

EFICÁCIA DA CASPOFUNGINA EM FUNGOS FILAMENTOSOS

Claudia Lautert^{1*}
Francieli Pantella Kunz de Jesus²
Régis Adriel Zanette³
Janio Morais Santurio⁴
Sydney Hartz Alves⁵

RESUMO

Infecções fúngicas invasivas são as principais causas de morbidade e mortalidade, especialmente em pacientes imunocomprometidos. Leveduras e fungos filamentosos encontram-se entre as variadas etiologias dessas infecções. Dentre os fungos filamentosos, *Aspergillus* spp. é o mais frequentemente isolado. Caspofungina é o primeiro membro de uma nova classe de antifúngicos, as equinocandinas, que demonstram potente eficácia contra certas espécies de fungos filamentosos como *Aspergillus* spp, sendo geralmente bem tolerada e segura, devido às suas limitadas interações farmacológicas e, conseqüentemente, incomuns efeitos adversos. Esta revisão objetiva a elucidação do papel da caspofungina contra fungos filamentosos patogênicos, pelo entendimento de suas propriedades e mecanismos de ação, bem como eventos de resistência.

Palavras-chave: Caspofungina, fungos filamentosos, *Aspergillus* spp., infecções fúngicas invasivas, antifúngicos.

EFFICACY OF CASPOFUNGIN IN FILAMENTOUS FUNGI

ABSTRACT

Invasive fungal infections are the major cause of morbidity and mortality, especially in immunocompromised patients. Yeasts and filamentous fungi are among the most diverse etiologies of these infections. Among the filamentous fungi, *Aspergillus* spp. is the most frequently isolated. Caspofungin is the first member of a new class of antifungals, the echinocandins, which demonstrates potent efficacy against some species of filamentous fungi such as *Aspergillus* spp., and it is well tolerated and safe due to its limited pharmacological interactions and, consequently, uncommon adverse effects. This review aims at explaining the role of caspofungin against pathogenic filamentous fungi, through the comprehension of its properties and mechanisms of action, as well as resistance events.

Key words: Caspofungin, filamentous fungi, *Aspergillus* spp., invasive fungal infections, antifungals.

¹ Aluno de pós-graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Endereço para contato: Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Laboratório de Pesquisas Micológicas (LAPEMI), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Avenida Roraima, 1000, Cidade Universitária, Bairro Camobi, Santa Maria-RS, 97105-900, Fone/fax: (55)3220-8906. *Autor correspondente: claudialautert@yahoo.com.br

² Aluno de pós-graduação do curso de Farmacologia da UFSM, Departamento de Microbiologia e Parasitologia, LAPEMI. E-mail: franciellikunz@hotmail.com

³ Aluno de pós-graduação do curso de Farmacologia da UFSM, Departamento de Microbiologia e Parasitologia, LAPEMI. E-mail: regnitro@yahoo.com.br

⁴ Prof^o. Dr. Associado da UFSM, Departamento de Microbiologia e Parasitologia, LAPEMI. E-mail: santurio@smail.ufsm.br

⁵ Prof^o. Dr. Adjunto da UFSM, Departamento de Microbiologia e Parasitologia, LAPEMI. E-mail: hartzsa@smail.ufsm.br

EFICIENCIA DE LA CASPOFUNGINA EN HONGOS FILAMENTOSOS

RESUMEN

Infecciones invasivas por hongos son las principales causas de morbilidad y mortalidad, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Levaduras y hongos filamentosos encuentranse entre las más variadas etiologías de estas infecciones. Entre los hongos filamentosos, *Aspergillus* spp es el más frecuentemente aislado. Caspofungina es el primer miembro de una nueva clase de antifúngicos, las equinocandinas, que demuestran potente eficiencia contra ciertas especies de hongos filamentosos como *Aspergillus* spp., siendo generalmente bien tolerada y segura, debido a sus limitadas interacciones farmacológicas y, consecuentemente, inusuales efectos adversos. Esta revisión tiene como objetivo descubrir el papel de la caspofungina contra hongos filamentosos patógenos, a través de la comprensión de sus propiedades y mecanismos de acción, y a su vez, descubrir eventos de resistencia.

Palabras-clave: Caspofungina, hongos filamentosos, *Aspergillus* spp., infecciones invasivas por hongos, antifúngicos.

INTRODUÇÃO

A mortalidade de pacientes com infecções fúngicas é alta, especialmente em infecções por *Aspergillus* spp. Infelizmente, o uso de agentes antifúngicos tradicionais não leva à substancial redução da mortalidade. Além disso, agentes como anfotericina B deoxicolato têm considerável toxicidade. Então, fórmulas alternativas como agentes antifúngicos polienos (anfotericina B complexo lipídico e lipossomal), novos azólicos (voriconazole e posaconazole), assim como novas classes de antifúngicos (as equinocandinas), têm sido estudadas (1).

As equinocandinas, descobertas nos anos 70 a partir de *Aspergillus nidulans* e *A. rugulosus* (2), são lipopeptídeos semi-sintéticos com estrutura química de hexapeptídeos cíclicos ligados a uma cadeia lateral de ácido graxo (3).

