaurou a

susceptibilidade aos azóis do DSY296. Estas manipulações genéticas sequenciais demonstram que ambos os mecanismos de resistência são responsáveis pelo desenvolvimento da resistência no DSY296, mas também que o nível quantitativo de resistência medido *in vitro* por determinação da concentração mínima inibitória é função do número de mecanismos de resistência genética que actuam em qualquer estirpe (Maccallum *et al.*, 2010)

Nas últimas décadas a incidência de aspergilose invasiva tem vindo a aumentar frequentemente em doentes imunocomprometidos com uma variedade de doenças. Apesar dos avanços no diagnóstico precoce e na terapia antifúngica, as taxas de mortalidade por aspergilose invasiva aumentaram de 80% para 95%. Os patogénios mais comuns são *Aspergillus fumigatus*, seguido de *Aspergillus flavus* e *Aspergillus terreus* (Quiao *et al.*, 2008).

Nos últimos anos, vários relatórios de resistência a antifúngicos em isolados clínicos de *Aspergillus* têm sido apresentados e há também um aumento de estudos dos mecanismos de resistência e do seu significado clínico (Ferreira *et al.*, 2005; Quiao *et al.*, 2008).

O primeiro caso publicado de isolados de *A. fumigatus* resistentes ao itraconazol foi em 1997. Apesar de ser pouco comum, a resistência aos triazóis por parte do *A. fumigatus*, cada vez mais surgem casos. Grande parte dos estudos efectuados sobre a resistência do *A. fumigatus* aos azóis recaem no itraconazol, mas, recentemente, foram reportados casos de resistência múltipla a triazóis (Ferreira *et al.*, 2005; Quiao *et al.*, 2008).

O *Aspergillus* tem dois genes distintos, CYP51A e CYP51B que codificam diferentes Cyp51p. Muitos estudos demonstram que o ponto de mutação em CYP51A confere a resistência aos triazóis em *A. fumigatus*. A eliminação do CYP51A em *A. fumigatus* resistente aos triazóis leva a uma diminuição da susceptibilidade dos fungos aos azóis. Os pontos de mutação em CYP51A que conferem resistência aos azóis estão abaixo listados na Tabela 1 (Ferreira *et al.*, 2005; Quiao *et al.*, 2008).

Tabela 1 - Substituições nos aminoácidos que conferem resistência aos triazóis.

| <b>Alteração nos aminoácidos</b> | <b>Resistência aos fármacos</b>                    |
|----------------------------------|--|
| M220I, M220V, M220K, M220T       | Itraconazol  |
| G54R, G54E, G54K, G54V           | Itraconazol e posaconazol                          |
| L98H                             | Itraconazol, posaconazol, voriconazol, ravuconazol |

Num estudo em que se isolou uma estirpe de *A. fumigatus* resistente ao itraconazol, de um paciente com aspergiloma do pulmão, detectaram-se diferentes pontos de mutação no CYP51A: substituição da metionina pela isoleucina (M220I) e ainda substituição da glicina pela arginina (G54R) (Ferreira *et al.*, 2005; Quiao *et al.*, 2008).

Recentemente, um novo mecanismo de resistência aos triazóis foi encontrado em *A. fumigatus*. As sequências do gene CYP51A revelam a presença de um ponto de mutação no t364 de isolados de *A. fumigatus*, o que leva a uma substituição da leucina 98 por histidina (L98H) (Ferreira *et al.*, 2005; Quiao *et al.*, 2008).

Existem ainda evidências de uma resistência cruzada na classe dos azóis. Esta resistência cruzada ocorre frequentemente entre azóis com uma estrutura similar, como o itraconazol e o posaconazol, mas é raro acontecer entre azóis com estrutura distinta, como o itraconazol e o voriconazol (Ferreira *et al.*, 2005; Quiao *et al.*, 2008).

Ultimamente, cada vez mais têm sido reportados casos de isolados que apresentam resistência múltipla aos azóis. Por exemplo, um tratamento anterior com fluconazol pode aumentar as concentrações mínimas fungicidas dos outros azóis (Quiao *et al.*, 2008; Ferreira *et al.*, 2005).

Esta resistência múltipla já foi registada para *A. fumigatus*. Os pacientes que apresentavam esta resistência sofriam de aspergilose invasiva primária ou de infecção recente enquanto eram tratados com itraconazol ou voriconazol (Snelders *et al.*, 2008).

A ocorrência da resistência múltipla em *A. fumigatus* pode ter um elevado impacto na escolha dos azóis como agentes de tratamento da aspergilose invasiva. O número de pacientes que apresentam esta resistência tem vindo a crescer, bem como o número de substâncias azólicas sujeitas a este factor (Snelders *et al.*, 2008).

A resistência cruzada deve ser considerada um potencial problema no futuro do tratamento antifúngico, sendo por isso necessário recolher todas as informações que provém na determinação da susceptibilidade das espécies fúngicas aos agentes antifúngicos de forma a desenvolver novos fármacos. No caso dos azóis a heterogeneidade dos mecanismos de resistência explica o facto de alguns azóis não possuírem resistências, apesar da sua estrutura semelhante aos que apresentam resistências. Por isso, é necessário aprofundar o estudo da susceptibilidade e dos mecanismos de resistência para todos os compostos deste grupo (Gupta & Tomas, 2003).

## 8. Classificação

Os azóis são compostos fungistáticos de origem sintética que se caracterizam por possuir um imidazólico livre unido a outros anéis aromáticos por ligações C-N. A natureza dos outros anéis modifica as propriedades físico-químicas, o efeito terapêutico e a toxicidade dos compostos. Podem ser classificados em imidazóis e triazóis, de acordo com o número de átomos de nitrogénio no anel azol (Figura 5) (Catalán & Montejo, 2006; Sheppard & Lampiris, 2008).

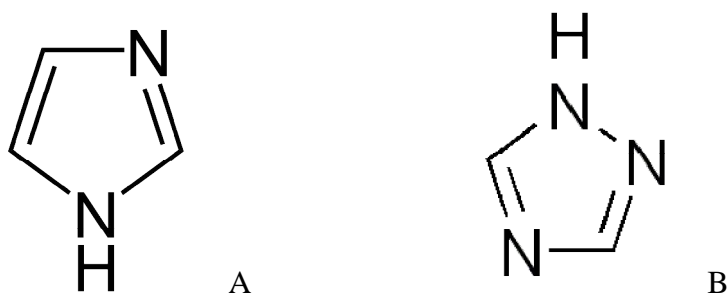


Figura 5 - Estrutura química do imidazol (A) e do triazol (B)

## I.1. Imidazóis

### 1. Cetoconazol

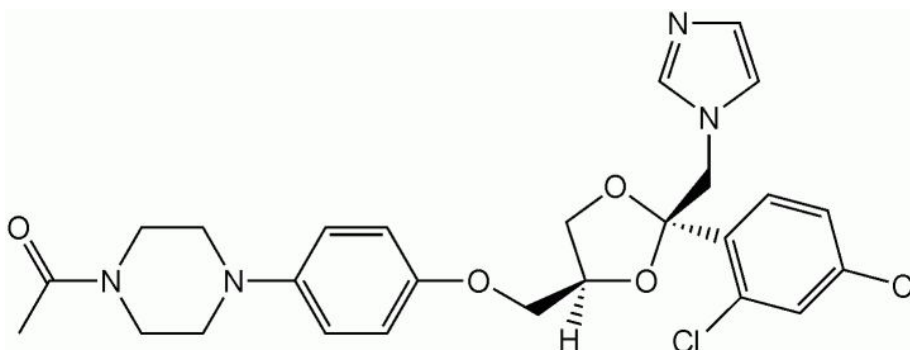


Figura 6 - Estrutura do cetoconazol

#### *Uso clínico*

O cetoconazol entrou no mercado no início dos anos 80 e foi o primeiro dos azóis que possibilitou o tratamento de infecções fúngicas por administração oral. Este imidazol quando comparado com os triazóis, apresenta um espectro de actividade mais estreito e um perfil de reacções adversas menos favorável, pelo que, hoje em dia, é considerado como um antifúngico de segunda linha (INFARMED, 2010).

Este imidazol pode ser usado por via oral ou topicamente e tem acção antimicótica sobre os seguintes fungos: *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* spp., *Coccidioides immitis*, *Epidermophyton floccosum*, *Histoplasma capsulatum*, *Malassezia* spp., *Microsporum canis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Trichophyton mentagrophytes* e *Trichophyton rubrum*. O cetoconazol apresenta ainda actividade contra *Pityrosporum ovale*, um fungo que pode provocar dermatite seborreica e caspa (Corelli, 2008; INFARMED, 2010; Van Tyle, 1984).

Pode ser usado no tratamento de micoses sistémicas, micoses gastrintestinais resistentes, candidoses mucocutâneas resistentes, candidoses vaginais resistentes, infecções da pele ou dos dedos das mãos devidas a dermatófitos. O cetoconazol é ainda usado em ginecologia e dermatologia (INFARMED, 2010).

No tratamento da estomatite protésica usa-se cetoconazol em comprimidos, mas como o uso sistémico deste fármaco provoca efeitos adversos, cada vez mais se prescreve o unguento oral de cetoconazol, pois evitam-se esses efeitos (Khozeimeh *et al.*, 2010).

O cetoconazol é também usado no tratamento da Síndrome de Cushing, mas em doses elevadas de fármaco, cerca de 200 a 1200 mg/dia (Chrousos, 2008; Moncet *et al.*, 2007; Sonino *et al.*, 1990).

Quando o tratamento tópico da *Pitiríase versicolor* falha, ou quando a infecção se encontra muito disseminada, recorre-se ao cetoconazol como tratamento sistémico (INFARMED, 2010).

