

FACULDADE SANTA EMÍLIA
CENTRO DE CONSULTORIA EDUCACIONAL

VINÍCIUS MEDEIROS DE MAGALHÃES

**UTILIZAÇÃO DE EQUINOCANDINAS NA TERAPIA ANTIFÚNGICA
EM NEONATOS**

RECIFE
2012

VINÍCIUS MEDEIROS DE MAGALHÃES

**UTILIZAÇÃO DE EQUINOCANDINAS NA TERAPIA ANTIFÚNGICA
EM NEONATOS**

Monografia apresentada à Faculdade Santa Emília e Centro de Consultoria Educacional, como exigência do Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Farmácia Hospitalar e Clínica.

**RECIFE
2012**

VINÍCIUS MEDEIROS DE MAGALHÃES

**UTILIZAÇÃO DE EQUINOCANDINAS NA TERAPIA ANTIFÚNGICA
EM NEONATOS**

Monografia para obtenção do grau de Especialista em Farmácia Hospitalar e Clínica.

Recife, 10 agosto de 2012.

EXAMINADOR:

Nome: _____

Titulação: _____

PARECER FINAL:

AGRADECIMENTOS

A Deus, por possibilitar a realização de mais um trabalho dentre tantos que almejo realizar na minha vida acadêmica.

Aos meus pais Aurélio e Fátima, meus irmãos Marcos Aurélio e Gustavo por todo apoio e força em todos os momentos difíceis.

Aos meus colegas da Pós-Graduação em Farmácia Clínica, meu muito obrigado pelos bons momentos de descontração. Pessoas especiais que estarão sempre em minha memória.

Ao professor Gustavo Dimech pela orientação criteriosa na realização deste trabalho.

À coordenação do CCE, por todo apoio técnico e pedagógico.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a concretização de mais um trabalho.

Muito obrigado!!!

**“A mente que se abre a uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho original”.**

Albert Einstein

RESUMO

Nos últimos 45 anos, a incidência de *Candida* spp. tem aumentado devido as mudanças no modo com que as pessoas tornaram-se susceptíveis, fazendo com que esse micro-organismo seja considerado o terceiro mais isolado de amostras da corrente sanguínea. Desta forma, candidemia pode ser definida como a infecção da corrente sanguínea causada por leveduras do gênero *Candida*. O aumento na frequência de candidemia em unidades de terapia intensiva está associado, entre outros fatores, a internações prolongadas de até 30 dias, implicando assim, em elevado custo hospitalar. Diante desta situação, surge a necessidade da utilização de antifúngicos para a terapia profilática ou empírica, onde esta prática tem gerado trocas epidemiológicas. Em se tratando de neonatos, a colonização por este micro-organismo pode ser secundária através da transmissão vertical pela mãe ou horizontal pela aquisição nosocomial (berçário ou unidade de tratamento intensivo neonatal). Entre as drogas utilizadas no tratamento destas infecções temos a classe das equinocandinas (caspofungina, micafungina e anidulafungina), as quais possuem mecanismo de ação único com duplo benefício. Neste contexto, o presente trabalho discorre sobre o gênero *Candida* dando ênfase a terapia antifúngica utilizada em quadros de candidemia neonatal, abordando de forma mais ampla o uso clínico das equinocandinas no tratamento destes pacientes.

Palavras-chave: *Candida* spp, candidemia, equinocandinas, neonatos.

ABSTRACT

Over the past 45 years, the incidence of *Candida* spp. has increased due to changes in the way people may become, making this microorganism is considered the third most samples isolated from the bloodstream. Thus, candidemia can be defined as a bloodstream infection caused by *Candida* species. The increased frequency of candidemia in intensive care units is associated, among other factors, prolonged hospital stay of 30 days, and hence, in higher hospital costs. In this situation, there is a need for the use of antifungal prophylaxis or empiric therapy, where this practice has generated epidemiological changes. In the case of neonates, colonization by this microorganism may be secondary transmission by the mother or horizontally by acquiring nosocomial (nursery or neonatal intensive care unit). Among the drugs used to treat these infections have the class of echinocandins (caspofungin, micafungin and anidulafungin). In this context, this paper discusses the genus *Candida* emphasizing antifungal therapy used in cases of neonatal candidemia, addressing more broadly the clinical use of echinocandins in the treatment of these patients.