Atualmente há três equinocandinas disponíveis: anidulafungina, caspofungina e micafungina. Como elas demonstram toxicidade seletiva e interações farmacológicas mínimas, são uma atrativa opção para o tratamento de infecções fúngicas invasivas. Além disso, resistência parece ser um evento raro (4).

Caspofungina (Figura 1), anteriormente conhecida como MK-0991 e L-743,872, é a primeira equinocandina antifúngica licenciada globalmente. É um semi-sintético derivado de pneumocandina B₀, isolada do fungo *Glarea lozoyensis* (nome de um rio próximo a Madri, Espanha, local onde o fungo foi primeiramente descoberto) (5).

Caspofungina inibe a síntese de β -(1,3)-D-glucana, um constituinte integral das paredes celulares fúngicas, e tem um mecanismo de ação distinto de outros antifúngicos, incluindo polienos, azólicos e 5-Fluorocitosina (5-FC). Um decréscimo no conteúdo de glucana da parede celular fúngica ascende a choque osmótico, vacuolização, lise e morte celular. Acredita-se que a inibição da síntese de glucanas ocorre via inibição específica e não competitiva de β -(1,3)-D-glucana sintase, um complexo de enzimas formadoras de polímeros glucanas na parede celular fúngica. Já que esta enzima não é encontrada em tecidos de mamíferos, representa um atrativo alvo para inibição farmacológica (6).

Por ser geralmente bem tolerada e possuir, aparentemente, limitadas interações com outras drogas, a caspofungina é um importante agente no tratamento de infecções fúngicas

Lautert C. et al. Eficácia da cefalosporina em fungos filamentosos - Revisão de literatura. Revisão de Literatura. Vet. e Zootec. 2011 jun.; 18(2): 175-186.

invasivas de pacientes em situação crítica. Sua farmacocinética e concentrações plasmáticas têm sido estudadas em indivíduos saudáveis, e os resultados obtidos demonstram que tanto o peso corporal como o sexo influenciam as concentrações plasmáticas da droga. Além disso, em pacientes com disfunção hepática, os parâmetros farmacocinéticos da caspofungina são frequentemente alterados. Recomenda-se que as doses sejam reduzidas para pacientes que sofrem de disfunção hepática (7).

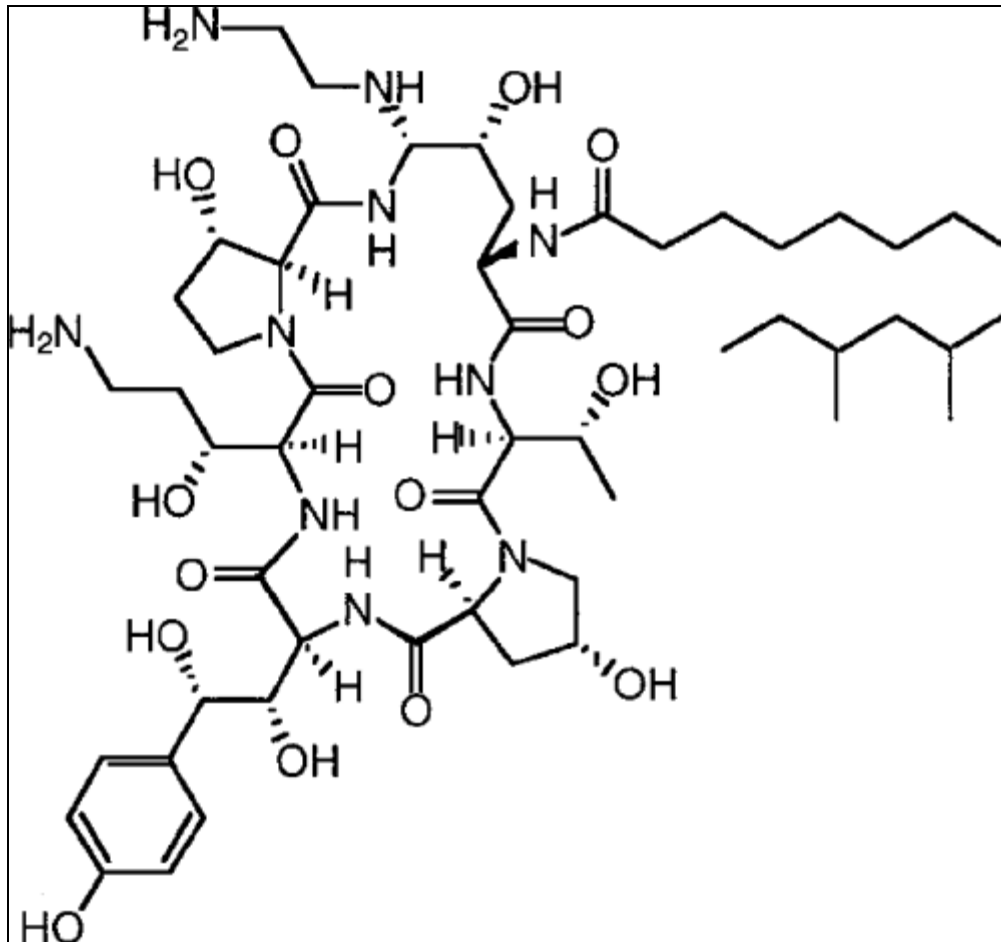


Figura 1. A estrutura química de caspofungina.