Num estudo efectuado na Tailândia, testou-se a susceptibilidade de isolados orais de *Candida albicans* de doentes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) ao cetoconazol. Os resultados obtidos foram que todos os isolados apresentavam susceptibilidade ao cetoconazol (Teanpaisan *et al.*, 2008).

O cetoconazol é também usado no tratamento de tumores malignos da próstata (Medda *et al.*, 1987).

Outro dos usos deste fármaco é aplicado no tratamento do hirsutismo em mulheres, devido ao seu efeito no decréscimo na DHEA-S (Dehydroepiandrosterone Sulfate), na androstenediona e testosterona (Sonino *et al.*, 1990).

### ***Farmacologia***

O cetoconazol foi o primeiro antifúngico azol oral introduzido no mercado para uso clínico. Distingue-se dos triazóis pela sua grande propensão a inibir as enzimas do citocromo P450 dos mamíferos, tendo por isso uma menor selectividade para o citocromo P450 dos fungos (Sheppard & Lampiris, 2008).

Tem uma boa absorção oral e possui um baixo nível de inactivação após absorção (Borgers *et al.*, 1983).

Este fármaco liga-se à albumina e é amplamente metabolizado (Van Tyle, 1984).

O cetoconazol é também um inibidor potente e bastante não-selectivo da síntese dos esteróides supra-renais e gonadais. Inibe a clivagem da cadeia lateral do colesterol, P450c17, C17, 20-liase, 3 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase e P450c11, enzimas necessárias à síntese das hormonas esteróides. A sensibilidade das enzimas do sistema do Citocromo P450 a este composto nos tecidos dos mamíferos é muito menor do que a necessária para o tratamento das infecções fúngicas, pelo que os seus efeitos inibitórios sobre a biossíntese dos esteróides apenas são observados em doses elevadas (Chrousos, 2008).

Nos adultos, este composto azólico, quando administrado por via oral deve ser em doses de 200 mg de 24 em 24h durante 14 dias. No tratamento da candidíase vaginal resistente, as tomas são de 400 mg/dia, durante 5 dias. Nas crianças a dose é de 3 mg/kg/dia. É aconselhável ser tomado com as refeições (INFARMED, 2010; Sheppard & Lampiris, 2008; Van Tyle, 1984).

Para aplicação tópica deste composto estão disponíveis várias formas farmacêuticas: creme, solução, e champô, que devem ser aplicados 2 a 3 vezes por dia, continuando mais 14 dias após o desaparecimento das lesões. O seu uso durante a gravidez é desaconselhado, devido ao efeito teratogénico encontrado em estudos animais (INFARMED, 2010).

A sua dose não é necessária ser ajustada em casos de insuficiência renal (Van Tyle, 1984).

### *Efeitos adversos*

O cetoconazol provoca hepatotoxicidade, náuseas, vômitos, epigastrias, erupções cutâneas, prurido, urticária, e ginecomastia. Não é aconselhável a sua utilização durante a gravidez (Chrousos, 2008; INFARMED, 2010; Van Tyle, 1984).

Quando aplicado topicamente, esteazol, ocasionalmente, pode causar irritação dérmica ou sensibilidade. Não deve ser usado durante a gravidez, ou se apresenta hipersensibilidade a este composto e disfunção hepática (INFARMED, 2010).

Os homens devem evitar o uso deste fármaco, pois interfere com a síntese de testosterona. No caso de o tratamento ser necessário, nunca deve ser ultrapassada a dose diária mínima recomendada (Medda *et al.*, 1987; Van Tyle, 1984).

Quando usado no tratamento do hirsutismo, o cetoconazol pode provocar poliménorreia, reacções gastrintestinais e sonolência (Sonino *et al.*, 1990).

### ***Interacções medicamentosas***

O cetoconazol apresenta várias interacções medicamentosas. Os antiácidos (antagonistas H<sub>2</sub>, inibidores da bomba de protões) e o sucralfato reduzem expressivamente a absorção desteazol, levando assim a um decréscimo das suas concentrações plasmáticas (INFARMED, 2010).

Inibe o metabolismo da fenitoína, da ciclosporina e da varfarina, potenciando o efeito anticoagulante deste último. O cetoconazol aumenta ainda as concentrações plasmáticas da terfenadina e do astemizol, também por inibição do seu metabolismo, podendo mesmo levar ao prolongamento do intervalo QT e causar arritmias graves (INFARMED, 2010).

Na aplicação tópica não estão descritas reacções medicamentosas para este composto (INFARMED, 2010).

Há ainda registos de interferência do cetoconazol com a cimetidina, em que ocorre uma diminuição da sua biodisponibilidade, com a ciclosporina e ainda com o álcool provocando um efeito semelhante ao do dissulfiram (Van Tyle, 1984).

As interacções entre o cetoconazol e a ciclosporina e o tacrolímus têm sido usadas terapêuticamente de forma a permitir o uso de uma dosagem e um preço inferior destes imunossuppressores e ainda, reduzir o risco de infecções fúngicas (Venkatakrishnan *et al.*, 2000).

### ***Resistências***

O fungo *Saccharomyces cerevisiae* apresenta resistência ao cetoconazol devido ao elevado conteúdo de fecosterol, que é indicador de uma inibição parcial do sistema esteroide  $\Delta^{5,6}$ -desaturase (Sanglard *et al.*, 1995).

*Candida glabrata* apresenta resistência cruzada ao cetoconazol, fluconazol e itraconazol, devido à redução de permeabilidade aos azóis, a um aumento da quantidade de 14DM e a um aumento da actividade da esqualeno epoxidase (Sanglard *et al.*, 1995).

Apesar de o cetoconazol apresentar alguma eficácia no tratamento de candidose esofágica, existem registos de resistências a este fármaco em indivíduos com SIDA (Tavitian *et al.*, 1986).

### **2. Miconazol**

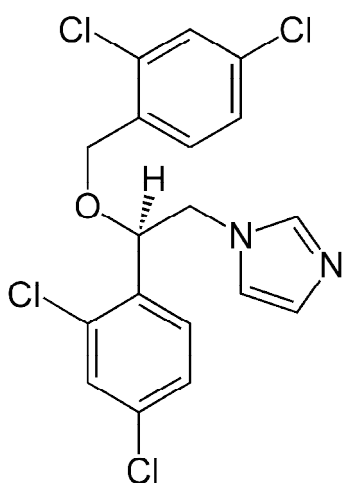


Figura 7 - Estrutura do miconazol

### ***Uso clínico***

O miconazol é usado topicamente no tratamento de *Candida albicans*. É utilizado no tratamento curativo e profilático das candidoses da cavidade bucofaríngea, e do tracto gastrointestinal. É também utilizado no tratamento de vulvovaginites e dermatomicoses (Corelli, 2008; INFARMED, 2010).

Este fármaco apresenta actividade contra *Trichophyton mentagrophytes* pelo aumento da 24-metilenedihidrolanosterol (Morita & Nozawa, 1985).

### ***Farmacologia***

O miconazol em doses elevadas apresenta uma actividade fungicida, mas normalmente é fungistático (INFARMED, 2010).

Em adultos a dose oral recomendada é de 5 a 10 ml, quatro vezes por dia. Em crianças com idade inferior a 2 anos deve-se administrar 2,5 ml, duas vezes por dia. Crianças com idades compreendidas entre 2 a 6 anos usa-se 5 ml, duas vezes por dia e crianças com mais de 6 anos a dose recomendada é de 5 ml, quatro vezes por dia. Um dos cuidados a ter na administração é deixar permanecer a solução de miconazol o maior tempo possível na boca antes de engolir. O tratamento deve ser mantido pelo menos uma semana após o desaparecimento dos sintomas (INFARMED, 2010).

O creme vaginal de miconazol deve ser introduzido, recorrendo-se a um aplicador, o mais profundamente possível e antes de deitar. A dose recomendada é o conteúdo do aplicador, durante 14 dias, ou duas vezes o conteúdo do aplicador por dia, durante 7 dias. Deve-se aplicar simultaneamente um creme na vulva (INFARMED, 2010).

O miconazol quando usado topicamente no tratamento de dermatomicoses deve ser aplicado uma a duas vezes por dia, durante três a quatro semanas (INFARMED, 2010).

### ***Efeitos adversos***

Em tratamento prolongado, o miconazol pode causar náuseas, vómitos e diarreia. Muito raramente ocorrem reacções alérgicas a este antifúngico (INFARMED, 2010).

No tratamento de infecções vaginais, o miconazol pode provocar irritação local. Quando se usa o miconazol de aplicação vaginal, pode ocorrer uma diminuição da resistência dos preservativos e diafragmas. Quando usado no tratamento tópico de dermatomicoses, as reacções adversas são desconhecidas. O seu uso é desaconselhado durante a gravidez, pois é tóxico para o feto. Também se deve evitar o seu uso no primeiro mês de vida e o contacto com os olhos (INFARMED, 2010).

### *Interacções medicamentosas*

Este azol pode inibir o metabolismo dos fármacos metabolizados pelo sistema enzimático microsossomial, pelo que se deve ter atenção quando se administra concomitantemente medicamentos metabolizados por esse sistema, como a fenitoína (INFARMED, 2010).

Para a administração vaginal e tópica, desconhecem-se interacções medicamentosas do miconazol (INFARMED, 2010).