Keywords: *Candida* spp, candidemia, echinocandins, neonates.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	08
1 REFERENCIAL TEÓRICO	11
1.1 CANDIDEMIA NEONATAL.....	11
1.2.TERAPIA ANTIFÚNGICA.....	13
1.3 EQUINOCANDINAS.....	18
1.3.1 Caspofungina.....	19
1.3.2 Micafungina.....	21
1.3.3 Anidulafungina.....	23
CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
REFERÊNCIAS	28

INTRODUÇÃO

As espécies do gênero *Candida*, de acordo com a taxonomia, estão incluídas no Reino Fungi, Divisão Eumycota, Subdivisão Deuteromycotina, Classe Blastomycetes, Família Cryptococcacea (GIOLO & SVIDZINSKI, 2010).

São micro-organismos comensais podendo, em algumas circunstâncias, causar doenças dependendo da sua localização no corpo humano. São encontrados em variados ecossistemas, como solo, alimentos, água; podendo ser considerados, em alguns casos, um grande problema de saúde pública pela associação a altas taxas de morbi-mortalidade (DIGNANI et al, 2009; GIOLO & SVIDZINSKI, 2010; PFALLER et al, 2011).

Nos últimos 45 anos, a incidência de *Candida* spp. tem aumentado devido as mudanças no modo com que as pessoas tornaram-se susceptíveis, fazendo com que esse micro-organismo seja considerado o terceiro mais isolado de amostras da corrente sanguínea; principalmente de hemoculturas de pacientes hospitalizados (DIGNANI et al, 2009; SPELLBERG et al, 2006; PFALLER et al, 2011).

Segundo Giolo & Svidzinski (2010) nos EUA a taxa de infecção da corrente sanguínea por *Candida* spp. é da ordem de 7,6% dos casos, superado apenas por estafilococos coagulase-negativo (31,9%), *Staphylococcus aureus* (15,7%) e *Enterococcus* spp. (11,1%).

Desta forma, *Candida* spp. tem sido considerada a quarta causa de sepse, com prevalência para *Candida albicans*, porém a frequência das espécies não-*albicans* vem aumentando drasticamente (FRANÇA et al, 2008).

São conhecidas mais de 200 espécies de *Candida*; sendo que *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae*, as espécies não-*albicans* de importância clínica. Adicionalmente, *C. kefyr*, *C. famata*, *C. dubliniensis*, *C. stellatoidea*, *C. rugosa*, *C. utilis*, *C. inconspicua* e *C. norvegensis*, caracterizadas como espécies emergentes (DIGNANI et al, 2009; BARBEDO & SGARBI, 2010).

O aumento na frequência de candidemia em unidades de terapia intensiva está associado, entre outros fatores, a internações prolongadas de até 30 dias, implicando assim, em elevado custo hospitalar. Notadamente, a colonização é uma condição que precede a infecção e, uma vez colonizando a pele de pacientes

admitidos em UTI's, bem como as mãos de profissionais da saúde que manipulam soluções glicosadas e cateter venoso central, podem surgir quadros infecciosos graves (MÍMICA et al, 2009; HINRICHSEN et al, 2008).

C. parapsilosis é a espécie mais associada ao uso da terapia nutricional total em prematuros internados em unidades de terapia intensiva neonatal. *C. glabrata* tem predominância em adultos, principalmente idosos, colonizando principalmente a mucosa oral, podendo ocorrer no restante do tubo digestivo. Já *C. tropicalis* acomete pacientes de todas as idades, porém adultos e idosos com maior frequência (HINRICHSEN et al, 2008; FRANÇA et al, 2008; MENEZES et al, 2009).

As manifestações clínicas são inespecíficas, onde a febre é o sinal mais comum. A origem do foco infeccioso pode ser endógeno, através do fenômeno de translocação de algumas espécies; ou exógeno, principalmente pelo uso de dispositivos, por exemplo, cateter venoso central (FRANÇA et al, 2008).

Diante desta situação, surge a necessidade da utilização de antifúngicos para a terapia profilática ou empírica, onde esta prática tem gerado trocas epidemiológicas destacando o aparecimento de cepas que desenvolveram resistência antifúngica secundária e a substituição de espécies susceptíveis por outras com resistência intrínseca (TORRES et al, 2009).

Existem quatro classes de medicamentos utilizados no tratamento de infecções fúngicas invasivas: polienos, triazóis, análogos de nucleosídeos e equinocandinas. Os polienos incluem a anfotericina B e suas formulações (lipossomal, complexo lipídico e dispersão coloidal). Os triazóis: fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e ravuconazol. Na classe dos análogos nucleosídicos, a fluocitosina é o fármaco mais conhecido. Para a classe das equinocandinas, são conhecidas três drogas principais: caspofungina, micafungina e anidulafungina. (BLYTH et al, 2007).