Fonte: MASCHMEYER & GALASMACHER, 2005.

Caspofungina foi aprovada em março de 2004 pela FDA (Food and Drug Administration- Administração Federal de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos da América), para o tratamento de candidíase invasiva, assim como, para aspergilose invasiva e refratária a antifúngicos convencionais. Caspofungina também foi aprovada para o tratamento empírico de supostas infecções fúngicas em pacientes com neutropenia febril. Para as situações citadas acima, a dose recomendada é 70mg por via intravenosa (IV) no dia 1, seguido por uma dose de manutenção de 50mg/IV. Doses de manutenção em pacientes neutropênicos e febris com supostas infecções fúngicas podem ser aumentadas até 70mg/kg/IV diariamente. A duração do tratamento é determinada pelo estado e resposta clínica do paciente. Em pacientes com culturas positivas, o tratamento deve ser continuado por mais 14 dias após o último resultado de cultura positiva (8).

O objetivo deste trabalho é a realização de uma breve revisão a respeito dos principais mecanismos de ação da caspofungina, bem como, a farmacocinética, farmacodinâmica, interações farmacológicas, e conseqüentemente, maior elucidação a respeito de sua atuação

em fungos filamentosos patogênicos responsáveis por elevadas taxas de morbidade e mortalidade em indivíduos saudáveis e imunocomprometidos.

Espectro e prolongamento da atividade antifúngica

Caspofungina demonstra atividade antifúngica *in vitro* contra *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. versicolor*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e outras espécies de *Candida*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatidis* (9), bem como, os gêneros *Curvularia* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Trichoderma* spp., e *Scedosporium* spp. (10). Sua atividade antifúngica *in vitro* é semelhante aos dados obtidos *in vivo* em modelos animais. Além disso, também mostra alguma eficácia contra infecções por *Pneumocystis jiroveci* em modelos animais (6). Embora alguns estudos comprovem susceptibilidade, *in vitro*, do fungo dimórfico *H. capsulatum* à caspofungina, WHEAT et al. observou o contrário (11).

Coccidioides immitis, fungo patogênico do trato respiratório humano, produz doença disseminada quando inoculado em camundongos, e a infecção pode ser efetivamente tratada com caspofungina, a qual reduz as unidades formadoras de colônia (UFC) em uma variedade de órgãos alvos. Resultados de estudos *in vivo* com outros fungos filamentosos patogênicos, como *Rhizopus oryzae*, *Scedosporium prolificans* e *Fusarium solani*, foram relatados e os dados sugerem que o espectro antifúngico de caspofungina é mais amplo do que os atribuídos por teste de susceptibilidade *in vitro* (12).

O mecanismo mediado pelas equinocandinas, atualmente aceito, é via inibição do complexo enzimático β -(1,3)-glucana sintase, um componente da parede celular fúngica, pela ligação de subunidades catalíticas de β -(1,3)-glucana, Fsk1p e Fsk2p, os quais estão presentes na membrana plasmática. Rho1p, que se liga a guanosina trifosfato (GTP), é o componente citoplasmático do complexo enzimático β -(1,3)-glucana sintase, e é crítico para regulação da polimerização de uridina difosfato-glucose, mediada por Fsk1p/Fsk2p, em β -(1,3)-glucana. A inibição da síntese de β -(1,3)-glucana leva ao enfraquecimento da parede celular, comprometendo a estabilidade osmótica celular. A resultante falta de permeabilidade seletiva a macromoléculas exógenas pode causar graves injúrias celulares e morte (13-15).

Um mecanismo pelo qual a atividade antifúngica de equinocandinas é prolongada pode ser o rompimento do citoesqueleto fúngico. Rho1p, uma GTPase, desenvolve uma importante função na regulação da síntese de actina e, conseqüentemente, na estabilidade do citoesqueleto fúngico. Rho1p afeta a actina eucariótica via rotas variadas. Suas proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK), tais como Mpk1p e Pkc1p, controlam a síntese de actina e rearranjo citoesquelético ou morfogênese de actina. Embora, fatores de estresse intracelular ou ambiental, como excessivo calor e hiperosmolaridade, possam influenciar sinalização de MAPK por rotas independentes da clássica Rho1p. As equinocandinas podem modificar indiretamente a sinalização entre Rho1p e proteínas quinases envolvidas na manutenção do esqueleto fúngico. O rompimento da rota Rho1p-MAPK pode promover sutis anormalidades no citoesqueleto fúngico, levando à fadiga celular e/ou atraso na recuperação induzida pelo dano da parede celular provocada pelo agente antifúngico, mesmo que as concentrações da droga diminuam a níveis subletais. Rho1p também regula reorganização da actina via rota Bni1p, a qual é importante durante multiplicação dos micro-organismos fúngicos, o rompimento desta rota pode interromper crescimento e multiplicação fúngica. Rho1p também tem impacto sobre canais de transporte vesicular intracelular via Sec3p. Assim, o bloqueio do transporte vesicular intracelular é importante no tratamento de doenças fúngicas, já que as equinocandinas podem interferir na secreção e liberação de proteínas nocivas ou outros peptídeos fúngicos responsáveis pela instalação da doença (13-15).