### **3. Econazol**

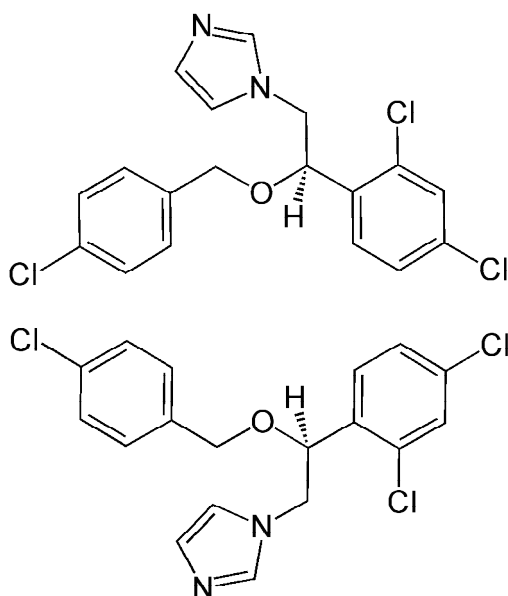


Figura 8 - Estrutura do econazol

### *Uso clínico*

O econazol é usado no tratamento de vulvovaginiste de origem fúngica e de dermatofitoses (INFARMED, 2010).

### ***Farmacologia***

Para o tratamento das infecções vaginais existem duas formas do econazol: creme e óvulos. O creme é introduzido na vagina, usando um aplicador para atingir o mais profundamente possível e também se deve aplicar na vulva. O tratamento deve ser realizado durante 14 dias consecutivos, ao deitar. Os óvulos são inseridos na cavidade vaginal, A dose diária recomendada é de 150 mg, durante 3 dias ou de aplicação única, no caso de formulações de acção prolongada. Simultaneamente a este tratamento pode-se usar uma aplicação tópica vaginal (INFARMED, 2010).

Quando usado topicamente, deve ser aplicado duas a três vezes por dia, continuando 14 dias após cura clínica das lesões (INFARMED, 2010).

### ***Efeitos adversos***

Com o uso vaginal do econazol podem ocorrer irritações a nível local. No caso de uso tópico podem aparecer ocasionalmente irritações dérmicas ou sensibilidade. O perigo da sua utilização durante a gravidez é desconhecido (INFARMED, 2010).

### ***Interacções medicamentosas***

Para o uso vaginal e tópico deste azol, desconhecem-se interacções medicamentosas (INFARMED, 2010).

#### 4. Clotrimazol

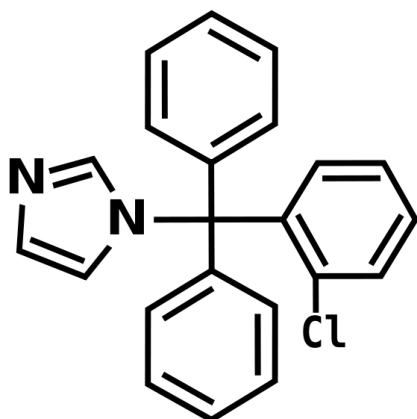


Figura 9 - Estrutura do Clotrimazol

##### *Uso clínico*

O clotrimazol tem uso tópico e é eficaz no tratamento de *Candida albicans*. É vulgarmente usado no tratamento de vulvovaginites de origem fúngica, dermatomicoses e infecções oculares (Corelli, 2008; INFARMED, 2010).

##### *Farmacologia*

Devido ao elevado grau de toxicidade do clotrimazol, não é usado sistemicamente, sendo usado topicamente (INFARMED, 2010).

Quando se usa o creme vaginal, este deve ser introduzido na vagina, o mais profundamente possível, usando um aplicador. Este tratamento deve ser repetido, pelo menos, durante 6 dias consecutivos, de preferência antes de deitar. Também se deve colocar na área anogenital (2 a 3 aplicações por dia) (INFARMED, 2010).

Os comprimidos vaginais são aplicados em doses diárias de 100 mg, durante 6 dias consecutivos, ou de 200 mg, durante 3 dias, ou ainda dose única de 500 mg, associada com aplicação tópica vaginal. Para este uso, o clotrimazol não apresenta contra-indicações durante a gravidez (INFARMED, 2010).

No tratamento de dermatomicoses, deve-se aplicar topicamente o creme, o pó ou a solução de clotrimazol duas vezes por dia, durante 4 semanas (INFARMED, 2010).

O uso do colírio de clotrimazol pode causar irritação local e não se conhecem contra-indicações ou interações medicamentosas para esta forma farmacêutica. A posologia é de 2 a 3 gotas de hora a hora durante as duas primeiras semanas de tratamento, aumento o intervalo de instilação para 4 em 4 horas, nas semanas seguintes (INFARMED, 2010).

### *Efeitos adversos*

Com o seu uso vaginal, podem ocorrer irritações locais. Topicamente, por provocar irritação dérmica ocasional ou sensibilidade (INFARMED, 2010).

### *Interações medicamentosas*

Para a utilização vaginal e tópica do clotrimazol, desconhecem-se interações medicamentosas (INFARMED, 2010).

## **5. Outros Imidazóis**

A classe dos imidazóis consta de um grande número de fármacos, pelo que de seguida se reúnem alguns dos compostos com menos expressão comercial.

### *Fenticonazol*

O fenticonazol é usado em vulvovaginites de origem fúngica e dermatomicoses e a única reacção adversa que pode ocorrer na sua aplicação é a irritação local (INFARMED, 2010).

Não deve ser usado durante a gravidez e o aleitamento e deve-se evitar o contacto com os olhos. Um dos riscos do uso deste imidazol é a diminuição da resistência dos preservativos e diafragmas. Desconhecem-se interações medicamentosas do fenticonazol para o seu uso tópico (INFARMED, 2010).

No tratamento da vulvovaginite, usa-se um óvulo por dia, durante 6 dias. No tratamento de dermatomicoses deve-se aplicar após limpeza, uma a duas vezes por dia (INFARMED, 2010).

### *Isoconazol*

O isoconazol é também usado no tratamento de vulvovaginites e pode provocar irritação local quando usado nesta zona do corpo (INFARMED, 2010).

Não são conhecidas contra-indicações ou interações medicamentosas para este azol. A sua aplicação do creme é única e de 600 mg, à noite e é associada à utilização de um creme tópico (INFARMED, 2010).

### *Sertaconazol*

O sertaconazol é usado no tratamento de vulvovaginites na forma de creme vaginal, que é usado durante 7 dias consecutivos antes de deitar, ou de comprimidos vaginais, em que se usa uma dose única de 500 mg (INFARMED, 2010).

Não possui interações medicamentosas nesta forma de administração e as reacções adversas constam de irritações locais. O seu uso na gravidez deve ser ponderado e deve ser avaliada a relação benefício potencial/risco possível. Pode provocar uma diminuição na resistência de preservativos e diafragmas (INFARMED, 2010).

Também pode ser usado no tratamento de dermatomicoses, incluindo as dermatofitoses como a *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea manus*, *tinea barbae* e *tinea pedis* e ainda, candidíase cutânea, *Pitiríase versicolor* e dermatite seborreica (INFARMED, 2010).

O sertaconazol possui um amplo espectro de actividade contra *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Candida* e *Cryptococcus*. Possui também actividade contra fungos filamentosos oportunistas e bactérias Gram-positivo (INFARMED, 2010).

Apesar de este fármaco possuir uma boa absorção dérmica, não é associado à absorção sistémica. Quando comparado ao creme de miconazol, este antifúngico consegue erradicar e mesmo curar (INFARMED, 2010).

As reacções adversas e interacções medicamentosas até à data não são conhecidas. Em qualquer uma das formulações apresentadas é um fármaco bem tolerado. Deve ser aplicado uma a duas vezes por dia, durante três a quatro semanas (Croxtall & Plosker, 2009; INFARMED, 2010).

### ***Tioconazol***

O tioconazol também é usado no tratamento de vulvovaginites e o uso do creme e dos comprimidos vaginais podem provocar irritações locais. À semelhança dos outros imidazóis de uso vaginal, desconhecem-se interacções medicamentosas. A posologia usada, quer no caso do creme, quer no caso dos comprimidos, é de 100mg/dia, durante 3 a 14 dias, ou uma aplicação única de 300 mg (INFARMED, 2010).

Também é usado no tratamento de dermatomicoses, havendo a forma de creme, solução ou de pó cutâneo. Possui algumas reacções adversas possíveis de ocorrer, como irritação local durante a primeira semana de tratamento, sendo por isso necessário descontinuar a terapêutica se tal acontecer. A sua aplicação deve ser feita uma a duas vezes por dia durante três a quatro semanas e nas infecções ungueais deve-se aplicar nas unhas e zonas circundantes durante um período de seis a doze meses (Corelli, 2008; INFARMED, 2010).

### ***Bifonazol***

Este fármaco possui um largo espectro de acção *in vitro* contra dermatófitos, bolores, leveduras, fungos dimórficos e algumas bactérias Gram-positivo (INFARMED, 2010).

O bifonazol é usado topicamente em dermatomicoses e onicomicoses. Pode provocar um ligeiro rubor na zona de aplicação ou uma irritação no rebordo ou leito ungueal. Há pessoas que apresentam hipersensibilidade a este composto e deve-se ter cuidado para não aplicar nos olhos (INFARMED, 2010).

Pode-se encontrar nas formas de creme, gel, pó e solução e deve ser aplicado uma vez por dia no tratamento de infecções fúngicas superficiais da pele, como as dermatofitoses, candidíase cutânea e *Pitiríase versicolor* (INFARMED, 2010).

Quando comparado com outros azóis, este fármaco possui uma actividade semelhante mas o benefício da aplicação única. Estudos preliminares demonstram ainda que pode ser usado no tratamento de onicomicoses, otomicoses, psoríase sebácea, dermatite seborreica e rosácea (INFARMED, 2010; Lackner & Clissold, 1989).

### ***Omoconazol***

O omoconazol é usado na terapêutica tópica de dermatomicoses, sendo aplicado uma vez por dia. Raramente apresenta efeitos adversos, mas quando ocorrem, os mais comuns são eritema e sensação de queimadura. Não é aconselhável a sua utilização durante a gravidez e o aleitamento (INFARMED, 2010).