Entre as equinocandinas, a anidulafungina foi a primeira molécula isolada com posterior descobrimento da caspofungina e micafungina; entretanto, somente em 2001 a caspofungina foi liberada para uso em humanos, seguido da micafungina em 2005 e finalmente anidulafungina em 2006 (CORTÉZ & RUSSI, 2011).

A utilização de forma equivocada dos antifúngicos pode gerar o advento da resistência, onde esta pode ser classificada como microbiológica ou clínica, na última situação caracteriza-se pela inibição de um agente microbiano empregando uma concentração de antifúngico maior do que a concentração normal dita segura,

assim, os isolados não são inibidos pelas concentrações geralmente utilizadas em posologias normais e/ou quando demonstram MICs (Concentrações Inibitórias Mínimas) que se enquadram na faixa onde os mecanismos de resistência específicos são prováveis (PFALLER et al, 2012).

Neste contexto, o presente trabalho discorre sobre o gênero *Candida* dando ênfase a terapia antifúngica utilizada em quadros de candidemia neonatal, abordando de forma mais ampla o uso clínico das equinocandinas no tratamento destes pacientes.

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 CANDIDEMIA NEONATAL

Candidemia pode ser definida como a infecção da corrente sanguínea causada por leveduras do gênero *Candida* em que durante o processo de estabelecimento a levedura participa ativamente expressando seus fatores de virulência, favorecendo assim sua patogênese (GIOLO & SVIDZINSKI, 2010).

Sua epidemiologia é estudada de forma extensiva na Europa e nos Estados Unidos, porém na América Latina as pesquisas nesse sentido são desconhecidas, fazendo com que a incidência da candidemia seja elevada em grandes centros médicos (COLOMBO et al, 2006).

Os grupos em idade pediátrica possuem características fisiológicas, imunológicas e anatômicas importantes, principalmente esta última em recém-nascidos prematuros devido a diminuição da queratina na pele e espessura reduzida da mesma. Adicionalmente, características imunológicas podem ser definidas nessa faixa etária como imaturidade funcional de linfócitos T, mono e polimorfonucleares aumentando sua susceptibilidade (DIGNANI et al, 2009).

Para Paulo Margotto, os recém-nascidos de alto risco de sepse fúngica são os pré-termos com menos de 32 semanas, onde cerca de 1,2% daqueles que ficam internados em UTI neonatal com peso menor de 1500 gramas ao nascer, adquire infecção fúngica, no intervalo de tempo de hospitalização, com uma variação entre 4 a 15% dos casos.

Segundo Eugene Leibovitz (2011), a colonização em recém-nascidos pode ser secundária através da transmissão vertical pela mãe ou horizontal pela aquisição nosocomial (berçário ou unidade de tratamento intensivo neonatal).

Adicionalmente, o trato gastrointestinal e a pele de neonatos acabam funcionando como reservatórios, levando a sequência de eventos que culmina na infecção grave, envolvendo a quebra da barreira epitelial com consequente disseminação hematogênica (SMITH et al, 2005).

Na candidíase invasiva, as leveduras do gênero *Candida* possuem predileção por alguns órgãos, como: rins, olhos, sistema nervoso central e coração; desta forma insuficiência renal, meningite, osteomielite, endocardite e doenças da retina

caracterizam os quadros de infecção por estes micro-organismo (BRISAUD et al, 2011).

Existem vários fatores de riscos ligados ao hospedeiro que são considerados como facilitadores da infecção fúngica, incluindo: uso de antibióticos de amplo espectro, bloqueadores H2 e esteróides, tempo prolongado de internação, neutropenia, nutrição parenteral, sonda vesical, ventilação mecânica, cateter venoso central. Riscos subjacentes, como: tipo de pré-maturidade, doenças malignas hematológicas, imunodeficiências congênitas favorecem a infecção por *Candida* spp (GIOLO & SVIDZINSKI, 2010; ROILIDES & WALSH, 2010).

Nos últimos anos, as infecções invasivas causadas por espécies de *Candida* não-*albicans* tem aumentado, com predominância na América Latina para as espécies de *Candida parapsilosis* e *tropicalis*. Apesar das variações epidemiológicas em recém-nascidos não serem muito claras, estima-se que quadros de candidemia por *C. parapsilosis* estejam relacionadas a uma fonte externa; seja por meio de soluções e materiais contaminados ou transmissão através das mãos dos trabalhadores de saúde (HINRICHSEN et al, 2008; COLOMBO et al, 2006; BASSETTI et al, 2010).

