

# Artigo de Revisão

## Atualização no uso de agentes antifúngicos\*

### An update on the use of antifungal agents

ROBERTO MARTINEZ<sup>1</sup>

#### RESUMO

Aborda-se sumariamente o espectro de ação, aspectos farmacológicos e toxicológicos e eficácia clínica de anfotericina B lipossomal, anfotericina B em dispersão coloidal, complexo lipídico de anfotericina B, voriconazol e caspofungina. Discute-se o uso desses antifúngicos mais recentes considerando a segurança, a eficiência e o custo da terapia. Sugestões para o uso clínico dessas drogas em infecções pulmonares e sistêmicas são apresentadas, destacando-se a menor toxicidade das formulações lipídicas da anfotericina B em relação à medicação convencional, a possibilidade de terapia primária da aspergilose invasiva, scedosporiose e fusariose com voriconazol e a caspofungina como opção terapêutica na candidíase disseminada e na aspergilose invasiva.

**Descritores:** Aspergilose; Pneumopatias fúngicas/quimioterapia; Anfotericina B/administração & dosagem; Antimicóticos/administração & dosagem; Terapia combinada

#### ABSTRACT

We summarize here data regarding the spectrum of action, the pharmacological aspects, the toxicological aspects and the clinical efficacy of liposomal amphotericin B, amphotericin B in colloidal dispersion, amphotericin B lipid complex, voriconazole and caspofungin. We discuss the use of these more recently introduced antifungal agents in terms of their safety, efficiency and cost. We also offer suggestions for the clinical use of these drugs in pulmonary and systemic infections, with an emphasis on the lower toxicity of the lipid formulations of amphotericin B in comparison with conventional medications. In addition, we explore the possibility of using voriconazole as the primary treatment for invasive infections such as aspergillosis, as well as those caused by *Scedosporium* spp. and *Fusarium* spp., together with that of using caspofungin to treat disseminated candidiasis and invasive aspergillosis.

**Keywords:** Aspergillosis; Lung diseases, fungal/drug therapy; Amphotericin b/administration & dosage; Antifungal agents/drug therapy; Drug therapy, combination

---

\* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo - USP - Ribeirão Preto (SP) Brasil.

1. Professor Associado do Departamento de Clínica Médica, Divisão de Moléstias Infecciosas e Tropicais, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo - USP - Ribeirão Preto (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Roberto Martinez. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, Departamento de Clínica Médica. Av. Bandeirantes, 3.900 - CEP: 14048-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil. Email: rmartine@fmrp.usp.br

Recebido para publicação em 15/2/06. Aprovado, após revisão, em 16/2/06.

## INTRODUÇÃO

Para o controle das diversas infecções pulmonares causadas por fungos existe um reduzido número de drogas utilizáveis na prática clínica. Tendo atividade limitada a poucos agentes, as sulfonamidas abriram, por volta de 1940, a terapia dos doentes com micoses sistêmicas. Na década seguinte foi disponibilizada a anfotericina B, cujo espectro antifúngico e eficácia a colocaram na posição, ainda mantida, de droga de referência no controle de infecções viscerais e disseminadas. A 5-fluorocitosina, pouco útil em uso isolado, foi considerada como droga sinérgica da anfotericina B, principalmente contra *Cryptococcus*. O grupo de drogas azólicas teve o uso clínico iniciado em meados da década de 1970, causando grande impacto na terapia antifúngica, pelo seu largo espectro de ação e, a partir do cetoconazol, pela facilidade da administração oral. Aos imidazólicos juntaram-se, nos anos 1990, os triazólicos (fluconazol e itraconazol), com maior biodisponibilidade e atividade mais intensa. Recentemente, foi liberado para uso médico o voriconazol, um triazólico de segunda geração com espectro de ação mais amplo do que os azólicos anteriores, e aguardam-se o posaconazol, o ravuconazol e outros novos derivados. Nos últimos quinze anos também foram desenvolvidas as formulações lipídicas de anfotericina B e duas novas classes de antifúngicos: as alilaminas, representadas pela terbinafina, com maior emprego em micoses da pele e unha, e as equinocandinas, das quais a caspofungina é a mais conhecida no Brasil.

Esta revisão compreende uma apresentação dos antifúngicos mais recentes e das características dos respectivos grupos de drogas, assim como da utilidade dos novos fármacos no controle das infecções pulmonares causadas por fungos.

## ANFOTERICINA B

A anfotericina B agrupa-se, juntamente com a nistatina, aos antibióticos poliênicos, cuja estrutura é macrocíclica e caracterizada por átomos de carbono divalentes dispostos em série. Atua como fungicida ligando-se ao ergosterol, esteróide presente na membrana de fungos sensíveis, alterando a permeabilidade desta e causando a perda de constituintes citoplasmáticos. Adicionalmente, leva a uma lesão oxidativa que resulta em alterações

metabólicas prejudiciais à sobrevivência celular.<sup>(1)</sup> Em menor escala, a anfotericina B liga-se também ao colesterol da membrana das células humanas, alterando-as e provocando efeitos adversos. Seu espectro de ação antifúngica abrange os agentes etiológicos das principais micoses endêmicas: *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* e var. *gattii* e *Sporothrix schenckii*. Tem boa atividade contra espécies de *Candida*, embora algumas poucas amostras de *Candida* não albicans possam ser resistentes. Atua contra *Aspergillus fumigatus*, mas a sensibilidade de outras espécies de *Aspergillus* é variável. Susceptibilidade variada também é observada para zigomicetos (*Mucor*, *Rhizopus*) e *Fusarium* spp. Certos microorganismos causadores de infecções fúngicas oportunistas são geralmente resistentes à anfotericina B, a exemplo de *Trichosporon* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Cladosporium* spp. e *Phialophora* spp.<sup>(1)</sup>

A formulação convencional da anfotericina B, para uso médico, associa a esta droga o desoxicolato de sódio, cuja finalidade é solubilizá-la em água e estabilizar a suspensão na forma de micélios. A aplicação por via endovenosa, em infusão lenta, é necessária para se obter níveis úteis no sangue e tecidos. A dose diária única de 1 mg/kg de peso corporal resulta em concentrações séricas máximas aproximadas de 1 a 2 µg/ml na primeira hora após a infusão, e estima-se a sua meia-vida inicial em 24 a 48 horas. A anfotericina B convencional alcança maiores concentrações no fígado, baço, rins e pulmões.<sup>(2)</sup> A fração circulante, cerca de 95% da qual se liga a proteínas, colesterol e hemácias, tem seu nível reduzido lentamente, possibilitando que o antibiótico seja ministrado, na fase de consolidação do tratamento, em intervalos de 48 a 72 horas. A principal via de excreção é a renal, mas há também eliminação por via hepatobiliar, e presume-se que parte da droga seja metabolizada.<sup>(1)</sup>