Outro mecanismo de atividade antifúngica prolongada das equinocandinas pode ser estimulação do sistema imune pela reorganização da parede celular fúngica e exposição de β -glucana. β -glucana é o principal padrão molecular associado à patógeno (PAMP) reconhecido por uma variedade de receptores de reconhecimento padrão (PRR), tais como, receptores scavenger, CR3 (receptor de superfície celular imunológico), lactosilceramida, receptor toll-like 2 (TLR2), TLR4 e dectina-1. Interações PAMP-PRR levam à transcrição dos genes responsáveis por respostas antimicrobianas, como a síntese de peptídeos antimicrobianos, reação oxidativa, e liberação de citocinas pró-inflamatórias e quimocinas quimiotáticas e pró-inflamatórias. PRRs são expressos principalmente na superfície celular de células do sistema imune inato, tais como, monócitos, macrófagos e neutrófilos; ativação desses receptores por PAMP fúngico de carboidrato (β -glucana) aumenta a fagocitose e a eliminação fúngica (13-15).

Na parede celular da maioria dos fungos filamentosos patogênicos, β -glucana é mascarada por uma cobertura exterior de manoproteínas imunologicamente menos ativas, assim como em espécies de *Candida*, manoproteínas via Myd88 (molécula intracelular adaptadora de TLR) e TLR4 em cooperação com β -glucana induzem a ativação de macrófagos e outras células efetoras do sistema imune. A exposição da camada mais profunda de β -glucana, induzida pelas equinocandinas, ativa citocinas pró-inflamatórias mediadas por PRR (dectina-1 e TLR2) de células mononucleares, e a eliminação fúngica pode ocorrer mesmo após a concentração de equinocandina decrescer a níveis abaixo do necessário para inibição de β -(1,3)-glucana sintase (13-15).

Propriedades: farmacodinâmica, farmacocinética e interações farmacológicas

Caspofungina tem potente atividade e amplo espectro contra espécies de *Candida* e *Aspergillus in vitro*, sua eficácia *in vivo* contra estes micro-organismos foi demonstrada em vários modelos animais. *In vitro*, a caspofungina exerce concentração-dependente, atividade fungicida e prolongados efeitos pós-antifúngicos contra maioria das espécies de *Candida* e danos por concentração-dependente em espécies de *Aspergillus*, assim como, lise celular no ápice da hifa. *In vivo*, a razão da área sob a curva de concentração plasmática pela concentração inibitória mínima (AUC/MIC) e pico de concentração do plasma pela concentração inibitória mínima ($C_{(max)}/MIC$) foram os maiores preditivos de eficácia antifúngica em modelos experimentais de candidíase disseminada e aspergilose pulmonar, respectivamente. Quando testado como único agente, *in vivo*, caspofungina tem atividade variável contra fungos endêmicos e dematiáceos (*Cladosporium sp.*), e é inativo contra a maioria dos hialohifomicetos (exceto *Aspergillus spp.*), zigomicetos, *Cryptococcus neoformans* e *Trichosporon asahii*. Resistência primária em espécies fúngicas susceptíveis ao fármaco é rara, e o potencial para ocorrência de resistência secundária durante o tratamento parece ser baixo (14).

Caspofungina tem baixa biodisponibilidade oral, sendo administrado somente por via intravenosa. Em adultos, o composto tem meia-vida de 10-15h, o que permite única dosagem diariamente. Caspofungina tem alto grau de ligação a proteínas (>95%) e se distribui em todos os sítios dos órgãos principais, incluindo o cérebro. Entretanto, concentrações em líquido não afetado são baixas. Acredita-se que caspofungina seja degradada espontaneamente nos tecidos e no sangue em uma estrutura anelar aberta inativa, e seja metabolizada pelo fígado via hidrólise peptídica e N-acetilação, sendo excretada lentamente na urina e fezes (75% da dose dentro de 28 dias). Somente frações pequenas (<2%) da dose são excretadas na urina de forma inalterada (16).

Ao contrário dos azólicos, caspofungina não interage com o sistema citocromo P450, em consequência disso, há menos interações entre esses agentes antifúngicos. Por muitos

anos, a administração combinada de caspofungina e ciclosporina A foi contra-indicada. Entretanto, vários estudos recentes indicaram que há baixo risco de hepatotoxicidade relevante clinicamente quando estes agentes são administrados concomitantemente (17-19).

Caspofungina pode reduzir a AUC de tacrolimus, uma droga imunossupressora, em aproximadamente 20% (mecanismo desconhecido atualmente), mas não tem efeito sobre os níveis de ciclosporina. Contudo, ciclosporina aumenta a AUC de caspofungina em aproximadamente 35%. Devido às elevações transitórias de transaminases hepáticas, constatadas em estudos com voluntários saudáveis, após dose única, riscos e benefícios do uso concomitante de caspofungina e ciclosporina devem ser cuidadosamente analisados (9). Entretanto, em alguns estudos que avaliaram pacientes severamente comprometidos, não foram constatados efeitos colaterais relevantes quando caspofungina e ciclosporina foram administradas concomitantemente (20, 21).