C. parapsilosis é uma levedura da flora comensal da pele e pode, em alguns casos, ser responsável pela infecção; é a segunda espécie mais isolada entre as leveduras do gênero *Candida* fazendo parte do complexo “psilosis” juntamente com *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*, porém estas duas últimas com menor índice de isolamento em culturas, mas que podem exibir perfis de sensibilidade diferentes entre si (THIERRY et al, 2011).

Os sinais de infecção em neonatos são inespecíficos e sutis, logo os sintomas incluem: letargia, apnéia, hipotensão, desconforto respiratório, distensão abdominal, hiperglicemia e instabilidade da temperatura. A doença disseminada é geralmente grave e exige terapia antifúngica, e quadros de candidemia persistente em pacientes usuários de cateter venoso central foi evidente por até 43 dias (SMITH et al, 2005; THEOKLIS ZAOUTIS, 2010).

São considerados fatores relevantes em estudos com pacientes pediátricos além do uso de cateter venoso, os tubos endotraqueais que destroem as barreiras naturais permitindo a penetração, multiplicação e conseqüentemente invasão em áreas estéreis do corpo (FILIOTI et al, 2010).

1.2 TERAPIA ANTIFÚNGICA

A utilização de antifúngicos em pacientes ingressos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) tem aumentado nas últimas décadas e um dos principais motivos de sua prescrição é a gravidade extrema destes pacientes, com riscos de desenvolver infecções fúngicas, permitindo o início desta terapia de forma preventiva (LERMA, 2007).

Muitas vezes, o fracasso desta terapia sistêmica inclui alguns parâmetros que devem ser observados, tais como: doses inadequadas, parâmetros farmacocinéticos deficientes, interações medicamentosas, neutropenia grave, emergência do fenômeno de resistência à antifúngicos, entre outros (BOFF et al, 2008).

Desta forma, o aumento da resistência a drogas antifúngicas alerta para a necessidade do desenvolvimento de estratégias que evitem a sua disseminação entre os fungos, como aconteceu com as bactérias (MENEZES et al, 2009).

Frequentemente atribuiu-se a resistência de *Candida* spp. à classe de antifúngicos conhecida como azóis devido a pressão seletiva causada pelo uso destas drogas, seja de forma profilática ou empírica, atrelado a ampla variedade de espécies que respondem de forma diferente aos medicamentos de combate (SANTOS JR. et al, 2005).

Diversos trabalhos demonstram que o aparecimento de resistência em pacientes com infecções recorrentes está intrinsecamente relacionado a longa exposição do hospedeiro ao mesmo antifúngico evidenciado no fato de que cepas anteriormente sensíveis passam a exibir perfis de sensibilidade alterado (MÍMICA et al, 2009).

Durante décadas, os poliênicos eram a única classe de antifúngicos disponível para o tratamento de candidíase invasiva; com o advento da classe dos azóis, os médicos puderam ser capazes de escolher entre os vários agentes o mais indicado para a terapêutica do paciente com quadros de candidemia (SPELLBERG et al, 2006).

O mecanismo de ação geral dos poliênicos seria a ligação ao ergosterol ancorado na membrana da célula fúngica formando poros com desestabilização da mesma, culminando na morte do micro-organismo. O principal representante desta classe é a anfotericina B que apresenta boa tolerabilidade em recém-nascidos,

sendo mais vulgarmente utilizada no tratamento de infecções sistêmicas por *Candida* spp (PAMMI, 2010).

A anfotericina B foi aprovada para uso em adultos em 1958 e liberada, posteriormente, para a pediatria. Sua ligação às proteínas plasmáticas é alta (95%), distribui-se amplamente pelo corpo e tem meia-vida longa em lactentes (15 horas). A nefrotoxicidade é o efeito colateral mais importante nos pacientes em uso de anfotericina B desoxicolato (TESTONI et al, 2012).

Esta droga é o padrão de referência para o tratamento de candidíase invasiva com atividade satisfatória *in vitro* para todas as cepas de *Candida*, porém quadros de toxicidade são bem evidentes, principalmente nefrotoxicidade, o que fez com que várias formulações fossem desenvolvidas para minimizar os efeitos colaterais produzidos (SPELLBERG et al, 2006).