A anfotericina B produz freqüentes efeitos adversos, quer relacionados à infusão, quer tardios, por toxicidade celular e tecidual. As reações imediatas à infusão decorrem da liberação de interleucinas e prostaglandinas, manifestando-se como febre, calafrios, taquicardia, hipertensão arterial, náuseas, vômitos e taquipnéia. A intensidade dessas reações imediatas varia conforme o paciente e diminui com a progressão do tratamento. Os efeitos

adversos tardios relacionam-se diretamente com a dose cumulativa recebida de anfotericina B e, também, com a sensibilidade e condições orgânicas do paciente. Mais comuns são a nefrotoxicidade e a anemia, que requerem correção de doses e de intervalos da administração e eventualmente obrigam a uma suspensão da terapia. Outras reações adversas incluem plaquetopenia, dispnéia, hipotensão arterial, arritmia cardíaca e toxicidade neurológica, além de tromboflebite no local de aplicação.<sup>(3)</sup>

O uso clínico da anfotericina B é limitado pelos efeitos adversos e necessidade de aplicação endovenosa. Portanto, o antibiótico é mais empregado em casos de infecções fúngicas invasivas, particularmente em imunossuprimidos, na doença disseminada em imunocompetentes e em situações especiais, como neuromicoses ou na ausência de outra droga eficaz. Constituem indicações primárias de terapia com anfotericina B casos de criptococose, aspergilose, infecções disseminadas por *Candida spp* resistente a triazólicos e infecções por certos agentes de feohifomicose e de hialohifomicose.

#### Formulações lipídicas de anfotericina B

Lipossomos e outras estruturas lipídicas são utilizados para transportar e aumentar o índice terapêutico de fármacos. Três formulações lipídicas de anfotericina B estão disponíveis para uso médico: lipossomal, em dispersão coloidal e em complexo lipídico. A incorporação a partículas ou macromoléculas de lipídeos modifica sua farmacocinética e distribuição tecidual. Os compostos são retirados da circulação pelo sistema monocítico-macrofágico, e a anfotericina B é liberada dos lipídeos no interior das células. Quando transportada por lipídeos, a anfotericina B atinge maiores concentrações no fígado e no baço do que a formulação desoxicolato, mas no rim seus níveis são menores. Isto explica a menor nefrotoxicidade das preparações lipídicas, que são, por outro lado, discretamente mais hepatotóxicas do que a medicação convencional.<sup>(4)</sup> Mesmo pacientes com lesão renal ou com anemia induzida por anfotericina B desoxicolato podem completar o tratamento com as formulações lipídicas, em geral sem agravamento destes efeitos adversos.<sup>(5)</sup> Assim, o principal benefício destas preparações é a maior segurança quanto à toxicidade celular no uso prolongado da anfotericina B.

Em relação à medicação convencional, as formulações lipídicas apresentam menor atividade *in*

*vitro* sobre leveduras e fungos filamentosos.<sup>(6)</sup> Nas infecções experimentais com fungos, as três preparações lipídicas da anfotericina B lipídica em geral necessitam de doses maiores para igualar ou, eventualmente, superar a ação antifúngica da medicação convencional.<sup>(7-9)</sup> A maioria dos estudos clínicos, abertos ou controlados, mostraram eficácia comparável entre a anfotericina B desoxicolato - 0,6 a 1,5 mg/kg de peso corporal/dia - e formulações lipídicas administradas em doses três a seis vezes maiores.<sup>(10)</sup> Em razão do alto custo destes fármacos, alguns serviços médicos tratam os pacientes com uma mistura de anfotericina B desoxicolato e uma solução de lipídeos para nutrição parenteral (Intralipid®, Lipofundin®). Trata-se de uma preparação lipídica improvisada, de igual eficácia e menos segura do que a anfotericina B convencional, mas que pode ser menos nefrotóxica.<sup>(11)</sup> As características principais das três formulações lipídicas licenciadas para uso médico são apresentadas a seguir.

#### Anfotericina B lipossomal (L-Amb)

Comercializada com o nome de *Ambisome*, nesta formulação o antibiótico está incorporado em lipossomos, microesferas lipídicas com 55 a 75 nm de diâmetro, que são preparadas com lecitina de soja, colesterol e diestearoilfosfatidilglicerol. Recomendam-se doses diárias de 3 mg de anfotericina B/kg de peso corporal, embora um estudo controlado não tenha mostrado superioridade da terapia com dosagem acima de 1 mg/kg de peso/dia.<sup>(12)</sup> Doses elevadas, de até 10 mg/kg de peso/dia, associam-se com melhores respostas em infecções experimentais,<sup>(13)</sup> sendo eventualmente empregadas em humanos. Em relação a outras formulações lipídicas e à convencional, a L-Amb alcança concentrações séricas máximas muito elevadas (10 a 35 g/ml, após 3 mg/kg), porém a maior parte da anfotericina permanece nos lipossomos e, provavelmente, não ativa. Os níveis encontrados nos pulmões de pacientes tratados com L-Amb e posteriormente autopsiados sugerem menor distribuição da L-Amb para esta víscera em relação à formulação convencional.<sup>(14)</sup> A L-Amb tem baixa toxicidade, a menor dentre todas as formulações, tanto imediata como crônica, possibilitando infusão rápida e uso seguro de doses de até 5 mg/kg/dia.<sup>(4)</sup> Quanto à eficácia, a L-Amb foi avaliada principalmente como terapia empírica para pacientes com neoplasias hemato-

lógicas. Em estudos controlados com pacientes neutropênicos febris, a L-Amb mostrou eficácia superior<sup>(15)</sup> ou equivalente à anfotericina convencional.<sup>(16)</sup> Pacientes com sorologia positiva para o vírus da imunodeficiência humana com meningite criptocócica mostraram resposta global semelhante para as duas formulações, mas tiveram líquido cefalorraquiano com cultura negativa mais rapidamente quando tratados com L-Amb do que com a anfotericina desoxicolato.<sup>(17)</sup> Pacientes com câncer e aspergilose invasiva, a maioria com envolvimento pulmonar, mostraram 54% a 63% de resposta radiológica quando medicados com L-Amb.<sup>(12)</sup> A mesma formulação avaliada em diversos tipos de imunossupressão proporcionou a cura de 59% a 77% de pacientes com aspergilose e de 56% a 79% de doentes com candidíase.<sup>(18-20)</sup>