Co-administração de indutores de liberação da droga e/ou mistura de indutores/inibidores, tais como, efavirenz, nevirapina, fenitoína, rifampicina, dexametasona e carbamazepina com caspofungina pode reduzir as concentrações de caspofungina e necessitar o aumento nas dosagens do respectivo agente. Nenhuma interação farmacocinética entre caspofungina e itraconazole, anfotericina B deoxicolato, nelfinavir e micofenolato mofetil foi observada em voluntários saudáveis (16).

O perfil de segurança de caspofungina é superior à anfotericina B lipossomal em pacientes com neutropenia febril persistente (22). Experimentos clínicos demonstraram que a combinação de voriconazole (4mg/kg/IV a cada 12h, após uma dose inicial de 6mg/kg/IV a cada 12h no primeiro dia) e caspofungina (50mg/IV diariamente após administração em dose única de 70mg/IV no primeiro dia) pode ser preferível em relação à anfotericina B (5 a 7,4mg/kg/IV diariamente), como tratamento para pacientes transplantados com aspergilose invasiva ou falha renal (8).

Caracterização da susceptibilidade: apresentação morfológica e técnicas de mensuração empregadas

O efeito geral de testes de susceptibilidade a antifúngicos sobre fungos filamentosos, *in vitro*, é mais sutil e difícil de caracterizar (23). Com *A. fumigatus* e outros *Aspergillus* spp., esporos crescidos em meio de cultura líquido, na presença de equinocandinas, produzem hifas cujo tamanho e forma são drasticamente diferentes daquelas provenientes de culturas não tratadas. Há uma diminuição inicial da massa celular, a qual não é mantida após incubação prolongada. Outros fungos filamentosos exibem uma resposta similar às equinocandinas, como por exemplo, *Alternaria* spp. e *Scedosporium apiospermum* são susceptíveis à caspofungina em cultura líquida. Ao contrário, o crescimento *in vitro* de *Rhizopus oryzae* e outros zigomicetos não parece afetado pela caspofungina. Alguns dermatófitos (*Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis*) têm sido testados, em relação à caspofungina, e suas respostas são semelhantes as do *Aspergillus* spp. (12).

O crescimento de *A. fumigatus* e outros fungos filamentosos é significativamente inibido por equinocandinas. Sob microscopia, as hifas apresentam morfologia aberrante, com tubos germinativos aumentados, altamente ramificados e evidência de lise. O extenso micélio observado em culturas sem a adição da droga é substituído por pequenos pontos agrupados, aderidos no fundo dos poços das placas de microtitulação. A potência entre as equinocandinas pode ser classificada baseada na concentração mínima que causou esta alteração morfológica, e o termo “concentração efetiva mínima” ou MEC foi proposto para definir o valor-limite desta alteração (12).

Colorações que mensurem o metabolismo ou viabilidade celular são ferramentas valiosas para definir atividade das equinocandinas contra *A. fumigatus*. Alguns estudos

utilizam o substrato fluorescente diacetato de carboxifluoresceína (CFDA) e *bis*-(1,3-dibutilácido barbitúrico) trimetina oxonol (DiBAC), os quais pigmentam as células vivas e mortas, respectivamente, para posterior caracterização da atividade fúngica de caspofungina (12).

Ensaio à base de ágar para determinação de susceptibilidade dos fungos filamentosos a essa nova classe antifúngica também já foram descritos. Inibição do crescimento radial é outra técnica convincente para demonstrar atividade antifúngica, pela inoculação de esporos em placa de ágar contendo composto da droga, mensuração da taxa de crescimento fúngico e comparação com o que foi observado em placas livres do antifúngico. Alguns fungos filamentosos que são considerados relativamente insensíveis a alguma equinocandina, baseado em resultados de microdiluição em caldo de carne, podem parecer susceptíveis quando avaliados em ensaio de crescimento radial (12).

Mensuração direta de completa inibição celular da síntese de 1,3- β -D glucana também já foi desenvolvida a partir do fluorocromo azul de anilina. Resultados a partir de fixação com azul de anilina sugerem que a caspofungina promove redução da síntese de 1,3- β -D glucana. Provavelmente, a maioria dos fungos, pode fazer uma parede celular funcional *in vitro* mesmo quando os níveis de 1,3- β -D glucana estão reduzidos. Apesar da pobre susceptibilidade *in vitro*, caspofungina prolongou a sobrevivência e reduziu a carga fúngica renal em camundongos diabéticos infectados com *Rhizopus oryzae* (12).

Sais de tetrazolium 3-(4,5-dimetil-2-tiazil)-2,5-difenil-2H-tetrazolium bromide (MTT) e 2,3-bis(2-metóxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazolium-5-carboxanilide (XTT), os quais são reduzidos a derivados de formazana corados pelo processo redox de células viáveis, provaram ser úteis para avaliação de atividade antifúngica *in vitro*. Ensaio mais sensíveis de carga fúngica teciduais que mensuram o DNA fúngico (PCR quantitativo em tempo real) ou componentes da parede celular (quitina) foram desenvolvidos para estudos *in vivo*. Ensaio por PCR quantitativo em tempo real (real-time qPCR) também detectam aumento na carga fúngica em animais com aspergilose, e que não foram detectados pela tradicional contagem de unidades formadoras de colônia (UFC) em meio de cultura sólido. Deste modo, real-time qPCR seria ideal para quantificação de diferenças dose-depedente da atividade antifúngica durante aspergilose invasiva (24).