## I.2. Triazóis

### 1. Fluconazol

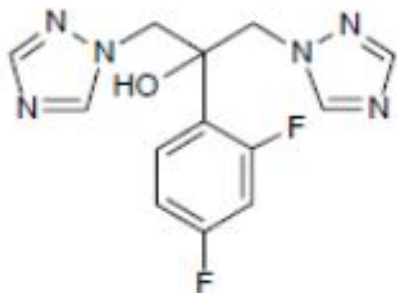


Figura 10 - Estrutura do fluconazol

#### *Uso clínico*

O fluconazol é o antifúngico de escolha no tratamento e na profilaxia secundária da meningite criptocócica. No tratamento da candidemia em pacientes com contagens normais de leucócitos, o fluconazol intravenoso é considerado equivalente à anfotericina B. É também usado no tratamento da candidose mucocutânea. A sua actividade contra fungos dimórficos limita-se à coccidioidomicose e, em particular, à meningite, na qual o fluconazol em doses elevadas frequentemente evita a administração intratecal de anfotericina B (Sheppard & Lampiris, 2008).

Este fármaco não possui qualquer actividade contra *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. e *Penicillium* spp. e outros fungos filamentosos (Catalán & Montejo, 2006; Herbrecht *et al.*, 2005; Sheppard & Lampiris, 2007).

O tratamento da infecção provocada por *Candida albicans* foi grandemente facilitado pela introdução dos antifúngicos azólicos, particularmente pelo fluconazol. Devido à sua boa hidrossolubilidade e um alto nível de biodisponibilidade após a administração oral, esteazol tem sido usado extensivamente no tratamento de várias infecções por *Candida*. Tem uma eficácia semelhante à da anfotericina B, mas com melhor tolerância.

O uso deste fármaco no tratamento da candidíase da orofaringe em pacientes com SIDA tem, também, crescido exponencialmente (Sanglard *et al.*, 1995).

O fluconazol é activo contra *Cryptococcus neoformans*, por isso é recomendado no tratamento de infecções pulmonares, cutâneas ou do tracto urinário provocadas por este fungo (Herbrecht *et al.*, 2005).

O seu espectro de actividade abrange a maioria das leveduras, com excepção da *Candida krusei* e, com pouca extensão, a *Candida glabrata* (Herbrecht *et al.*, 2005).

O uso profilático do fluconazol minimiza a ocorrência de micoses em transplantados de medula óssea e doentes com SIDA, mas recentemente foram detectados casos de resistência a este fármaco (Herbrecht *et al.*, 2005; Sheppard & Lampiris, 2008).

No caso de afecções da pele provocadas por *Candida*, quando o tratamento tópico não é suficiente, recorre-se ao uso fluconazol sistémico (INFARMED, 2010).

O fluconazol surgiu como opção de tratamento e profilaxia nos pacientes neutropénicos susceptíveis de adquirir infecções fúngicas. Este antifúngico como tem uma boa actividade contra candidíases sistémicas e superficiais é usado, em doses superiores às recomendadas, no tratamento destas afecções nos doentes com neutropenia. O seu único revés nestes casos é a sua falta de actividade contra *Aspergillus* spp. Uma das vantagens do uso deste antifúngico quando comparado com o uso de itraconazol, é não haver necessidade da sua administração ser acompanhada de refeições (Huijgens *et al.*, 1999).

### ***Farmacologia***

O fluconazol apresenta um alto grau de hidrossolubilidade e possui uma boa biodisponibilidade oral (Herbrecht *et al.*, 2005; Sheppard & Lampiris, 2008).

Este fármaco é bem absorvido, inclusivamente quando tomado concomitantemente com alimentos e antiácidos (Catalán & Montejo, 2006; Herbrecht *et al.*, 2005).

O fluconazol distribui-se facilmente por todo o organismo, alcançando concentrações similares às plasmáticas no líquido cefalo-raquidiano, saliva, secreções, etc., o que contribui para a fraca ligação a proteínas plasmáticas (Catalán & Montejo, 2006; Herbrecht *et al.*, 2005).

A sua eliminação é feita por via renal, sendo 80% de fármaco inalterado recuperado na urina. O tempo de semivida de eliminação é de 30 horas e há necessidade de se ajustar a dose em casos de insuficiência renal (Catalán & Montejo, 2006; Herbrecht *et al.*, 2005).

A posologia, por via oral, do fluconazol para os adultos nas infecções sistémicas consiste na administração inicial de 400 mg, seguida de 200 mg de 24 em 24 horas. Nas infecções da pele deve-se administrar 50 mg/dia, durante 2 a 4 semanas. Nos casos de candidose vaginal usa-se uma dose única de 150 mg. Quando administrada por via intravenosa, no tratamento de infecções sistémicas graves, a dose inicial é de 400 mg, seguida de 200 mg ou 400mg de 24 em 24 horas (INFARMED, 2010).

Nas crianças, quer por via oral, quer por via endovenosa, a dose inicial é de 6 mg/kg, seguida de 3 mg/kg, uma vez ao dia durante pelo menos duas semanas (doses até 12 mg/kg/dia no tratamento de candidíase esofágica). No tratamento da candidíase sistémica usa-se uma toma única de 6 a 12 mg/kg/dia (INFARMED, 2010).

### *Efeitos adversos*

O fluconazol apresenta menos efeitos nas enzimas microsómicas hepáticas comparativamente com outros azóis, pelo que possui uma melhor tolerância gastrointestinal, permitindo assim uma dosagem mais agressiva (Sheppard & Lampiris, 2008).

Os efeitos adversos que podem ocorrer com a administração do fluconazol são: náuseas, epigastralgias, flatulência e diarreia. Raramente ocorrem erupções cutâneas (INFARMED, 2010)

Excepcionalmente podem ocorrer casos de síndrome de Stevens-jonson, principalmente na população de alto risco com SIDA e em pacientes oncológicos (Catalán & Montejo, 2006).

O fluconazol não deve ser administrado durante a gravidez, pois foram referidas anomalias congénitas múltiplas com doses altas em uso prolongado (INFARMED, 2010).

### ***Interacções medicamentosas***

As interacções medicamentosas deste fármaco são pouco comuns, devido à sua baixa interferência com as enzimas microssómicas hepáticas (Sheppard & Lampiris, 2007). Quando esta interferência ocorre, inibe as isoenzimas CYP3A4 e CYP2C9 do CYP450. A sua inibição da CYP3A4 é menor que os outros compostos azólicos. A interacção deste composto com os substratos da CYP3A é fraca e geralmente só ocorre em doses superiores ou iguais a 200 mg/dia. Por outro lado é um potente inibidor da CYP2C9 *in vitro*, embora o significado clínico deste facto ainda não tenha sido claramente apurado (Catalán & Montejo, 2006; Venkatakrisnan *et al.*, 2000).

Pode inibir a transformação metabólica da *S*-varfarina e de outros cumarínicos, aumentando o tempo de protrombina. Potencia ainda os efeitos da fenitoína, aumentando a sua concentração plasmática e pode levar mesmo à toxicidade (Cadle *et al.*, 1994; INFARMED, 2010; Venkatakrisnan *et al.*, 2000; Zehnder, 2008).

O fluconazol diminui a sua concentração sérica quando administrado com a rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína e barbitúricos de acção prolongada. A sua concentração plasmática aumenta com a cimetidina e com o omeprazol (Catalán & Montejo, 2006; Nicolau *et al.*, 1995).

Este derivado azólico aumenta significativamente as concentrações plasmáticas da terfenadina e do astemizol, podendo prolongar o intervalo QT e causar arritmias graves (INFARMED, 2010).

### ***Resistências***

As resistências associadas ao fluconazol, principalmente a *Candida*, estão directamente ligadas ao uso prévio deste fármaco e ao tratamento intermitente ou profiláctico (Vanden Bossche *et al.*, 1998).

Desde a sua introdução no mercado, o fluconazol foi o antifúngico de escolha para o tratamento de candidíases da orofaringe em pacientes com SIDA. Normalmente a resposta clínica a este azol em pacientes com candidíase da orofaringe é satisfatória, mas podem ocorrer recaídas ou re-infecções, o que se deve, provavelmente, a uma erradicação incompleta dos fungos. Devido a esta razão, muitos pacientes com SIDA

receberam o fluconazol durante longos períodos de tempo, ou ainda profilaticamente. De facto, vários casos descrevem uma correlação entre uma evolução clínica e resistência *in vitro*, em que a concentração mínima inibitória de fluconazol para isolados de *Candida* aumentou drasticamente durante o tratamento antifúngico (Sanglard *et al.*, 1995).

Além dos vários mecanismos propostos para a resistência aos azóis, o fluconazol é ainda sujeito a uma resistência por parte da espécie *Saccharomyces cerevisiae* devido a um aumento de fecosterol, que é leva a uma inibição parcial do sistema esterol  $\Delta^{5,6}$ -desaturase (Sanglard *et al.*, 1995).

Normalmente, a resposta clínica ao fluconazol pelos pacientes com candidíase da orofaringe é bastante satisfatória, mas podem ocorrer recaídas ou re-infecções devido a uma incompleta eliminação das células fúngicas nos pacientes tratados. Por isso, vários pacientes com SIDA são tratados com fluconazol por longos períodos de tempo ou, ainda, como tratamento profilático. Esta repetição de tratamentos levou a que as espécies de *Candida* fossem expostas aos azóis, o que levou a um desenvolvimento de resistência ao fluconazol. Há alguns casos citados, que descrevem a correlação entre o resultado clínico e a resistência *in vitro*, em que a concentração mínima inibitória de fluconazol em isolados de *Candida* aumentou exponencialmente durante o tratamento antifúngico (Sanglard *et al.*, 1995).