#### Anfotericina B em dispersão coloidal (ABCD)

Nesta formulação (Amphocil®), a anfotericina B está contida, juntamente com sulfato de colesterol, em microdiscos com diâmetro médio de 122 nm. Sugere-se o uso de doses diárias únicas de 3 a 4 mg/kg de peso corporal, mas a ABCD tem sido utilizada em doses entre 1 e 8 mg/kg de peso/dia. Os níveis sanguíneos máximos são iguais ou inferiores aos da medicação convencional e um estudo farmacocinético em ratos também mostrou baixas concentrações no tecido pulmonar.<sup>(21)</sup> Embora seja menos nefrotóxica, são comuns as reações imediatas à ABCD, que deve ser infundida lentamente. Avaliada como terapia empírica em neutropênicos febris, a ABCD mostrou eficácia comparável à da formulação convencional.<sup>(22)</sup> Em um estudo controlado, mostrou-se igualmente eficiente no tratamento de pacientes com aspergilose invasiva.<sup>(23)</sup> Em estudos abertos, a ABCD em imunossuprimidos resultou em resposta completa ou parcial em 57% a 58% de casos de candidíase e em 34% a 39% de aspergilose.<sup>(24-25)</sup>

#### Complexo lipídico de anfotericina B (ABLC)

O ABLC é um complexo macromolecular de anfotericina B com dimiristoilfosfatidilcolina e dimiristoilfosfatidilglicerol, constituindo partículas em formato de roseta de fitas, com tamanhos entre 1,6 e 11 µm (Abelcet®). Adultos e crianças recebem o equivalente a 5 mg de anfotericina/kg de peso corporal/dia, dosagem que permite alcançar concentrações séricas máximas semelhantes às da anfotericina B desoxicolato. Os níveis no tecido pulmonar po-

dem superar os da droga convencional com o uso de doses mais elevadas.<sup>(7)</sup> O ABLC não apresenta vantagem quanto às reações relacionadas com a infusão, mas sua toxicidade renal é menor. Quando avaliado em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana 1 e meningite criptocócica, não foi observada diferença no percentual de respostas favoráveis entre anfotericina desoxicolato e ABLC, porém muitos pacientes deste último grupo mantinham cultura positiva para criptococo no final do tratamento.<sup>(26)</sup> Em estudos não controlados em pacientes com infecções oportunistas, o ABLC mostrou eficácia de 42%, 67% e 100% em casos de aspergilose, de 66%, 67% e 100% na candidíase, de 71% na zigomicose e de 82% na fusariose.<sup>(27-29)</sup>

## DROGAS AZÓLICAS

Os azólicos são quimioterápicos antifúngicos caracterizados por um anel pentagonal na estrutura molecular, o qual contém três átomos de carbono e dois de nitrogênio (imidazólicos), ou dois de carbono e três de nitrogênio (triazólicos). Considerando as drogas de uso sistêmico, o primeiro subgrupo compreende o miconazol e o cetoconazol e o último, o fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e ravuconazol. Os azólicos atuam sobre enzimas do citocromo P450 dos fungos, bloqueando a demetilação do lanosterol e a síntese de ergosterol, o que altera a permeabilidade da membrana e a viabilidade fúngica. Também agem modificando a síntese de lipídeos e inativando enzimas do processo oxidativo dos fungos. Os azólicos, principalmente os imidazólicos, exercem ação apenas fungistática. Alterações na enzima C-14-alfademetilase e aumento do efluxo das drogas são causas de resistência aos azólicos, a qual foi constatada particularmente em *Candida não albicans*.<sup>(30)</sup>

Todos os azólicos têm meia-vida sérica suficientemente longa para possibilitar a terapia com uma ou duas doses por dia. O fluconazol tem excelente biodisponibilidade, alcançando boas concentrações em diferentes fluidos orgânicos, inclusive no líquido cefalorraquiano, e 75% da dose oral é excretada por via urinária. O cetoconazol e o itraconazol apresentam menor biodisponibilidade por dependerem de pH gástrico inferior a 3 para sua solubilização e absorção, que é parcial. Não alcançam níveis úteis no líquido cefalorraquiano e

na urina, e são metabolizados no fígado e excretados por via biliar. As concentrações de itraconazol no fígado, pulmão e osso superam o nível sérico. Os principais efeitos adversos das drogas azólicas relacionam-se com intolerância gastrointestinal, hepatotoxicidade, hipersensibilidade e, para o cetoconazol em doses elevadas, ginecomastia e irregularidades menstruais. São drogas teratogênicas e não devem ser administradas a gestantes. Várias classes de drogas interagem com os azólicos, quer reduzindo os níveis séricos do antifúngico (rifampicina, isoniazida, fenitoina, fenobarbital, carbamazepina), quer elevando os níveis de outros fármacos (ciclosporina, digoxina, terfenadina, warfarina, benzodiazepínicos e inibidores de protease do vírus da imunodeficiência humana 1).<sup>(30)</sup>

O espectro de ação dos imidazólicos e triazólicos abrange os agentes de paracoccidiodomicose, histoplasmoze, coccidiodomicose, criptococose, blastomicose norte-americana e dermatomicoses. A maioria das espécies de *Candida* mostra susceptibilidade aos azólicos, notando-se que *C.krusei* e *C.glabrata* são menos susceptíveis. O itraconazol atua adicionalmente contra *Aspergillus fumigatus* e diversas outras espécies desse gênero, sendo uma alternativa à anfotericina no tratamento de pacientes com aspergilose, além de ser o principal recurso na terapia antifúngica de pacientes com micoses sistêmicas endêmicas. O cetoconazol também é empregado no controle destas últimas infecções, porém é limitado a casos não graves. O fluconazol mostra boa atuação e é preferido no tratamento de pacientes com infecções por espécies sensíveis de *Candida*, além de ser utilizado na criptococose e nas infecções urinárias e do sistema nervoso central por fungos susceptíveis. O voriconazol, o posaconazol e o ravuconazol são triazólicos de segunda geração, resultantes de modificações na estrutura química de, respectivamente, fluconazol e itraconazol. Representam avanços na terapêutica das infecções fúngicas por terem o espectro de ação ampliado.<sup>(31)</sup> O voriconazol, já disponibilizado para uso médico, (V Fend®) é apresentado a seguir.