Uso da caspofungina no tratamento da aspergilose invasiva

Aspergillus spp. são fungos oportunistas ubíquos que causam severas infecções disseminadas em pacientes imunocomprometidos. A taxa de fatalidade total para aspergilose invasiva (AI) calculada a partir de uma série de casos publicados recentemente é 58%, com taxas de 86,7% para receptores de transplante de medula óssea e 88,1% para pacientes com doença disseminada ou do sistema nervoso central (25).

Caspofungina é, em geral, bem tolerada em indivíduos saudáveis e em pacientes com um amplo espectro de doenças e medicações concomitantes. Em um estudo a respeito de AI, eventos clínicos e laboratoriais adversos relacionados à droga ocorreram em 12% e 13,6% de pacientes que recebiam caspofungina, respectivamente. Os mais frequentes efeitos adversos associados à caspofungina incluíram fadiga, febre, eritema, náusea, vômito e complicações em infusão venosa (a qual ocorreu em 2,2% dos pacientes). Um paciente desenvolveu hipercalcemia, enquanto que dois pacientes desistiram do tratamento com caspofungina devido aos efeitos colaterais (26).

Em cinco estudos, 92 pacientes com AI foram tratados com caspofungina como primeira linha terapêutica, resultando em 62 respostas favoráveis (67%). Compatíveis com outros dados, resultados têm sido melhores para pacientes sem malignidades hematológicas ou neutropenia. Neutropenia no início da infecção foi documentada em 25 pacientes, e em 13

pacientes este estado continuou até o final da terapia antifúngica. Este decréscimo de imunidade celular está claramente associado com resultado menos favorável, neste subgrupo somente 7 de 25 obtiveram respostas favoráveis à terapia (27).

Em outro estudo, Viscoli et al. (28), avaliaram 61 pacientes com aspergilose invasiva, dentre eles 65% com leucemia aguda e 85% com neutropenia severa. Respostas favoráveis foram obtidas em 20 pacientes (33%), estabilização da doença em 09 (15%) e agravamento em 31 (51%), apenas em um paciente não foi possível realizar avaliação. Apesar dos resultados negativos constatados no respectivo estudo, demonstrou-se que mesmo em pacientes severamente afetados, a monoterapia com caspofungina pode ter sucesso. Além disso, não houve efeitos colaterais adversos após a terapia, caracterizando a segurança da droga (27).

Uma revisão, na qual 47 pacientes com AI não responderam ao tratamento inicial com anfotericina B, demonstrou uma melhora nos resultados clínicos quando os pacientes foram tratados com a combinação de voriconazole e caspofungina, em relação à monoterapia com voriconazole. Resultados semelhantes foram encontrados em uma avaliação retrospectiva de 30 pacientes tratados com uma combinação de caspofungina e anfotericina B, por período médio de 24 dias. Todos os pacientes tinham infecções fúngicas que não respondiam à terapia com anfotericina B. Dentre os pacientes tratados com a combinação terapêutica, 60% tiveram respostas favoráveis, com 75% de pacientes com leucemia (15 de 20) tratados por pneumonia fúngica respondendo favoravelmente, com uma resposta antifúngica independente do tratamento de leucemia subjacente (25).

Prognóstico para AI é claramente desfavorável se houve falha no tratamento inicial. Quando o tratamento inicial precisa ser interrompido devido à intolerância ou efeitos colaterais, a taxa de sucesso para a terapia seguinte é reduzida drasticamente. Mas, especialmente em casos refratários a determinados compostos antifúngicos, o resultado de terapias adicionais é significativamente dificultado. E torna-se cada vez mais difícil a partir do maior número e duração de tratamentos prévios (27).

Mecanismos de resistência

Acredita-se que o alvo molecular das equinocandinas seja 1,3- β -D-glucana sintase, uma enzima que catalisa a síntese de $\beta(1\rightarrow3)$ -glucana, mesmo que não haja evidência molecular direta para sustentar esta afirmação. Entretanto é seguro dizer que estes compostos inibem a síntese da parede celular em vários fungos, e a síntese da parede celular é o alvo dos compostos das equinocandinas. O que distingue os membros das famílias das equinocandinas de polienos e azólicos é sua especificidade contra fungos que possuem mecanismos de toxicidade relativamente pequenos contra os hospedeiros (3).

Recentemente, foram publicados relatos da resistência de equinocandinas a *Aspergillus* spp. Gardiner et al. (29) isolaram, em laboratório, duas classes de *Aspergillus fumigatus* mutantes apresentando reduzida susceptibilidade à caspofungina. A mutação no gene alvo codificador de glucana sintase Fks1p, incluindo a subunidade catalítica, produziu mutantes que apresentaram baixo nível de resistência *in vitro* à caspofungina. A caracterização subsequente mostrou alteração em S678P de Fks1p (30).