As formulações a base de anfotericina B possuem a capacidade de oferecer maior dose do medicamento com os menores níveis de toxicidade, porém são significativamente mais caros em relação ao padrão; são reservados para pacientes com reações de tolerância à infusão ou disfunção renal durante a administração da anfotericina B padrão; adicionalmente, estes devem ser evitados em infecções por *Candida* que envolvam o trato urinário (PAMMI, 2010).

Nos vários estudos que comparam as formulações da anfotericina B (lipossomal, complexo lipídico e dispersão coloidal) com a convencional (desoxicolato) a pediatria não é incluída, onde os resultados obtidos para adultos são extrapolados para as crianças; e estudos em adultos com febre prolongada e neutropenia revelam que não há diferenças significativas no sucesso dessa terapêutica em relação a outras classes de antifúngicos, porém o numeroso índice de toxicidade associado ao uso destas formulações isoladamente quando comparado às novas classes tem levado a terapias combinadas (BLYTH et al, 2007).

Em estudos não-randomizados, tem-se demonstrado que anfotericina B lipossomal e anfotericina B complexo lipídico são efetivas no tratamento de candidíase disseminada e que estas drogas foram liberadas pelo FDA (Food and Drug Administration) para serem usadas em pacientes com candidíase refratária ou intolerantes a anfotericina B desoxicolato (SPELLBERG et al, 2006).

Segundo Theoklis Zaoutis (2010) diferenças anatômicas e fisiológicas existentes entre pacientes adultos e pediátricos influenciam na abordagem do

tratamento antifúngico, onde questões relacionadas à toxicidade de drogas, parâmetros farmacocinéticos e de dosagem devem ser levadas em consideração na tomada de decisão de escolha da terapia.

Em pacientes enfermos, o uso de numerosos medicamentos expõe o paciente à possibilidade de interações medicamentosas e a escolha do melhor antifúngico ainda é um desafio na clínica; em se tratando da pediatria, as dosagens devem ser ajustadas com base nos dados obtidos de estudos em adultos. Em UTI's com alta taxa de candidíase invasiva, o fluconazol pode ser utilizado na profilaxia de pacientes recém-nascidos com peso inferior a 1.000 gramas ao nascer; isso previne a infecção invasiva por *Candida* spp já que os recém-nascidos possuem alta prevalência de sepses fúngicas (BASSETTI et al, 2010; PROCIANOY et al, 2006).

A terapia com anfotericina B inicia-se na dose de 1mg/kg/dia após a coleta de hemocultura e líquido; o cateter venoso deve ser removido e/ou substituído com implantação em local distinto anatomicamente (A-II); a duração do tratamento deve ser de 3 semanas (B-II), com dose cumulativa de até 30mg/kg (PAPPAS et al, 2009). A anfotericina B lipossomal deve ser administrada na dose de 3mg/kg/dia e anfotericina B complexo lipídico de 3 a 5mg/kg/dia, esta última recomendada para crianças com menos de um mês de vida (BASSETTI et al, 2010).

Em relação à susceptibilidade espécie-específica, todas as espécies relacionadas com a doença invasiva em neonatos demonstram eficiente sensibilidade frente à anfotericina B, porém *Candida lusitanae* apresenta sensibilidade variável (BLYTH et al, 2007).

A resistência *in vitro* aos antifúngicos ainda é considerada baixa, porém o uso profilático em pacientes com maior risco de desenvolver infecções nosocomiais por fungos tem alterado esse perfil. Uma das drogas mais utilizadas para esse fim em hospitais é o fluconazol; respondendo, ao mesmo em parte, pela diminuição de infecções causadas por *C. albicans* e, em contra partida, alterando o perfil de sensibilidade de espécies não-*albicans*, entre elas *C. glabrata* e *C. krusei* (GIOLO & SVIDZINSKI, 2010).

Na classe de antifúngicos conhecida como azóis, caracterizam-se drogas responsáveis por inibir a enzima fúngica dependente do citocromo P-450, lanosterol desmetilase, que inibe assim a síntese de ergosterol, alterando a integridade da membrana celular, possuindo duas subclasses: imidazóis (miconazol, cetoconazol), e triazóis (fluconazol, itraconazol, voriconazol) (PROIA, 2006).

O fluconazol é um triazol de primeira geração e um dos antifúngicos mais prescritos em todo mundo; possui boa tolerabilidade sendo considerado um agente seguro, com boa atividade clínica contra *Cryptococcus neoformans* e a maioria das espécies de *Candida* (SANTOS JR et al, 2005).