### Voriconazol

Esta droga mantém as propriedades gerais dos azólicos, porém bloqueia mais intensamente a síntese de ergosterol dos fungos filamentosos, para os quais chega a ser fungicida. Mostra ação *in vitro* sobre espécies de *Aspergillus* mais intensa do que o itraconazol, inclusive sobre o *A. terreus*, que co-

mumente é resistente à anfotericina B. Tem atividade sobre muitas espécies de *Fusarium*, *Paecilomyces*, *Alternaria*, *Bipolaris* e sobre *Scedosporium apiospermum*/*Pseudallescheria boydii*. É fungistático para espécies de *Candida*, inclusive aquelas resistentes ao fluconazol, *Cryptococcus* spp. e *Trichosporon* spp., agindo também sobre fungos de micoses endêmicas.<sup>(31-32)</sup>

O voriconazol é usado por via oral ou endovenosa na dosagem de 6 mg/kg de peso a cada doze horas no primeiro dia, seguindo-se 4 mg/kg de peso a cada doze horas. Adultos recebem por via oral um comprimido com 200 mg a cada doze horas (100 mg a cada doze horas, para pacientes com peso inferior a 40 kg), o que possibilita atingir concentração sérica máxima entre 4 a 6 µg/ml no estado de equilíbrio.<sup>(33)</sup> A absorção não depende de acidez gástrica e a biodisponibilidade da droga oral é boa. O voriconazol alcança níveis inibitórios para fungos no encéfalo e no líquido cefalorraquiano. Por ser metabolizado e excretado pelo fígado, é necessário ajustar a dosagem ou evitá-lo quando há insuficiência hepática. Em casos de insuficiência renal moderada a grave é contra-indicada a administração endovenosa, pelo risco de acúmulo do veículo ciclodextrina.<sup>(32)</sup> Efeitos adversos são frequentes, mas geralmente benignos. Além daqueles comuns aos azólicos, cerca de 30% dos pacientes apresentam distúrbios visuais - discriminação de cores alterada, visão borrada, fotofobia - na primeira semana de terapia, sintomas que se atenuam e desaparecem a seguir. Reações de hipersensibilidade, desde exantemas discretos até reações graves, também foram relatadas. O uso clínico de voriconazol vem sendo feito principalmente em infecções por *Aspergillus* spp. e por outros fungos oportunistas. Um estudo randomizado em pacientes com aspergilose pulmonar invasiva mostrou a superioridade deste triazólico sobre a anfotericina B, tanto em relação a respostas favoráveis, como na sobrevida.<sup>(34)</sup> Em estudos abertos com imunossuprimidos e aspergilose invasiva, verificou-se resposta completa ou parcial à terapia primária com voriconazol em 59%<sup>(35)</sup> e 66%<sup>(36)</sup> dos pacientes, resultados considerados melhores ou equivalentes aos controles históricos. Em casos de candidemia em pacientes não neutropênicos, um estudo randomizado mostrou eficácia comparável entre voriconazol e anfotericina B desoxicolato.<sup>(37)</sup> Resultado semelhante foi observado entre as duas medicações no percentual de sucesso no tratamento em-

pírico de pacientes com neutropenia e febre persistente.<sup>(38)</sup> O voriconazol constitui um recurso terapêutico importante em certas infecções por fungos comumente resistentes à anfotericina B, a exemplo de *Scedosporium* spp. e *Pseudallescheria boydii*.<sup>(36,39)</sup> Contudo, algumas espécies ou amostras de fungos oportunistas são resistentes.<sup>(39)</sup>

## EQUINOCANDINAS

Equinocandinas são lipopeptídeos semi-sintéticos com estrutura química de hexapeptídeos cíclicos ligados a uma cadeia lateral de ácido graxo. Três drogas - caspofungina, micafungina e anidulafungina - chegaram à fase de investigação clínica, das quais a primeira está licenciada para uso clínico (Cancidas®). Diferentemente da anfotericina B e dos azólicos, as equinocandinas têm como alvo a parede celular, inibindo enzima ligada à síntese de beta (1.3) D glucana.<sup>(40)</sup> A glucana na forma de microfibrilas é um dos principais componentes da parede celular fúngica. O bloqueio de sua síntese resulta em desequilíbrio osmótico, prejudicando a viabilidade do microorganismo. Equinocandinas agem *in vitro* sobre diversas leveduras e fungos filamentosos, porém em infecções experimentais é relevante somente a sua atividade sobre espécies de *Candida* e de *Aspergillus*. Para este último agente, ela é apenas fungistática.<sup>(31,41)</sup> Os efeitos adversos são menos frequentes do que com a anfotericina B e a interação com outros medicamentos é menor do que com as drogas azólicas. Contudo, a administração exclusivamente endovenosa e o restrito espectro de ação limitam o uso clínico das equinocandinas a infecções mais graves por *Candida* e *Aspergillus*.

### Caspofungina

Esta droga é um derivado semi-sintético da pneumocandina B, produto natural de *Glarea lozoyensis*. Tem ação fungicida sobre diferentes espécies de *Candida*, incluindo as amostras resistentes a fluconazol e anfotericina B. *C. guilliermondii* é menos sensível e algumas amostras desta espécie sofrem ação apenas fungistática. A caspofungina em concentrações similares às alcançadas no plasma de pacientes inibiu a maioria das amostras de diferentes espécies de *Aspergillus*, inclusive as resistentes ao itraconazol.<sup>(41)</sup> As concentrações mínimas inibitórias são maiores para *A. terreus* e *A. nidulans*.

A caspofungina é administrada por via endovenosa, em períodos de uma hora. Por não ter sido suficientemente avaliada em crianças, é recomendada apenas para adultos, que recebem dose de 70 mg no primeiro dia e de 50 mg nos dias seguintes. Com este esquema terapêutico, as concentrações séricas médias da droga são superiores a 1 µg/ml, suficientes para inibição de *Candida* e *Aspergillus*. Em pacientes com insuficiência hepática moderada, a dose deve ser reduzida a 35 mg/dia. Por outro lado, a dose diária deve ser mantida em 70 mg quando são administrados simultaneamente medicamentos indutores do metabolismo, como rifampicina, efavirenz, nevirapina, dexametasona, fenitoína e carbamazepina. Estudos em animais sugerem distribuição preferencial da caspofungina para o fígado e níveis reduzidos no encéfalo. A droga é excretada por via urinária e hepática após sofrer hidrólise e acetilação. Não deve ser administrada com ciclosporina, pois este medicamento inibe a captação hepática e eleva os níveis do antifúngico.<sup>(40)</sup>