Estes pesquisadores também isolaram em laboratório um número de mutantes espontâneos de *A. fumigatus*, apresentando padrão de susceptibilidade bifásico. Em baixas concentrações da droga (<0,5 μ g/ml), estes isolados foram altamente susceptíveis ao efeito inibitório de crescimento da caspofungina. Entretanto, nas concentrações >0,5 μ g/ml e <16 μ g/ml demonstraram padrão de crescimento próximo ao normal, assim como, parcial susceptibilidade à inibição do crescimento em concentrações >16 μ g/ml. Nestes isolados não houve mutação em gene alvo ou retroalimentação positiva para a expressão de Fks1p. Os

autores especulam que o padrão bifásico de susceptibilidade à caspofungina é causado por um moderno mecanismo de resistência de equinocandinas a *A. fumigatus*, talvez devido à remodelação dos componentes da parede celular (29). Além disso, BALAJEE et al. relataram que *A. lentulus* é intrinsecamente resistente à caspofungina (31).

Clinicamente, não há nenhum dado em relação à resistência de *Aspergillus* spp. às equinocandinas. O surgimento de resistência é antecipado pela falta de atividade fungicida das equinocandinas contra *Aspergillus* spp. e potencial mutagênico, resultando em glucana sintase alterada. Com o crescente uso desta família de drogas antifúngicas, de maneira profilática, empírica ou terapêutica, a resistência a tais compostos necessita de monitoração (3).

Anidulafungina: Uma alternativa para o tratamento de infecções fúngicas invasivas e não-invasivas

Anidulafungina é um moderno agente antifúngico que, como as outras equinocandinas, inibe β -(1,3)-glucana sintase, principal componente estrutural da parede celular fúngica que não está presente nas células de mamíferos, o que evita problemas de toxicidade para o hospedeiro (32). Ele tem notável atividade antifúngica contra amplo espectro de *Candida* spp. e *Aspergillus* spp., incluindo cepas resistentes a anfotericina B e triazólicos (33).

Estudos clínicos não demonstram inferioridade de anidulafungina a fluconazole em infecções invasivas e não invasivas por *Candida* spp., incluindo candidemias. É bem tolerada, e interações farmacológicas e efeitos adversos sérios não têm sido relatados. Estudos que avaliaram o uso concomitante de anidulafungina e anfotericina B, voriconazole, tacrolimus e ciclosporina não demonstraram significantes interações farmacológicas ou efeitos adversos, podendo ser usada em combinação com outros agentes antifúngicos e co-administrada com drogas imunossupressoras. Seus maiores efeitos adversos são náusea, vômito, diarreia moderada, elevação transitória de enzimas hepáticas e dor de cabeça. Alguns dos pacientes têm reações leves, tais como rubor facial, náusea e dispnéia relacionada com rápida perfusão intravenosa. Anidulafungina parece ter um excelente perfil de segurança: alterações de enzimas hepáticas foram relatadas e infusão lenta é recomendada para prevenir reações histamínicas (33, 34).

Anidulafungina possui meia-vida muito longa e é lentamente degradada por peptidases e proteases humanas. Além disso, tem baixo perfil de interações farmacológicas, baseado em sua falta de interação com o sistema citocromo P450. Assim, ajustes de dose baseados em idade, gênero, peso corporal, estado imunológico, terapia concomitante ou insuficiência renal ou hepática não são necessários. Sua atividade antifúngica, eficácia clínica, segurança e características farmacocinéticas transformam-na em um apropriado composto antifúngico alternativo para terapia de infecções fúngicas invasivas e não-invasivas causadas por leveduras ou fungos filamentosos (33, 34).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vários estudos documentam o aumento da incidência de infecções fúngicas invasivas durante as últimas duas décadas. Este fato é atribuído, principalmente, ao aumento gradual do número de pacientes com fatores diversos que predispõem às infecções fúngicas. Entre tais fatores estão co-morbidade, incluindo o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), transplante, câncer, linfoma e outras doenças imunossupressoras hematológicas, tratamento médico como quimioterapia, esteróides, nutrição parenteral total, e procedimentos como cateterização venosa central e cirurgias.

O perfil de toxicidade limitada e interações farmacológicas mínimas das equinocandinas, mais especificamente da caspofungina, transformam estes compostos em uma atrativa nova opção para o tratamento de infecções fúngicas invasivas por fungos filamentosos, mais comumente, aspergiloses. Devido alto custo, seu uso pode ser limitado à terapia inicial em pacientes com fungemias ou substituído por opções economicamente mais favoráveis, como por anidulafungina. Apesar disso, caspofungina tem demonstrado eficácia e alta tolerabilidade, tornando-o um antifúngico valioso clinicamente.