Embora os poliênicos apresentem superior atividade *in vitro* frente aos isolados de *Candida* spp, estudos multicêntricos randomizados comparando o fluconazol com a anfotericina B desoxicolato demonstram que suas eficácias são equivalentes em pacientes não neutropênicos com quadros de candidemia. O fluconazol possui significativa disponibilidade por via intravenosa, sendo altamente biodisponível por via oral, seu custo para aquisição é baixo fazendo com que ele seja largamente utilizado nos grandes centros (SPELLBERG et al, 2006).

O fluconazol é uma droga bastante utilizada na neonatologia, possui excelente penetração nos tecidos, a dose recomendada para neonatos é de 6 a 12mg/kg/dia, devendo sempre ser avaliado, na terapia empírica, a existência de resistência adquirida ou espécies inatas (*C. glabrata* e *C. krusei*). O itraconazol e o voriconazol podem ser utilizados como alternativa ao tratamento, porém vários parâmetros devem ser evidenciados para se estabelecer a terapia (BRISAUD et al, 2011).

Em relação ao itraconazol, possui atividade antifúngica similar (*in vitro*) ao fluconazol e a dose para neonatos deve ser de 2,5-5mg/kg duas vezes ao dia (SPELLBERG et al, 2006; BLYTH et al, 2007)

Um outro triazol é o voriconazol que foi aprovado pelas agências reguladoras como medicamento para tratar aspergilose, assim como casos de candidemia em pacientes não-neutropênicos. Para infecções invasivas graves por *Candida* (incluindo *C. krusei*) resistente ao fluconazol, o voriconazol deve ser reservado como segunda ou terceira linha de agente pelo relato de resistência em raros casos de aspergilose invasiva em neonatos (LERMA, 2007; TESTONI et al, 2012).

Ainda na subclasse dos triazóis temos o posaconazol e ravuconazol, onde este primeiro apresenta uma excelente atividade frente à maioria das espécies de *Candida*, incluindo cepas resistentes ao fluconazol; sendo limitado o uso do posaconazol em crianças (BLANCO et al, 2009; TESTONI et al, 2012).

O ravuconazol encontra-se em estudos clínicos de fase II; possui atividade contra *Candida* spp. assim como para *Aspergillus*, *C. neoformans*, *H. capsulatum* e

C. immitis; é considerado fungicida, mas infelizmente ainda não se tem dados concretos para a pediatria (PROIA, 2006; CHAKRABERTI et al, 2009).

1.3 EQUINOCANDINAS

É a classe de antifúngicos que possui grupos volumosos, semi-sintéticos, composto peptídico cíclicos (hexapeptídicos), possuindo um N ligado ao lado acil lipídico porém com hidroxilação diferente; seu mecanismo geral de ação é a inibição não competitiva da β -(1,3)-D-glucano sintase, enzima esta responsável pela síntese da parede celular de fungos que é composta de um complexo de proteínas e polícarboidratos, por exemplo, glucano, manana e quitina; assim, o bloqueio desta enzima provoca uma instabilidade osmótica comprometendo a integridade da membrana destes micro-organismos levando-os à morte (MORRIS & VILLMANN, 2006).

As equinocandinas possuem mecanismo de ação único com duplo benefício: possibilitam a combinação bem sucedida com outros agentes que atuam na membrana celular; adicionalmente, estas drogas apresentam biodisponibilidade baixa e devem ser administradas por via endovenosa (CHAKRABARTI et al, 2009).

Devido ao seu mecanismo de ação, as equinocandinas demonstram um excelente espectro de ação e potência. Por possuírem meia-vida longa, as drogas desta classe podem ser administradas uma vez ao dia, e ao contrário dos azóis não são metabolizadas pelo citocromo P-450, logo há mínima ou nenhuma interação droga-droga, sendo bem toleradas com poucos efeitos colaterais devido a sua especificidade de ação na célula fúngica. Embora os testes de susceptibilidade *in vitro* não estejam totalmente padronizados, estas drogas são consideradas como fungicida para a maioria das espécies de *Candida*, incluindo espécies resistentes à azólicos, e *C. lusitaniae* resistente à anfotericina B apresenta sensibilidade aceitável. Parece ser uma exceção em relação às espécies de *C. parapsilosis* em que esta classe de medicamentos possui efeito fungistático em neonatos (PFALLER et al, 2011; PROIA, 2006; SMITH et al, 2005).