A caspofungina pode eventualmente provocar reações durante a infusão, pois sua estrutura polipeptídica possibilita o surgimento de sintomas decorrentes da liberação de histamina. Outros efeitos adversos foram observados, como febre, cefaléia, náuseas, vômitos, eosinofilia, elevação de enzimas hepáticas e tromboflebite. No tratamento da candidíase orofaríngea ou esofágica, a caspofungina mostrou eficácia comparável à da anfotericina B convencional<sup>(42)</sup> e do fluconazol.<sup>(43)</sup> O sucesso terapêutico também foi comparável entre a anfotericina B convencional e a equinocandina em casos de candidemia e peritonite por diversas espécies de *Candida*.<sup>(44)</sup> Na aspergilose invasiva, verificou-se resposta favorável à caspofungina em 45% dos pacientes, resultado superior aos 17% de eficácia obtidos em controle histórico.<sup>(45)</sup> Um estudo randomizado em pacientes com neutropenia febril mostrou resposta favorável de 34% deles, tanto para caspofungina, como para anfotericina B lipossomal.<sup>(46)</sup>

## USO CLÍNICO DOS NOVOS ANTIFÚNGICOS

### Formulações lipídicas da anfotericina B

A despeito do uso continuado durante algumas décadas, a anfotericina B permanece como o padrão ouro da terapia antifúngica sistêmica. Atua

rapidamente e causa danos letais na maioria dos agentes de micoses endêmicas e oportunistas, sendo ainda pouco importante o desenvolvimento de resistência ao antibiótico. As formulações lipídicas da anfotericina B surgiram com o objetivo de torná-la menos tóxica e, com a administração de doses diárias maiores, mais eficaz. O uso clínico dessas anfotericinas lipídicas, em substituição à tradicional formulação desoxicolato, passa pela análise da eficácia, da segurança e do custo das medicações.

Investigações clínicas aleatorizadas revelaram, de um modo geral, eficácia equivalente entre a anfotericina B convencional e as formulações lipídicas, particularmente em séries de casos com agente etiológico fúngico identificado. Com exceção da histoplasmose, em que a anfotericina B lipossomal proporcionou maior percentual de resposta favorável,<sup>(47)</sup> na criptococose,<sup>(17,26)</sup> candidíase,<sup>(10)</sup> aspergilose<sup>(23)</sup> e na terapia empírica da neutropenia com febre persistente<sup>(16,22)</sup> verificou-se eficácia similar entre as novas formulações e a anfotericina B convencional. Não obstante essas observações, aceita-se que uma das indicações de uso das preparações lipídicas é para doentes nos quais houve falência presumida da anfotericina B desoxicolato, utilizando-se o critério de resposta favorável não obtida após dose acumulada de 500 mg do antibiótico.<sup>(48)</sup> Nesta condição, supondo que o fungo seja susceptível e especialmente na terapia empírica de doentes imunossuprimidos, são empregadas doses diárias maiores do que as da anfotericina B convencional, dentro da faixa terapêutica recomendada para L-Amb, ABCD ou ABLC.

Não existe número suficiente de estudos controlados que permitam distinguir, comparativamente, a eficácia clínica das três formulações lipídicas em sua atuação sistêmica.<sup>(49)</sup> Cada qual possui características farmacocinéticas e farmacodinâmicas específicas e diferentes da anfotericina B desoxicolato, o que pode implicar respostas diferentes no controle de infecções em determinados órgãos e sistemas. L-Amb, ABCD e ABLC acumulam-se no fígado e baço mais do que a formulação convencional. Isto aparentemente representa vantagem para o combate de microorganismos sensíveis que se alojam preferencialmente em células do sistema monocítico-macrofágico (reticuloendotelial), a exemplo de histoplasma e leishmânia. Por outro lado, os níveis de anfotericina B originada das formulações lipídicas são, aparentemente, iguais ou

menores em outras vísceras, com exceção da L-Amb para o sistema nervoso central, onde atinge concentração igual ou superior à droga convencional.<sup>(10)</sup> Apesar da escassez de informações sobre a farmacodinâmica das medicações veiculadas por lipídeos em humanos, algumas evidências disponíveis sugerem que a concentração da anfotericina B distribuída aos pulmões não é superior à obtida com o medicamento convencional. Alguns estudos experimentais<sup>(7,50)</sup> e clínicos<sup>(51)</sup> mostraram menor capacidade da anfotericina B lipídica no controle de infecções fúngicas pulmonares. Por outro lado, diversas investigações clínicas, aleatorizadas ou abertas, demonstraram a eficácia de tais formulações. Clinicamente, considera-se que as três preparações lipídicas são similarmente efetivas e que não superaram claramente a anfotericina B convencional como terapia inicial de infecções fúngicas pulmonares.<sup>(49)</sup>

A maior motivação para uso terapêutico das formulações lipídicas advém de sua comprovada menor nefrotoxicidade. A L-Amb tem o benefício adicional da baixa incidência de efeitos imediatos à infusão. O elevado custo desses medicamentos, entretanto, limita fortemente sua utilização rotineira na terapêutica. Sua administração é mais comumente indicada quando o paciente requer anfotericina B como antifúngico mais apropriado, mas cujos níveis de creatinina sérica se mantêm acima de 2,5 a 3,0 mg/dL, a despeito de medidas para reduzir a nefrotoxicidade da anfotericina B desoxicolato, como a redução da dose diária até 0,3 a 0,4 mg/kg de peso. O doente com forte reação à infusão da droga convencional, não controlada com pré-medicação ou diminuição da velocidade de administração, também será beneficiado com sua substituição por L-Amb. Nos casos de uso seqüencial de formulações lipídicas para atenuar ou evitar os efeitos adversos da anfotericina B convencional, a dose total da droga permanece a mesma, computando-se a quantidade já administrada. Pacientes já em recuperação clínica, no momento da substituição pela ocorrência de efeitos adversos, podem manter a boa resposta, mesmo com dose diária de anfotericina B lipídica igual à da droga convencional.<sup>(5)</sup>

#### Azólicas e equinocandinas

Drogas azólicas ou equinocandinas são igualmente empregadas na terapia primária de infecções fúngicas sistêmicas, ou secundariamente, após falência e intolerância à anfotericina B desoxicolato.