REFERÊNCIAS

1. Falagas ME, Ntziora F, Betsi GI, Samonis G. Caspofungin for the treatment of fungal infections: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29:136-43.
2. Lóránd T, Kocsis B. Recent advances in antifungal agents. *Mini Rev Med Chem*. 2007;7:900-11.
3. Chandrasekar PH, Manavathu EK. Antifungal resistance: aspergillus. In: Mayers DL. *Antimicrobial drug resistance*. Totowa: Humana Press; 2009. v.2, cap.65, p.953-65.
4. Fleischhacker M, Radecke C, Schulz B, Ruhnke M. Paradoxical growth effects of the echinocandins caspofungin and micafungin, but not of anidulafungin, on clinical isolates of *Candida albicans* and *C. dubliniensis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:127-31.
5. Maschmeyer G, Glasmacher A. Pharmacological properties and clinical efficacy of a recently licensed systemic antifungal, caspofungin. *Mycoses*. 2005;48:227-34.
6. Maertens J. Caspofungin: an advanced treatment approach for suspected or confirmed invasive aspergillosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27:457-67.
7. Nguyen TH, Hoppe-Tichy T, Geiss HK, Rastall AC, Swoboda S, Schmidt J, et al. Factors influencing caspofungin plasma concentrations in patients of a surgical intensive care unit. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:100-6.
8. Yang A, Kerdel FA. Infectious disease update: new anti-microbials. *Semin Cutan Med Surg*. 2006;25:94-9.
9. Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh TJ. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs*. 2004;64:1997-2020.
10. Kahn JN, Hsu MJ, Racine F, Giacobbe R, Motyl M. Caspofungin Susceptibility in *Aspergillus* and non-*aspergillus* molds: inhibition of glucan synthase and reduction of β -D-1,3 glucan levels in culture. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:2214-6.
11. Wheat LP, Connolly P, Smedema M, Rogers PD. Antifungal drug resistance in histoplasmosis. In: Mayers DL. *Antimicrobial drug resistance*. Totowa: Humana Press; 2009. v.2, cap.67, p.988.
12. Douglas CM. Echinocandins: exploring susceptibility and resistance. In: Mayers DL. *Antimicrobial drug resistance*. Totowa: Humana Press; 2009. v.1, cap.28, p.327-46.

13. Safdar A. Fungal cytoskeleton dysfunction or immune activation triggered by β -glucan synthase inhibitors. *Cancer*. 2009;115:2812-5.
14. Bal AM. The echinocandins: three useful choices or three too many? *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35:13-8.
15. Sucher AJ, Chahine EB, Balcer HE. Echinocandins: the newest class of antifungals. *Ann Pharmacother*. 2009;43:1647-57.
16. Lehrnbecher T, Groll AH. Experiences with the use of caspofungin in paediatric patients. *Mycoses*. 2008;51:58-64.
17. Trenchel R, Ditschkowski M, Elmaagacli AH, Ottinger H, Steckel N, Hlinka M, et al. Caspofungin as second-line therapy for fever of unknown origin or invasive fungal infection following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:583-6.
18. Marr KA, Hachem R, Papanicolaou G, Somani J, Arduino JM, Lipka CJ, et al. Retrospective study of the hepatic safety profile of patients concomitantly treated with caspofungin and cyclosporin A. *Transpl Infect Dis*. 2004;6:110-6.
19. Sanz-Rodriguez C, Lopez-Duarte M, Jurado M, Lopez J, Arranz R, Cisneros JM, et al. Safety of the concomitant use of caspofungin and cyclosporin A in patients with invasive fungal infections. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34:13-20.
20. Glasmacher A, Cornely AO, Orlopp K, Reuter S, Blaschke S, Eichel M, et al. Caspofungin treatment in severely ill, immunocompromised patients: a case-documentation study of 118 patients. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:127-34.
21. Morrissey CO, Slavin MA, Daffy JR, Seymour JF, Schwarzer AP, Szer J. Caspofungin as salvage monotherapy for invasive aspergillosis in patients with haematological malignancies or following allogeneic stem cell transplantation: efficacy and concomitant cyclosporin A. *Mycoses*. 2007;50:24-37.
22. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 2004;351:1391-402.
23. Odabasi Z, Paetznick VL, Rodriguez JR, Chen E, Ostrosky-Zeichner L. In vitro activity of anidulafungin against selected clinically important mold isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:1912-5.
24. Wiederhold NP, Kontoyiannis DP, Chi J, Prince RA, Tam VH, Lewis RE. Pharmacodynamics of caspofungin in a murine model of invasive pulmonary aspergillosis: evidence of concentration-dependent activity. *J Infect Dis*. 2004;190: 1464-71.
25. Morris MI, Villmann M. Echinocandins in the management of invasive fungal infections, part 2. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63:1813-20.

26. Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 39:1563-71.
27. Heinz WJ, Einsele H. Caspofungin for treatment of invasive aspergillus infections. *Mycoses*. 2008;51:47-57.
28. Viscoli C, Herbrecht R, Akan H, Baila L, Sonet A, Gallamini A, et al. Caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients: a study of the EORTC Infectious Diseases Group. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:1274-81.
29. Gardiner RE, Souteropoulos P, Park S, Perlin DS. Characterization of *Aspergillus fumigatus* mutants with reduced susceptibility to caspofungina. *Med Mycol*. 2005;43:S299-305.
30. Rocha EM, Garcia-Effron G, Park S, Perlin DS. A Ser678Pro substitution in Fks1p confers resistance to echinocandins drugs in *Aspergillus fumigates*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:4174-6.
31. Balajee SA, Nickle DC, Varga J, Marr KA. Molecular studies reveal frequent misidentification of *Aspergillus fumigatus* by morphotyping. *Eukaryot Cell*. 2006;5: 1705-12.
32. Murdoch D, Plosker GL. Anidulafungin. *Drugs*. 2004;64:2249-58.
33. Gobernado M, Cantón E. Anidulafungin. *Rev Esp Quimioter*. 2008;21:99-114.
34. Menichetti F. Anidulafungin, a new echinocandin: effectiveness and tolerability. *Drugs*. 2009;69:95-7.

Recebido em: 08/03/10

Aceito em: 11/02/11