Os mecanismos de resistência também foram estudados para outras espécies de *Candida* após o tratamento com os agentes azólicos. Por exemplo, isolados de *C. glabrata* apresentam resistência cruzada ao fluconazol, itraconazol e cetoconazol. Esta resistência é atribuída aos efeitos cumulativos de uma permeabilidade reduzida aos azóis, a um elevado conteúdo celular de 14DM e a elevados níveis de actividade da esqualeno epoxidase (Catalán & Montejo, 2006; Sanglard *et al.*, 1995).

*Candida krusei* apresenta resistências ao fluconazol (Catalán & Montejo, 2006).

## 2. Itraconazol

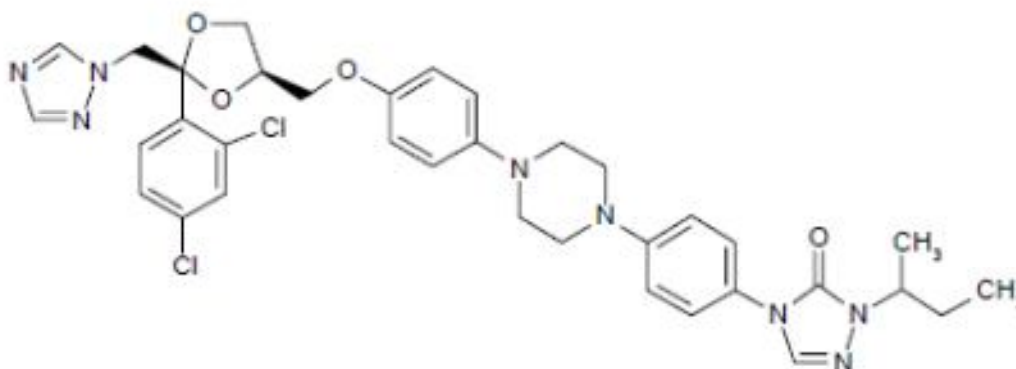


Figura 11 - Estrutura do itraconazol

### *Uso clínico*

Este fármaco é o antifúngico de escolha no tratamento de doenças causadas pelos fungos dimórficos: *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces* e *Sporothrix*. É também usado largamente no tratamento de dermatofitoses e onicomicoses (Herbrecht *et al.*, 2005; Sheppard & Lampiris, 2008).

Tem uma excelente actividade frente a grande parte de espécies de *Candida*, incluindo as resistentes ao fluconazol. É activo contra *C. immitis*, *C. neoformans*, *P. brasiliensis*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* e *Penicillium marneffeii*. Não tem actividade contra *Fusarium* e *Zygomycetes* (Catalán & Montejo, 2006, INFARMED, 2010; Odds, 1993).

O itraconazol é usado no tratamento de candidoses da orofaringe e vulvovaginais, infecções provocadas por dermatófitos, dermatomicoses e micoses sistémicas (INFARMED, 2010).

Nos casos de Pitiríase versicolor que a terapêutica tópica não foi capaz de curar, ou quando a infecção já está disseminada, pode-se recorrer ao uso sistémico do itraconazol. O mesmo acontece nas infecções cutâneas provocadas por *Candida* (INFARMED, 2010).

No tratamento profiláctico da aspergilose, o itraconazol oral apresenta uma maior eficácia que o fluconazol, por isso é o preferido no tratamento de doentes de alto risco (Herbrecht *et al.*, 2005).

À semelhança do fluconazol, o itraconazol também é usado no tratamento e profilaxia de infecções fúngicas em doente neutropénicos. É extensamente usado contra *Aspergillus* spp. devido à sua boa actividade tanto *in vitro* como *in vivo* contra estes fungos. As suas grandes desvantagens no tratamento de neutropénicos afectados por micoses são o facto de serem necessárias doses superiores às do fluconazol e ter que ser administrado com refeições (Huijgens *et al.*, 1999).

Recentemente, estudos conduzidos para determinar a susceptibilidade do *Blastoschizomyces capitatus* (*Geotrichum capitatum*), um fungo oportunista que afecta pacientes neutropénicos, ao itraconazol provaram a actividade deste fármaco contra este fungo (Sancak *et al.*, 2009).

### ***Farmacologia***

O itraconazol tem uma baixa hidrossolubilidade, alta lipossolubilidade e a sua eliminação é feita pela via hepática. A sua absorção é aumentada pela presença de alimentos e pelo pH gástrico baixo (Sheppard & Lampiris, 2007).

Devido ao seu elevado grau de lipossolubilidade este fármaco apresenta uma maior actividade, pois consegue penetrar com maior facilidade nas células fúngicas (Franzot & Hamdan, 1995).

A sua absorção oral das cápsulas de itraconazol necessita um meio ácido para otimizar a absorção, pelo que se deve tomar este fármaco com sumo de frutas, bebidas de cola e alimentos. Consequentemente, a absorção do itraconazol diminui quando se administra em conjunto com antiácidos. Estes problemas são solucionados na solução oral (Catalán & Montejo, 2006).

Apesar de ser um potente antifúngico, a sua eficácia pode ser limitada pela sua baixa biodisponibilidade. Por esta razão, as novas formulações deste fármaco, preparação líquida oral e preparação intravenosa, usam o ciclodextrano de forma a aumentar a solubilidade e biodisponibilidade do itraconazol (Sheppard & Lampiris, 2008).

O itraconazol tem uma elevada afinidade para se ligar a proteínas plasmáticas, por isso atinge concentrações mínimas no LCR e saliva, mas noutros tecidos, como pulmões, rins, fígado, estômago, baço, músculos, pele, unhas e cérebro, atinge elevadas concentrações (Catalán & Montejo, 2006; Odds, 1993).

A metabolização hepática do itraconazol é elevada e apenas 1% é eliminado na urina como produto activo. Não há necessidade de ajustar a dose em casos de insuficiência renal, mas sim em casos de insuficiência hepática (Catalán & Montejo, 2006).

O itraconazol está disponível em formulações orais e intravenosas. É administrado em doses diárias de 100 mg. No tratamento da candidíase vulvovaginal, usam-se 200 mg de 12 em 12 horas num dia (INFARMED, 2010; Sheppard & Lampiris, 2008).

A solução oral apresenta uma maior biodisponibilidade que as cápsulas (INFARMED, 2010).

### *Efeitos adversos*

Como os outros azóis lipossolúveis, o itraconazol interage com as enzimas microsómicas hepáticas, ainda que em menor grau quando comparado com o cetoconazol (INFARMED, 2010; Sheppard & Lampiris, 2008).

Há registos que, em usos prolongados e com elevadas doses de fármaco, podem ocorrer hipocalémia e hipertensão moderada (Catalán & Montejo, 2006).

Outras reacções adversas que podem ocorrer são: náuseas, vómitos, diarreia, erupções cutâneas, prurido, ginecomastia e possível impotência. O seu uso é desaconselhado durante a gravidez, o aleitamento, neuropatia periférica, insuficiência renal e hepática e a crianças e idosos (INFARMED, 2010).

Nos casos de gravidez, deve-se evitar, a menos que a situação atente contra a vida da mãe. A contracepção deve ser assegurada durante o tratamento e até à menstruação seguinte, uma vez terminado o tratamento (INFARMED, 2010).

### *Interacções medicamentosas*

O itraconazol, quando administrado concomitantemente com rifamicinas, como a rifampicina, rifabutina e rifapentina, e ainda com a carbamazepina, fenitoína, isoniazida e barbitúricos de acção prolongada, reduz a biodisponibilidade deste triazol, pela indução do seu metabolismo. A sua concentração plasmática aumenta com a administração de cimetidina e omeprazol (Catalán & Montejo; INFARMED, 2010; Sheppard & Lampiris, 2008).

Podem ocorrer interacções com os antiácidos, antagonistas H<sub>2</sub>, inibidores das bombas de prótons e sucralfato, bem como a didanosina, levando a uma redução significativa da absorção do itraconazol. Potencia o efeito anticoagulante da varfarina e de outros cumarínicos bem como os efeitos de outros fármacos que são metabolizados pelo CYP3A4, levando ao potencial desenvolvimento de toxicidade. É ainda de referir as interacções com: alprazolam, midazolam, triazolam, digoxina, sulfonilureias (podendo ocorrer hipoglicémia), estatinas (lovastatina e sinvastatina), felodipina, ciclosporina e tacrolímus (INFARMED, 2010).

O itraconazol, também por inibição do seu metabolismo, aumenta expressivamente as concentrações plasmáticas da terfenadina e do astemizol, com risco de aumentar o intervalo QT e de causar arritmias graves. A co-administração do itraconazol com os inibidores da protease (indinavir e ritonavir), altera as concentrações plasmáticas de ambos os fármacos (INFARMED, 2010).

O uso concomitante de lovastatina com itraconazol leva a um aumento da concentração plasmática desta estatina. Isto deve-se ao facto de o metabolismo oxidativo da lovastatina ser mediado pela CYP3A4, que é inibido pelo itraconazol. No caso da fluvastatina, o seu tempo de semi-vida aumenta com co-administração do itraconazol (Kivistö *et al.*, 1998).

O zolpidem é um hipnótico que é biotransformado principalmente pela CYP3A4, mas que a sua farmacodinâmica e farmacocinética não são alteradas pela administração das doses terapêuticas de itraconazol (Greenblatt *et al.*, 1998, Luurila *et al.*, 1998).

No caso da rifampicina quando administrada com o itraconazol e apesar do decréscimo da concentração sérica, ocorre um sinergismo que é capaz de eliminar *Cryptococcus*

*neoformans*. A mesma combinação já não consegue erradicar *Malassezia furfur* e *Coccidioides immitis* (Tucker *et al.*, 1992).

Este fármaco não afecta a síntese de esteróides dos mamíferos e os seus efeitos sobre o metabolismo de outros medicamentos de depuração hepática é irrelevante quando comparado com o cetoconazol (Sheppard & Lampiris, 2008).