Quadro 1 - Terapia antifúngica para adultos com micoses pulmonares e sistêmicas

Infecção fúngica / forma clínica	Terapia primária	Alternativas terapêuticas	Observações
<b>PARACOCCIDIOIDOMICOSE</b> Pulmonar e/ou mucosa oral e/ou laringea	Itra: 200mg/d (6m - 18m)* ou SMX + TMP: 2400 - 480mg/d → 1600 - 320mg/d (12m - 24m)* Anf B-d (dose t $\geq$ 35mg/kg) → Itra: 400mg/d ( $\geq$ 18m)*	Ceto (400mg/d) Fluoco (400mg/d)  Itra, Fluoco, Ceto	Vorico = Itra em eficácia clínica Falha de Anf B-I (ABCD)
Disseminada, casos graves			
<b>HISTOPLASMOSE</b> Pulmonar aguda grave ou prolongada	Itra - 400mg/d (6 - 12 sem)	Anf B-d (dose t = 20mg/kg) → Itra (12 sem)	Corticoidoterapia, se insuficiência respiratória
Pulmonar crônica; disseminada não grave	Itra - 400mg/d (12 - 24 m)	Anf B-d (dose t = 20 - 35mg/kg) → Itra (12 - 24 m)	Outras alternativas: Ceto, Fluoco, SMX-TMP
Disseminada grave, imunossuprimidos	Anf B-d (dose t $\geq$ 35mg/kg) → Itra = 400mg/d ( $\geq$ 24 m)	Itra (400 - 600mg/d)	Menor mortalidade com Anf B-I (L-Amb) x Anf B-d
<b>COCCIDIOIDOMICOSE</b> Pulmonar aguda difusa;	Anf B-d (dose t = 20 - 35mg/kg)	Itra, Ceto, Fluoco	Corticoidoterapia, se insuficiência respiratória
Disseminada	Itra (400mg/d) ( $\geq$ 12 m)		
Pulmonar crônica fibrocavitária	Itra - 400mg/d (12 m)	Ceto - 400mg/d, Fluoco - 400mg/d, Anf B-d	Considerar cirurgia em processo cavitário
<b>ASPERGILOSE</b> Aspergiloma	Itra - 400mg/d ( $\geq$ 12 m)	Anf B-d (35mg/kg) → Itra ( $\geq$ 12m)	Considerar remoção cirúrgica
Broncopulmonar alérgica	Itra - 200mg/d (4 m)		Corticosteroide associado
Pulmonar necrotizante crônica/fibrosante	Itra - 400mg/d ( $\geq$ 12 m)	Anf B-d (35mg/kg) → Itra ( $\geq$ 12m)	
Invasiva	Anf B-d (Anf B-I) ou Vorico - 4mg/kg, 12/12h	Caspo - 70 → 50mg/d Itra - 400 a 600mg/d	Considerar remoção cirúrgica Imunossupressão
<b>CRIPTOCOCOSE</b> Pleuropulmonar localizada, em imunocompetentes	Fluoco = 200 - 400mg/d (3 - 12 m)	Anf B-d (dose t = 20 - 35mg/kg)	
Disseminada, meningite, imunossuprimidos	Anf B-d: 0,7 - 1mg/kg/d + 5FC; 100mg/kg/d (2 sem) → Fluoco: 400-800mg/d (10 sem) → Fluoco: 200mg/d ( $\geq$ 6m)	Anf B-d (dose t = > 35mg/kg) → Fluoco - 200mg/d (> 6m)	L-Amb - 4mg/kg/d semelhante a Anf B-d em eficácia

Continua



Continuação					
CANDIDIÁSE Pulmonar aspirativa	Anf B-d (dose t > 20mg/kg)	Fluco: 6 - 12mg/kg/d	C. krusei e C. glabrata menos sensíveis a Fluco		
Pulmonar hematogênica ou candidemia	Fluco: 6 - 12mg/kg/d ou Anf B-d: 0,7 - 1mg/kg/d (> 14 dias da última cultura +)	Anf B-l ou Caspo: 70 50mg/d	C. guilliermondii menos sensível à Caspo		
(ZIGO) MUCORMICOSE Pulmonar invasiva, disseminada	Anf B-d (dose t > 35mg/kg)	Anf B-l	Posaconazol atua in vitro		
ESPOROTRICOSE Pulmonar, disseminada	Anf B-d (dose t > 35mg/kg) Itra - 400mg/d (3 - 6 m)	Itra: 400 - 600mg/d (6 - 12 m)			
FUSARIOSE Pulmonar invasiva, disseminada	Anf B-d (dose t > 30 - 35mg/kg) ou Vorico - 400mg/d, EV	Anf B-l	Espécies de Fusarium: sensibilidade variável		
SCEDOSPORIOSE / PSEUDALLESCHERIASE Pulmonar, disseminada	Vorico - 4mg/kg, 12/12h	Anf B-d ou Anf B-l	S. prolificans menos sensível a Vorico		
FEOHIFOMICOSE pulmonar <i>Bipolaris</i> , <i>Exophiala</i> , <i>Exserohilum</i> , <i>Phialophora</i> , <i>Wangiella</i> spp., etc	Anf B-d (dose t > 35mg/kg) ou Vorico - 4mg/kg, 12/12h	Anf B-l; Itra: 400 - 600mg/d	Considerar cirurgia		
HIALOHIFOMICOSE pulmonar <i>Paecilomyces</i> , <i>Acremonium</i> , <i>Scopulariopsis</i> spp., etc.	Anf B-d (dose t > 35mg/kg) ou Vorico - 4mg/kg, 12/12h	Anf B-l; Itra: 400 - 600mg/d	Sensibilidade fúngica incerta		
TRICHOSPORONOSE disseminada <i>Trichosporon</i> spp.	Fluco: 400 - 600mg/d (EV→VO)	Vorico, Itra, Anf Bd	Resistente em geral à Anf B		
Neutropenia e febre persistente Possível infecção fúngica	Anf B-d (Anf B-l)	Itra, Fluco, Vorico ou Caspo	Individualizar terapêutica		

Itra: itraconazol; SMX-TMP: sulfametoxazol-trimetoprim; (→): seqüência de tratamento; Anf B-d: anfotericina B desoxicolato (convencional); dose t: dose total; Ceto: cetoconazol; Fluco: fluconazol; Vorico: voriconazol; Anf B-l: formulação lipídica de anfotericina B (lipossomal - L-Amb; em dispersão coloidal - ABCD); ou complexo lipídico - ABLC); Caspo: caspofungina.

\* Período variável de tratamento, conforme a gravidade do caso; pacientes que não preencham os critérios de cura clínica e laboratorial, ou imunodeficientes, podem requerer maior tempo de terapia antifúngica.