Em estudos realizados *in vitro*, as equinocandinas apresentaram efeito fungicida dependente da concentração, e tem sido confirmado seu efeito *in vivo* no qual os melhores parâmetros farmacológicos são a concentração máxima e área abaixo da curva, existindo diferenças em relação à farmacocinética (exceção para a

disponibilidade oral que é baixa para todas as drogas desta classe) (CÓRTEZ & RUSSI, 2011).

1.3.1 Caspofungina

A caspofungina apresenta atividade fungicida *in vitro* contra todas as espécies de *Candida* clinicamente importante em neonatos; porém os dados farmacocinéticos ainda são escassos nesse tipo de paciente tornando seu uso limitado (SMITH et al, 2007).

Em 2001, o FDA (Food and Drug Administration) aprova a caspofungina para uso clínico em pacientes com indicação de candidíase oral e esofágica, candidemia, candidíase intra-abdominal e peritoneal, neutropenia, assim como para aspergilose invasiva. Ensaio clínico randomizado comparando o uso clínico da caspofungina e fluconazol aponta taxas de sucesso semelhantes para as duas drogas em questão; evidenciando observações clínicas relevantes no tocante ao tratamento de infecções resistentes aos azóis; sendo também indicada como tratamento empírico de pacientes neutropênicos febris (LOO, 2007).

Mora-Duarte e cols. (2002) relatam que em um estudo duplo-cego a única diferença observada no sucesso terapêutico quando comparadas a eficácia clínica da caspofungina versus a anfotericina B em pacientes não-neutropênicos, é o aparecimento de efeitos adversos para esta última; apesar de não serem excluídos os pacientes neutropênicos, os dados foram examinados cautelosamente já que o uso da caspofungina nesse perfil de paciente ainda é incerto. Os pacientes ao final do estudo puderam ser avaliados e a caspofungina mostrou-se eficaz e menos tóxica quando comparada com anfotericina B, podendo ser considerada uma alternativa no tratamento da candidíase invasiva.

A caspofungina assim como todas as drogas da classe das equinocandinas possui baixa disponibilidade oral, com a mínima concentração de metabólitos ativos na urina sendo inviável sua indicação em quadros de infecção urinária; possui farmacocinética linear através de administrações intravenosas e é metabolizada principalmente pelo fígado através de reações de hidrólise e N-acetilação de forma lenta a metabólitos inativos. Sua eliminação ocorre de forma gradativa ao longo do tempo sendo eliminada principalmente pela bile. Em estudos avaliando a utilização da caspofungina em recém-nascidos com quadros clínicos de candidíase invasiva,

revelou que doses de 2mg/kg/dia resultou em concentrações plasmáticas semelhantes em adultos que receberam 50mg por dia (ESCHENAUER et al, 2007).

A atividade *in vitro* da caspofungina para *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, e *C. lusitaniae* é comprovada, no entanto, as MICs para *C. parapsilosis* são maiores quando comparadas com outras espécies, levantando algumas discussões a respeito da sua eficácia clínica (SPELLBERG et al, 2006).

Em estudos testando a hipótese de que doses crescentes de equinocandinas podem otimizar os resultados já que a sua concentração é dependente da farmacodinâmica, o acetato de caspofungina 50mg/dia (após dose de ataque de 75mg) foi comparado com acetato de capofungina 150mg/dia em um estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego em pacientes com candidíase invasiva. A flebite no local da administração foi o evento adverso mais comum, sendo evidenciados aumentos dos níveis da aspartato aminotransferase (AST), alanina transaminase e fosfatase alcalina em ambos os grupos (HOLT & DREW, 2011).

Os dados são bem limitados sobre o uso da caspofungina como monoterapia em pacientes pediátricos com candidíase invasiva, porém resultados bastante interessantes são obtidos quando a caspofungina é substituída pelo desoxicolato de anfotericina B em neonatos com infecção persistente; adicionalmente, caspofungina pode ser adicionada à esquemas que apresentam falhas, sem efeitos colaterais, em uma variedade destes pacientes, incluindo os de baixo peso ao nascer, transplantados, e crianças de até 3 anos com infecção persistente, obtendo-se resultados positivos (ESCHENAUER et al, 2007).

A caspofungina encontra-se disponível no mercado em preparações intravenosas em frascos contendo 50 ou 70mg na forma de acetato de caspofungina, pó liofilizado que deve ser reconstituído com solução de cloreto de sódio 0,9%, água estéril para injeção, água bacteriostática com metil e propilparabeno, água para injeção com benzil 0,9% e álcool. Esta solução deve ser usada dentro de 24 horas, podendo ser armazenada à 77°F ou abaixo dentro de 48 horas, onde a solução deve ser infundida durante aproximadamente 1 hora (MORRIS & VILLMANN, 2006).