### ***Resistências***

A *Candida glabrata* apresenta resistência cruzada ao itraconazol, fluconazol e cetoconazol, devido à redução da permeabilidade aos derivados azólicos, a um aumento de 14DM e um aumento da actividade de esqualeno epoxidase (Sanglard *et al.*, 1995).

Há registos de uma diminuição de susceptibilidade de *Candida albicans* ao itraconazol, principalmente as estirpes que apresentam resistência ao fluconazol. (Vanden Bossche, *et al.*, 1998).

Em 1997 foram detectados os primeiros isolados de *Aspergillus* spp. resistentes ao itraconazol. O gene *cyp51A* codifica o alvo dos azóis, ou seja, a lanosterol 14 $\alpha$ -desmetilase e esta enzima, por sua vez, catalisa um dos passos da biossíntese do ergosterol. Mutações no gene *cyp51A* podem resultar em alterações estruturais da enzima, o que impede a ligação dos azóis, neste caso, do itraconazol (Howard *et al.*, 2009).

### 3. Voriconazol

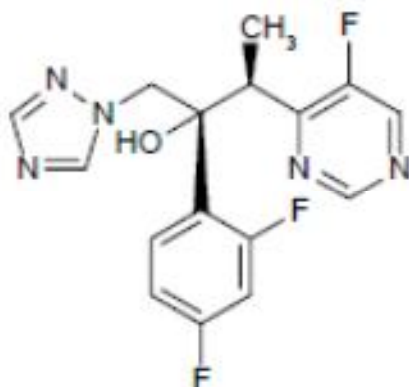


Figura 12 - Estrutura do Voriconazol

#### *Uso clínico*

O espectro de acção do voriconazol é semelhante ao do itraconazol, apresentando uma óptima actividade contra várias espécies de *Candida* (incluindo espécies resistentes ao fluconazol, como *C. krusei*) e contra outros *Cryptococcus*, *Trichosporum* spp., *Aspergillus* spp. (*A. niger*, *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., *Histoplasma* spp., *Blastomyces* e *Coccidioides*. Manifesta ainda uma menor toxicidade do que a anfotericina B e uma maior actividade no tratamento da aspergilose invasiva (Catalán & Montejo, 2006; Herbrecht *et al.*, 2005; Ricciardi *et al.*, 2009; Scott & Simpson, 2007; Sheppard & Lampiris, 2008; Snerliders *et al.*, 2008).

Este fármaco é usado no tratamento de infecções sistémicas graves provocadas por *Aspergillus* spp. e *Candida* spp. em hospitais (INFARMED, 2010).

O voriconazol não tem actividade contra *Zygomycetes*. A sua eficácia é semelhante à do fluconazol no tratamento da candidíase da orofaringe. Quando comparada a sua actividade com a da anfotericina B, fluconazol ou itraconazol, pode-se concluir que o voriconazol é mais eficaz, com maior percentagem de resposta, maior sobrevivência e com menos resistências (Herbrecht *et al.*, 2005; Ricciardi *et al.*, 2009).

O voriconazol já demonstrou sucesso no tratamento de infecções fúngicas invasivas em pacientes imunocomprometidos (Gupta & Tomas, 2003).

Este fármaco, recentemente, provou ser activo contra o fungo oportunista *Blastoschizomyces capitatus* (Sancak *et al.*, 2009).

### ***Farmacologia***

O voriconazol é bem absorvido por via oral, com uma biodisponibilidade superior a 90%. O seu metabolismo é predominantemente hepático e a inibição do citocromo P450 dos mamíferos é reduzida. A sua absorção é máxima quando administrado uma hora antes ou uma hora depois das refeições (Catalán & Montejo, 2006; Gupta & Tomas, 2003; Herbrecht *et al.*, 2005; Sheppard & Lampiris, 2008).

Este fármaco atinge concentrações de LCR 50% equivalentes às plasmáticas. Como o itraconazol, o voriconazol é metabolizado no fígado via citocromo P450, sendo por isso necessário o ajuste da dosagem em casos de insuficiência hepática. É recomendado usar o esquema de terapia normal, devendo-se reduzir para metade as doses de manutenção nos pacientes com doença hepática crónica leve ou moderada.

A formulação oral não necessita um ajuste de dose nos doentes com insuficiência renal, contudo, na formulação endovenosa, devido à presença de ciclodextrina, que se pode acumular nos rins, deve-se ajustar a dose (Catalán & Montejo, 2006).

O voriconazol está disponível em formulações intravenosa e oral, sendo a dose diária recomendada de 400 mg (Herbrecht *et al.*, 2005; Sheppard & Lampiris, 2008).

### ***Efeitos adversos***

Os efeitos tóxicos do voriconazol observados consistem em eritema e um aumento do nível de enzimas hepáticas (Herbrecht *et al.*, 2005; Sheppard & Lampiris, 2008).

O uso de voriconazol provoca em 30% dos seus consumidores distúrbios visuais, como visão enublada e alterações na visão para cores ou luminosidade. Estas alterações,

geralmente, aparecem imediatamente após a administração do voriconazol e desaparecem após 30 minutos (Herbrecht *et al.*, 2005; Sheppard & Lampiris, 2008).

### *Interacções medicamentosas*

À semelhança do fluconazol e do itraconazol, as concentrações plasmáticas do voriconazol diminuem com a administração de rifampicina, rifabutina, ritonavir, carbamazepina, fenitoína e barbitúricos de acção prolongada e aumentam com a administração de cimetidina e omeprazol (Catalán & Montejo, 2006).

Devido às muitas interacções medicamentosas do voriconazol, o seu uso encontra-se limitado no caso dos pacientes polimedicados (Scott & Simpson, 2007).

### *Resistências*

Há registos de casos de resistência ao voriconazol na Holanda. Um indivíduo do sexo masculino, com 13 anos, diagnosticado com leucemia linfóide aguda, que desenvolveu aspergilose pulmonar. O indivíduo foi tratado com voriconazol, mas a infecção passou para o cérebro e procedeu-se a uma biopsia de um isolado proveniente do pulmão. Após cultura determinou-se que era resistente aos azóis (van der Linden *et al.*, 2009).

#### **4. Posaconazol (SCH56592)**

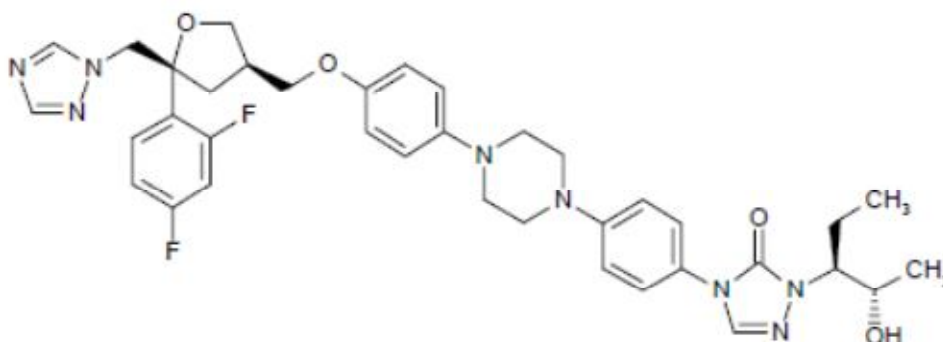


Figura 13 - Estrutura do posaconazol

### *Uso clínico*

O Posaconazol é um novo triazol, com uma potente actividade antifúngica e um largo espectro. É muito activo contra *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus* spp. *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma* spp., *Coccidioides* spp., *Coccidioides immitis* e *Zygomycetes* (Catalán & Montejo, 2006; Espinel-Ingroff, 1998; Herbrecht *et al.*, 2005).

A feohifomicose cerebral causada por *Ramichloridium mackenziei* é universalmente fatal. Todos os casos reportados até à data mostram uma taxa de mortalidade de 100%, apesar dos tratamentos cirúrgicos e antifúngicos. Foi descrito um caso de um paciente com 62 anos que fora submetido a um transplante renal e com abscesso cerebral provocado por este fungo. O abscesso já fora removido por cirurgia e tinha sido tratado com anfotericina B lipossomal, itraconazol e 5-flucitosina. Por último foi-lhe administrado a suspensão oral de posaconazol numa dosagem de 800 mg/dia em várias doses. O doente recuperou e não teve recidivas (Al-Abdely *et al.*, 2005).

Terapêuticamente, o posaconazol quando usado no tratamento de aspergilose invasiva mostrou uma resposta positiva de 46% dos pacientes. Também se têm obtido bons resultados na fusariose e em infecções provocadas por outros fungos filamentosos, como na mucormicose (Herbrecht *et al.*, 2005).

O posaconazol tem uma elevada eficácia na prevenção da aspergilose invasiva em pacientes neutropénicos com leucemia mielóide aguda e com síndrome mielodisplástico e ainda em pacientes com rejeição de implantes (Snerliders *et al.*, 2008).

Este fármaco demonstrou ter uma boa actividade contra vários fungos invasivos, inclusive na candidíase da orofaringe (Gupta & Tomas, 2003).

### *Farmacologia*

Actualmente, apenas existe a formulação oral de posaconazol. A biodisponibilidade por via oral aumenta quando se administra conjuntamente com alimentos. A sua metabolização é hepática e é um inibidor da isoenzima CYP3A4. A sua eliminação dá-se, principalmente, pelas fezes sem ser totalmente metabolizado. A farmacocinética do posaconazol não varia com a idade, género ou raça. Também não há necessidade de

ajustamento da dose em pacientes com insuficiência renal ou hepática (Catalán & Motejo, 2006; Herbrecht *et al.* 2005).

### *Interacções medicamentosas*

As interacções medicamentosas descritas para o posaconazol não têm relevância clínica (Catalán & Montejo, 2006).