A seleção dos antifúngicos leva em consideração especialmente a susceptibilidade do agente causal provável ou definido, a existência de apresentações para uso endovenoso e oral, interações medicamentosas e o custo do tratamento.<sup>(52)</sup> Sendo medicações dispendiosas, o voriconazol e a caspofungina são comumente reservados para o tratamento de infecções graves ou não responsivas a outros antifúngicos. Infecções pulmonares por fungos filamentosos ou dimórficos, em pacientes não graves, são geralmente tratadas com itraconazol quando o agente etiológico for sensível a esta droga. O cetoconazol é uma alternativa ao itraconazol, porém sua biodisponibilidade e eficácia são menores. Aspergilose invasiva, fusariose e scedosporiose podem ser controladas mais eficazmente com voriconazol ou, na primeira enfermidade, também com caspofungina. Infecções por espécies susceptíveis de *Candida* e outras leveduras encontram no fluconazol um antifúngico de eficácia conhecida e custo médio. Nos processos infecciosos por *Candida spp.* resistente a fluconazol e anfotericina B, ou quando houver intolerância a estas medicações, recorre-se à caspofungina ou a outra equinocandina.<sup>(53)</sup> O Quadro 1 sumariza as principais opções terapêuticas para as infecções fúngicas endêmicas e oportunistas mais comuns no Brasil.<sup>(53-59)</sup>

### Terapia antifúngica combinada

O tratamento combinado com dois ou mais antifúngicos, salvo em determinadas condições, requer cuidado pela possibilidade de antagonismo entre as drogas. A associação de anfotericina B e 5-fluorocitosina apresenta sinergismo e é a terapia inicial da criptococose e em certos casos de candidíase e de aspergilose. O mesmo efeito foi evidenciado para fluconazol e 5-fluorocitosina na criptococose e candidíase. Porém, a combinação de anfotericina B e drogas azólicas pode resultar em eficácia menor do que a da primeira droga em uso isolado, ou simplesmente, em ausência de sinergismo. De modo geral, evita-se o uso conjunto de itraconazol e outros azólicos com anfotericina B e, se possível, o uso deste antibiótico em seqüência a um curso terapêutico com as primeiras drogas. Terbinafina, equinocandinas e voriconazol estão sendo investigados combinados entre si e com antifúngicos tradicionais, em infecções produzidas em animais e, experimentalmente, em pacientes com infecções fúngicas graves. Os resultados são variáveis e ainda não foi possível evidenciar cla-

ramente outras associações com efeito sinérgico na eficácia antifúngica.<sup>(60)</sup>

### REFERÊNCIAS

- Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis.* 1990;12(2):308-29.
- Christiansen KJ, Bernard EM, Gold JW, Armstrong D. Distribution and activity of amphotericin B in humans. *J Infect Dis.* 1985;152(5):1037-43.
- Pathak A, Pien FD, Carvalho L. Amphotericin B use in a community hospital, with special emphasis on side effects. *Clin Infect Dis.* 1998;26(2):334-8. Comment in: *Clin Infect Dis.* 1998;26(2):339-40.
- Janknegt R, de Marie S, Bakker-Woudenberg IA, Crommelin DJA. Liposomal and lipid formulations of amphotericin B. *Clinical pharmacokinetics.* *Clin Pharmacokinet.* 1992;23(4):279-91.
- Martinez R, Castro G, Moya MJ, Quaglio AS, Figueiredo JFC, Machado AA, et al. Anfotericina B lipídica como terapia seqüencial da anfotericina B convencional: redução da toxicidade sem perda da eficácia. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1998;31(S1):127-7.
- Johnson EM, Ojwang JO, Szekely A, Wallace TL, Warnock DW. Comparison of in vitro antifungal activities of free and liposome-encapsulated nystatin with those of four amphotericin B formulations. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(6):1412-6.
- Clark JM, Whitney RR, Olsen SJ, George RJ, Swerdel MR, Kunselman L et al. Amphotericin B lipid complex therapy of experimental fungal infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35(4):615-21.
- Hostetler JS, Clemons KV, Hanson LH, Stevens DA. Efficacy and safety of amphotericin B colloidal dispersion compared with those of amphotericin B deoxycholate suspension for treatment of disseminated murine cryptococcosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36(12):2656-60.
- Pahls S, Schaffner A. Comparison of the activity of free and liposomal amphotericin B in vitro and in a model of systemic and localized murine candidiasis. *J Infect Dis.* 1994;169(5):1057-61.
- Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH. Amphotericin B: time for a new "gold standard". *Clin Infect Dis.* 2003;37(3):415-25. Comment in: *Clin Infect Dis.* 2004;38(2):303-4; author reply 306-7. *Clin Infect Dis.* 2004;38(2):303; author reply 306-7. *Clin Infect Dis.* 2004;38(2):304-5; author reply 306-7. *Clin Infect Dis.* 2004;38(2):305-6; author reply 306-7.
- Nucci M, Loureiro M, Silveira F, Casali AR, Bouzas LF, Velasco E, et al. Comparison of the toxicity of amphotericin B in 5% dextrose with that of amphotericin B in fat emulsion in a randomized trial with cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(6):1445-8.
- Ellis M, Spence D, de Pauw B, Meunier F, Marinus A, Collette L, et al. An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 1998;27(6):1406-12. Comment in: *Clin Infect Dis.* 1998;27(6):1413-4.
- Gavalda J, Martin T, Lopez P, Gomis X, Ramirez JL,