### *Resistências*

Há registos de uma diminuição de susceptibilidade em isolados de *Aspergillus fumigatus* ao posaconazol (Vanden Bossche, 1998).

## 5. Ravuconazol (BMS-207147)

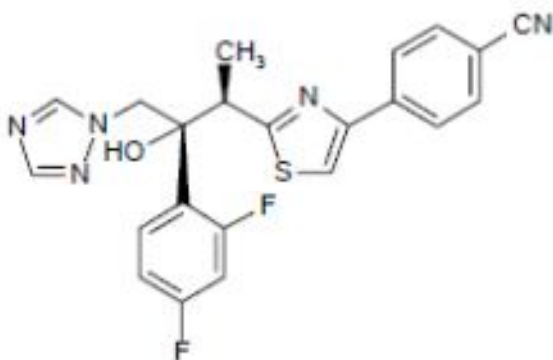


Figura 14 - Estrutura do ravuconazol

### *Uso clínico*

O ravuconazol é um triazol, derivado do fluconazol, com um mecanismo de acção semelhante ao do itraconazol. Possui uma capacidade fungicida superior à do itraconazol contra *C. neoformans*. Inibe muitas espécies de *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus* e *A. terreus*), *Candida* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp. e

*Hyphomycetes* hialino. É também activo contra *Absidia corymbifera*, *Cunninghamella* spp., *Rhizopus* spp. e *Rhizomucor* spp. (Catalán & Montejo, 2006; Pasqualotto & Denning, 2008).

Este fármaco é eficaz no tratamento de candidíases em pacientes imunocomprometidos e em onicomicoses em pessoas saudáveis (Gupta & Tomas, 2003).

### ***Farmacologia***

Está disponível um pro-fármaco endovenoso (E1224) e oral. Tem uma vida média prolongada de 120-140 horas e uma elevada ligação a proteínas plasmáticas (98%.) Não é metabolizado pelo citocromo P450, mas inibe as isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 (Catalán & Montejo, 2006).

Não possui o excipiente ciclodextrina, em vez disso, tem lisina e fosfato e os seus resíduos são bem eliminados, logo não se acumulam nos casos de insuficiência renal (Pasqualotto & Denning, 2008).

### ***Efeitos adversos***

Nos ensaios clínicos realizados revelou-se um fármaco atóxico e seguro. Em alguns casos podem ocorrer dores de cabeça e abdominais. Muito raramente ocorrem tonturas, incontinência urinária, diarreia e anemia (Catalán & Montejo, 2006; Pasqualotto & Denning, 2008).

### ***Interações medicamentosas***

O ravuconazol ainda se encontra em estudo, apenas tendo-se chegado à fase III dos ensaios clínicos, pelo que as interações medicamentosas ainda não foram descritas (Girmenia, 2009).

**Resistências**

Não possui actividade sobre *Fusarium* spp., *Pseudallescheria* spp., *Sporothrix schenckii*, *Scedosporium* e *Zygomycetes*. Os fungos *Paecilomyces* spp., *Penicillium* spp., *Acremonium* spp., *Scopulariopsis* spp. demonstraram alguma resistência ao ravuconazol (Catalán & Montejo, 2006; Pasqualotto & Denning, 2008; Pasqualotto *et al.* 2010).

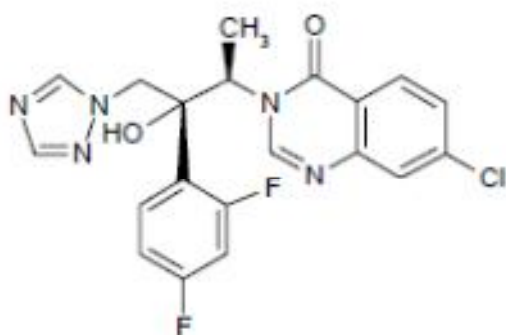
**6. Albaconazol (UR-9825)**

Figura 15 - Estrutura do Albaconazol

**Uso clínico**

O albaconazol tem uma boa actividade *in vitro* quando comparado com outros antimicóticos e tem um largo espectro de acção. É activo contra *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *A. fumigatus*, *Scedosporium prolificans*, *S. apiospermum*, *Paecilomyces*, *Chaetomium*, *Fusarium solani*, *Scytalidium* spp. e *Malassezia* spp. (Catalán & Montejo, 2006).

**Farmacologia**

Este fármaco possui uma boa biodisponibilidade pela via oral. A vida média de eliminação é prolongada (30-70h) e praticamente não é eliminado pela urina. Obtém-se uma concentração sérica de 15% no LCR, o que é um dado importante para o

tratamento de micoses que afectam o Sistema Nervoso Central (Catalán & Montejo, 2006; Pasqualotto & Denning, 2008).

### ***Efeitos adversos***

Com os dados obtidos dos diferentes ensaios clínicos realizados até à data, demonstra ser um fármaco seguro e bem tolerado (Catalán & Montejo, 2006; Pasqualotto & Denning, 2008).

### ***Interacções medicamentosas***

À semelhança do composto anterior, este fármaco ainda não chegou à fase III dos ensaios clínicos, pelo que ainda não foram estudadas as suas interacções medicamentosas (Girmenia, 2009).

### ***Resistências***

Este composto apresenta também resistências cruzadas, como outros compostos azólicos. Existem registos de resistências ao albaconazol por parte de *Fusarium* spp. e *Zygomycetes*. (Pasqualotto *et al.*, 2010).

## Conclusão

As infecções fúngicas e sistémicas têm vindo, progressivamente, a aumentar, assim como a sua patogenicidade. Este aumento não vai parar, pois os fungos ajustam-se às condições adversas e sobrepõem-nas, tornando-se resistentes aos fármacos antifúngicos usados. Outro factor que contribui para o agravamento desta situação é o aumento da população de risco: os imunocomprometidos (Carrillo-Muñoz *et al.*, 2006; Catalán & Montejo, 2006).

A classe dos azóis, aqui estudada, assim como os restantes antifúngicos, tem vindo a crescer exponencialmente. Tentam-se aprofundar os conhecimentos sobre estes fármacos, descobrindo-se o seu mecanismo de acção, actividade, resistência, efeitos adversos, toxicidade, segurança e interacções medicamentosas, de forma a ser possível otimizar a sua utilização. Devido ao seu largo espectro de acção, são fármacos muito usados e, como tal, muito pesquisados (Carrillo-Muñoz *et al.*, 2006).

Os azóis de primeira geração e já alguns de segunda geração apresentam já muitas resistências, toxicidade e alguns efeitos adversos. Assim, novas estratégias terapêuticas têm que se delinear para os antifúngicos disponíveis e novos fármacos têm que ser desenvolvidos (Gupta & Tomas, 2003).

Novos agentes antifúngicos começam a chegar à clínica e ao mercado, onde se incluem o voriconazol, posaconazol, ravuconazol e albaconazol. Estes novos fármacos, depois de testados clinicamente, comprovaram ter um largo espectro de actividade, principalmente contra fungos resistentes aos antigos antifúngicos (Arikan & Rex, 2002; Chen & Sobel, 2005).

O antifúngico do futuro deve ter um amplo espectro de actividade fungicida, ser seguro e não ser tóxico para as células do hospedeiro. Devem por isso ser estudados novos alvos que permitam exterminar o fungo sem provocar dano no Homem (Carrillo-Muñoz *et al.*, 2006).

Mas o destino destes fármacos não pode apenas depender da síntese de novos compostos, é também necessário melhorar o diagnóstico, de forma a que a terapêutica seja iniciada prontamente e a ser escolhido o antifúngico apropriado.

## Bibliografia

Akins, R.A. (2005) An update in antifungal targets and mechanisms of resistance in *Candida albicans*. *Med. Mycol.*, 43(4), 285-318.

Al-Abdely, H.M.; Alkhunaizi, A.M.; Al-Tawfiq, J.A.; Hassounah, M.; Rinaldi, M.G.; Sutton, D.A. (2005) Successful therapy of cerebral phaeohyphomycosis due to *Ramichloridium mackenziei* with the new triazole posaconazole. *Med. Mycol.*, 43(1), 91-95.

Arikan, S.; Rex, J.H. (2002) New agents for the treatment of systemic fungal infections – current status. *Expert Opin. Emerg. Drugs*, 7(1), 3-32.

Borgers, M.; Vanden Bossche, H.; De Brabander, M. (1983) The mechanism of action of the new antimycotic ketoconazole. *Am. J. Med.*, 74(18), 2-8.

Carrillo-Muñoz, A.J.; Giusiano, G.; Ezkurra, P.A.; Qindós, G. (2006) Antifungal agents: Mode of action in yeast cells. *Rev. Esp. Quimioterap.*, 19(2), 130-139.

Catalán, M.; Montejo, J.C. (2006) Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y Farmacocinética. *Rev. Iberoam. Micol.*, 23, 39-49.

Chen, A.; Sobel, J.D. (2005) Emerging azole antifungals. *Expert Opin. Emerg. Drugs*, 10(1), 21-33.

Chrousos, G.P. (2008) Farmacologia Básica e Clínica. Agentes antifúngicos. *McGraw-Hill*. 10, 585-586.

Corelli, R.L. (2008) Farmacologia Básica e Clínica. Agentes antifúngicos. *McGraw-Hill*. 10, 947-955.

Croxtall, J.D.; Plosker, G.L. (2009) Sertaconazole: a review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynaecology. *Drugs*, 69(3), 339-359.

Demchok, J.P.; Meletiadis, J.; Roilides, E.; Walsh, T.J. (2009) Comparative pharmacodynamic interaction analysis of triple combination of caspofungin and voriconazole or ravuconazole with subinhibitory concentrations of amphotericin B against *Aspergillus* spp. *Mycoses*.

Espinel-Ingroff, A. (1998) Comparison of In Vitro Activities of the New Triazole SCH56592 and the Echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against Opportunistic Filamentous and Dimorphic Fungi and Yeasts. *J. Clin. Microbiol.*, 36(10), 2950-2956.

Ferreira, M.E.; Colombo, A.L.; Paulsen, I.; Ren, Q.; Wortman, J.; Huang, J.; Goldman, M.H.; Goldman, G.H. (2005) The ergosterol biosynthesis pathway, transporter genes, and azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Med. Mycol.*, 43, 313-319.

Franzot, S.P.; Hamdan, J.S. (1995) Effects of three azole derivates on the lipids of different strains of *Cryptococcus neoformans*. *Mycoses*, 38(5-6), 183-189.

Girmenia, C. (2009) New generation azole antifungals in clinical investigation. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 18(9), 1279-1295.

Gore, R.B. (2010) The utility of antifungal agents for asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 16(1), 36-41.

Gupta, A.K.; Tomas, E. (2003) New antifungal agents. *Dermatol. Clin.*, 21(3), 565-576.

Herbrecht, R.; Nivoix, Y.; Fohrer, C.; Natarajan-Amé, S.; Letscher-Bru, V. (2005) Management of systemic fungal infections: alternatives to itraconazole. *J. Antimicrob. Chemother.*, 56, i39-i48.

Howard, S.J.; Cerar, D.; Anderson, M.J.; Albarrag, A.; Fisher, M.C.; Pasqualotto, A.C.; Laverdiere, M.; Arendrup, M.C.; Perlin, D.S.; Denning, D.W. (2009) Frequency and Evolution of Azole Resistance in *Aspergillus Fumigatus* Associated with Treatment Failure. *Emerg. Infect. Diseas.*, 15(7), 1068-1076.

Huijgens, P.C.; Simoons-Smith, A.M.; van Loenen, A.C.; Prooy, E.; van Tinteren, H., Ossenkopelle, G.J.; Jonkhoff, A.R. (1999) Fluconazole versus itraconazole for the prevention of fungal infections in haemato-oncology. *J. Clin. Pathol.* 52, 376-380.

INFARMED (2010) Pontuário Terapêutico. *INFARMED*.

Takeya, H.; Miyazaki, T.; Miyazaki, Y.; Kohno, S. (2003) Azole resistance in *Candida* spp. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi.* 44(2), 87-92.

- Khozeimeh, F.; Shahtalebi, M.A.; Noori, M.; Savabi, O. (2010) Comparative evaluation of ketoconazole tablet and topical ketoconazol 2% in orabase in treatment of *Candida*-infected denture stomatitis. *J. Contemp. Dent. Pract.*, 11(2), 17-24.
- Kivistö, K.T.; Kantola, T.; Neuvonen, P.J. (1998) Different effects of itraconazole on the pharmacokinetics of fluvastatin and lovastatin. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 46, 49-53.
- Lackner, T.E.; Clissold, S.P. (1989) Bifonazole. A review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial mycoses. *Drugs*, 38(2), 204-225.
- Maccallum, D.M.; Coste, A.; Ischer, F.; Jacobsen, M.D.; Odds, F.C.; Sanglard, D. (2010) Genetic dissection of azole resistant mechanisms in *Candida albicans* and their validation in a mouse model of disseminated infection. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 54(4), 1476-1483.
- Medda, F.; Puligheddu, P.; Parodo, G.; Marcello, C.; Aste, N.; Pascalis, P.; Pia, G.; Lecca, U. (1987) Short term treatment with ketoconazole: effects on gonadal and adrenal steroidogenesis in women. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 14(4-3), 161-166.
- Moncet, D.; Morando, D.J.; Pitoia, F.; Katz, S.B.; Rossi, M.A.; Bruno, O.D. (2007) Ketoconazole therapy: an efficacious alternative to achieve eucortisolism in patients with Cushing's syndrome. *Medicina*, 67(1), 26-31.
- Morita, T.; Nozawa, Y. (1985) Effects of antifungal agents on ergosterol biosynthesis in *Candida albicans* and *Trichophyton mentagrophytes*: differential inhibitory sites of naphthiomate and miconazole. *J. Invest. Dermatol.*, 85(5), 434-437.
- Nicolau, D.P.; Crowe, H.M.; Nightingale, C.H.; Quintiliani, R. (1995) Rifampin-fluconazole interaction in critically ill patients. *Ann. Pharmacother.*, 29(10), 994-996.
- Odds, F.C. (1993) Itraconazole – a new oral antifungal agent with a very broad spectrum of activity in superficial and systemic mycoses. *J. Dermatol. Sci.*, 5(2), 65-72.
- Ostrosky-Zeichner, L.; Marr, K.A.; Rex, J.H.; Cohen, S.H. (2003) Amphotericin B: Time for a New "Gold Standard". *Clin. Infect. Dis.*, 37(3), 415-425.
- Pasqualotto, A.C.; Denning, D.W. (2008) New and emerging treatments for fungal infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 61, 19-30.

Pasqualotto, A.C.; Thiele, K.O.; Goldani, L.Z. (2010) Novel triazole antifungal drugs: focus on isavuconazole, ravuconazole and albaconazole. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 11(2), 165-74.

Quiao, J.; Wei, L.; Ruoyu, L. (2008) Antifungal Resistance Mechanisms of *Aspergillus*. *Jpn. J. Med. Mycol.*, (49), 157-163.

Ricciardi, A.M.; Ricciardi, R.; Danzi, M.; Mungiguerra, M.; Pisano, L.; Marino, A. (2009) Attività in vitro del voriconazolo e di altri agenti antimicotici nei confronti di 138 isolati clinici di *Candida* spp. *Inf. Med.*, 1, 24-27.

Sancak, B.; Alp, S.; Hasçelik, G.; Arıkan, S. (2009) Investigation of in vitro activities of fluconazole, itraconazole and voriconazole against clinical isolates of *Blastoschizomyces capitatus* (*Geotrichum capitatum*) by two different methods. *Mikrobiyol. Bul.*, 43(2), 269-276.

Sanglard, D.; Kuchler, K.; Ischer, F.; Pagani, J.L.; Monod, M.; Bille, J. (1995) Mechanisms of Resistance to Azole Antifungal Agents in *Candida albicans* Isolates from AIDS Patients Involve Specific Multidrug Transporters. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 39(11), 2378-2386.

Scott, L.J.; Simpson, D. (2007) Voriconazole: a review of its use in the management of invasive fungal infections. *Drugs*, 67(2), 269-298.

Sheppard, D.; Lampiris, H.W. (2008) Farmacologia Básica e Clínica. Agentes antifúngicos. *McGraw-Hill*. 10, 707-714.

Snelders, E.; van der Lee, H.A.L.; Kuijpers, J.; Rijs, A.J.M.M.; Varga, J.; Samson, R.A.; Mellado, E.; Donders, A.R.T.; Melchers, W.J.G.; Verweij, P.E. (2008) Emergence of Azole Resistance in *Aspergillus Fumigatus* and Spread of a Single Resistance Mechanism. *PLoS Med.*, 11(5), 1629-1634.

Song, Z.; Nes, W.D. (2007) Sterol biosynthesis inhibitors: potential for transition state analogs and mechanism-based inactivators targeted at sterol methyltransferase. *Lipids.*, 42(1), 15-33.

Sonino, N.; Scaroni, C.; Biason, A.; Boscaro, M.; Mantero, F. (1990) Low-dose ketoconazole treatment in hirsute women. *J. Endocrinol. Invest.*, 13(1), 35-40.

Tavitian A.; Raufman J.P.; Rosenthal, L.E.; Weber, J.; Webber C.A., Dincsoy, H.P. Ketoconazole-resistant *Candida* esophagitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology*, 90(2), 443,445.

Teanpaisan, R.; Niyombandith, M.; Pripatnanant, P.; Sattayasanskul, W. (2008) Biotypes, genotypes and ketoconazole susceptibility of *Candida albicans* isolates from a group of Thai AIDS patients. *New Microbiol.*, 31(3), 409-416.

Tucker, R.M.; Denning, D.W.; Hanson, L.H.; Rinaldi, M.G.; Graybill, J.R.; Sharkey, P.K.; Pappagianis, D.; Stevens, D.A. (1992) Interaction of azoles with rifampin, phenytoin, and carbamazepine: in vitro and clinical observation. *Clin. Infect. Dis.*, 14(1): 165-174.

Vanden Bossche, H.; Dromer, F.; Improvisi, I.; Lozano-Chiu, M.; Rex, J.H.; Sanglard, D. (1998) Antifungal drug resistance in pathogenic fungi. *Med. Mycol.*, 36, 119-128.

Vanden Bossche H.; Marichal, P.; Gorens, J.; Coene, M.C.; Willemsens, G.; Bellens, D.; Roels, I.; Moereels, H.; Janssen, P.A. (1989) Biochemical approaches to selective antifungal activity. Focus on azole antifungals. *Mycoses.*, 32, 35-52.

van der Linden, J.W.; Warris, A.; van der Meer, J.W., Bresters, D.; Melchers, W.J., Verweij, P.E. (2009) Azole-resistant invasive aspergillosis. *Med. Tijdschr. Geneeskd.*, 153.

Van Tyle, J.H. (1984) Ketoconazole. Mechanism of action, spectrum of activity, pharmacokinetics, drug interactions, adverse reactions and therapeutic use. *Pharmacotherapy*, 4(6), 343-373.

Venkatakrishnan, K.; von Moltke, L.L.; Greenblatt, D.J. (2000) Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. *Clin. Pharmacokinet.*, 38(2), 111-180.

Zehnder, J.L. (2008) Farmacologia Básica e Clínica. Agentes antifúngicos. *McGraw-Hill*. 10, 487-502.