- Rodriguez D, et al. Efficacy of high loading doses of liposomal amphotericin B in the treatment of experimental invasive pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(12):999-1004.
14. Ringden O, Meunier F, Tollemar J, Ricci P, Tura S, Kuse E, et al. Efficacy of amphotericin B encapsulated in liposomes (AmBisome) in the treatment of invasive fungal infections in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother.* 1991;28 Suppl B:73-82.
  15. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol.* 1997;98(3):711-8.
  16. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340(10):764-71.
  17. Leenders AC, Reiss P, Portegies P, Clezy K, Hop NC, Hoy J, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS.* 1997;11(12):1463-71.
  18. Tollemar J, Ringden O. Early pharmacokinetic and clinical results from a noncomparative multicenter trial of amphotericin B encapsulated in a small unilamellar liposome (AmBisome). *Drug Investig.* 1992;4:232-8.
  19. Mills W, Chopra R, Linch DC, Goldstone AH. Liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections in neutropenic patients: a single-centre experience of 133 episodes in 116 patients. *Br J Haematol.* 1994;86(4):754-60.
  20. Ng TT, Denning DW. Liposomal amphotericin B (AmBisome) therapy in invasive fungal infections. Evaluation of United Kingdom compassionate use data. *Arch Intern Med.* 1995;155(10):1093-8.
  21. Fielding RM, Smith PC, Wang LH, Porter J, Guo LS. Comparative pharmacokinetics of amphotericin B after administration of a novel colloidal delivery system, ABCD, and a conventional formulation to rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35(6):1208-13.
  22. White MH, Bowden RA, Sandler ES, Graham ML, Noskin GA, Wingard JR, et al. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis.* 1998;27(2):296-302. Comment in: *Clin Infect Dis.* 1999;28(4):935-6. *Clin Infect Dis.* 2000;30(1):236-7.
  23. Bowden R, Chandrasekar P, White MH, Li X, Pietrelli L, Gurwith M, et al. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis.* 2002;35(4):359-66. Comment in: *Clin Infect Dis.* 2002;35(4):367-9.
  24. Oppenheim BA, Herbrecht R, Kusne S. The safety and efficacy of amphotericin B colloidal dispersion in the treatment of invasive mycoses. *Clin Infect Dis.* 1995;21(5):1145-53.
  25. Bowden RA, Cays M, Gooley T, Mamelok RD, van Burik JA. Phase I study of amphotericin B colloidal dispersion for the treatment of invasive fungal infections after marrow transplant. *J Infect Dis.* 1996;173(5):1208-15.
  26. Sharkey PK, Graybill JR, Johnson ES, Hausrath SG, Pollard RB, Kolokathis A, et al. Amphotericin B lipid complex compared with amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1996;22(2):315-21. Comment in: *Clin Infect Dis.* 1996;22(2):329-30.
  27. Mehta J, Chu P, Powles R, Kelsey S. Amphotericin B lipid complex for the treatment of presumed or confirmed fungal infections in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Drugs Today.* 1996;32:417-21.
  28. Merhav H, Miele L. Amphotericin B lipid complex in the treatment of invasive fungal infections in liver transplant patients. *Transplant Proc.* 1997;29(6):2670-4.
  29. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, Perfect JR, Horwith G, Lee L, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis.* 1998;26(6):1383-96. Comment in: *Clin Infect Dis.* 2000;30(1):236-7.
  30. Tavares W. Azóis antifúngicos. In: Tavares W, editor. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 869-86.
  31. Diakema DJ, Messer AS, Hollis RJ, Jones RN, Pfaller MA. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. *J Clin Microbiol.* 2003;41(8):3623-6.
  32. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis.* 2003;36(5):630-7.
  33. Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Greenhalgh K, Allen MJ, Kleinermans D. Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous- to oral-dose escalation regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(8):2546-53.
  34. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002;347(6):408-15.
  35. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2002;34(5):563-71. Comment in: *Clin Infect Dis.* 2002;35(10):1273-5.
  36. Pedroche CD, Cisneros JM, Lumbreras C, Aguado JM. Tratamiento con voriconazol de las infecciones fúngicas invasoras. Evaluación de la experiencia del uso compasivo de voriconazol en España. *Rev Esp Quimioterap.* 2005; 18:149-58.
  37. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2005;366(9495):1435-42. Comment in: *Lancet.* 2005;366(9495):1413-4. *Lancet.* 2006;367(9512):728-9; author reply 729.
  38. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, Yanovich S, Stiff P, Greenberg R, Donowitz G, Schuster M, Reboli A, Wingard J, Arndt C, Reinhardt J,

- Hadley S, Finberg R, Laverdiere M, Perfect J, Garber G, Fioritoni G, Anaissie E, Lee J; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med*. 2002;346(4):225-34.
39. Perfect JR, Marr KA, Walsh T, Greenberg RN, DuPont B, de la Torre-Cisneros J, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2003;36(9):1122-31.
  40. Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin. *Clin Infect Dis*. 2003;36(11):1445-57.
  41. Espinel-Ingroff A. 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*. 1998;36(10):2950-6.
  42. Arathoon E, Gotuzzo E, Noriega LM, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(2):451-7.
  43. Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, Noriega LM, Kartsonis NA, Lupinacci RJ, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med*. 2002;113(4):294-9.
  44. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J; Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002;347(25):2020-9. Comment in: *ACP J Club*. 2003;139(1):15. *N Engl J Med*. 2002;347(25):2070-2. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1287-8; author reply 1287-8.
  45. Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, Sable CA, Kartsonis NA, Ngai A, Taylor A, Patterson TF, Denning DW, Walsh TJ; Caspofungin Salvage Aspergillosis Study Group. 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(11):1563-71.
  46. Walsh TJ, Tepler 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(14):1391-402.
  47. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM, Powderly WG, Hafner R, Kauffman CA, Dismukes WE; U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*. 2002;137(2):105-9. Summary for patients in: *Ann Intern Med*. 2002;137(2):154. Summary for patients in: *Ann Intern Med*. 2002;137(2):154.
  48. Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis*. 1998;27(3):603-18.
  49. Wingard JR. Lipid formulations of amphotericins: are you a lump or a splitter? *Clin Infect Dis*. 2002;35(7):891-5. Comment on: *Clin Infect Dis*. 2002;34(6):730-51. *Clin Infect Dis*. 2002;35(7):896-7; author reply 897-8.
  50. Martinez R, Malta MHB, Verceze AV, Arantes M, Vitali LH. Avaliação do complexo lipídico de anfotericina B (ABLC) no tratamento da paracoccidiodomicose experimental. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35(Supl 1):183-3.
  51. Dietze R, Fowler VG Jr, Steiner TS, Pecanha PM, Corey GR. Failure of amphotericin B colloidal dispersion in the treatment of paracoccidiodomycosis. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;60(5):837-9.
  52. Rapp RP. Changing strategies for the management of invasive fungal infections. *Pharmacotherapy*. 2004;24(2 Pt 2):45-28S; quiz 29S-32S.
  53. Klatersky J. Empirical antifungal therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2004; 23(2):105-12.
  54. Telles FQ, Goldani Telles FQ, Goldani LZ, Goodrich JM, Schlamm HT, Shikanai-Yasuda MA. An open-label comparison of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidiodomycosis. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2005; 47 (Suppl.14):40-9.
  55. Wheat J, Sarosi G, Mckinsey D, Hamill R, Bradsher R, Johnson P et al. Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2000; 30: 688-95.
  56. Steinbach WJ, Stevens DA. Review of never antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(Suppl 3): S 157-87.
  57. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis*. 2000;30:710-8.
  58. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2004; 38:161-89.
  59. Hospenthal DR. Uncommon fungi. In. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 3068-79.
  60. Patterson TF. Combination antifungal therapy. *Ped Infect Dis J*. 2003; 22:555-6.