A caspofungina pode interagir com alguns fármacos que são dependentes do citocromo P-450 para sua metabolização, tais como: rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, ciclosporina, tacrolimus e nevirapina; diminuindo assim a concentração da equinocandina (CÓRTEZ & RUSSI, 2011).

Lopes e cols. (2010) relatam um estudo de utilização da caspofungina em um neonato pré-termo, com hemocultura positiva para *C. albicans* iniciando tratamento com anfotericina B lipossomal (7mg/kg por 24 horas). Pela persistência de positividade das hemoculturas, foi iniciado no 28º dia tratamento com caspofungina (2mg/kg para 24 horas) pela suspeita clínica de resistência do patógeno à anfotericina B. Foi continuado o uso da anfotericina B até a negatificação das hemoculturas; o paciente utilizou a caspofungina por um total de 28 dias tendo alta sem problemas clínicos evidentes. Os autores inferem que a casfungina é uma ótima alternativa terapêutica nos casos de candidíase invasiva em recém-nascidos de extremo baixo peso em situação de risco de vida.

Os efeitos adversos mais comumente encontrados com o uso da caspofungina compreendem: febre, dor de cabeça e erupção cutânea; aumento das transaminases hepáticas e hipocalcemia foi detectado em poucos pacientes. Em estudos retrospectivos com crianças menores de 3 anos de idade, não foram evidenciados efeitos adversos mais graves (TESTONI et al, 2012).

1.3.2 Micafungina

A micafungina foi aprovada pelo FDA em 2005 demonstrando um amplo espectro *in vitro* contra várias espécies de *Candida* incluindo *C. albicans* resistente aos azóis; embora não tenha sido liberado seu uso em candidíase invasiva, apresenta eficácia semelhante à caspofungina (LOO, 2006).

É uma equinocandina com bom perfil farmacocinético tornando-a atraente para a utilização em recém-nascidos, onde a dose de ataque não necessita de ajuste em pacientes com insuficiência renal; apresentando amplo espectro contra espécies de *Candida* resistentes aos azóis; é útil no tratamento das espécies *C. parapsilosis* e *C. lusitaniae* com MIC (Concentração Inibitória Mínima) alta, embora os resultados tenham sido melhores quando as doses são de 2-2,5mg/kg/dia (MONTEJO & QUINDÓS, 2011).

Algumas características referentes à farmacocinética desta droga devem ser destacadas, tais como: metabolismo hepático pelas arilfosfatases e COMT (catecol ortometil transferase), boa distribuição nos tecidos como rim, baço e fígado. Sua eliminação é de 71% fecal e 10% renal, com ligação às proteínas plasmáticas de 90-

99%, não possuindo estudos que comprovem a interação com outras drogas (CORTÉZ & RUSSI, 2011).

Micafungina tem sido estudada em crianças e recém-nascidos onde a dose diária deve ser de 2-4mg/kg, porém em neonatos exige-se doses de 10-12mg/kg a fim de atingir a concentração terapêutica ideal. A utilização da micafungina na dose de 10-15mg/kg/dia, garante concentrações séricas adequadas para a cobertura do SNC em neonatos e lactentes jovens com declínio da carga fúngica; adicionalmente, apesar dos dados escassos, sugerem uma boa segurança e eficácia para ser usada clinicamente na pediatria (THEOKLIS ZAOUTIS, 2010; CAUDLE et al, 2012).

Em um estudo com pacientes pediátricos comparou-se a eficácia da terapia utilizada confrontando dados entre micafungina (2mg/kg/dia) versus anfotericina B lipossomal (3mg/kg/dia) em quadros clínicos de candidíase invasiva, sendo incluído neste estudo neonatos com uma ou mais culturas positivas e sinais de infecção em outro sítio estéril. O sucesso terapêutico foi conseguido nos dois grupos que foram monitorados por um período de 3 meses, não havendo diferenças significativas na taxa de mortalidade (MUÑOZ et al, 2010).

Um estudo multicêntrico neonatal avaliou três doses da micafungina (0,75mg, 1,5mg e 3mg/kg/dia) em dois grupos de pediátricos pesando entre 500-1000g. A depuração foi maior e a vida-média da droga foi menor nos neonatos de menor peso (CHAKRABART et al, 2009).

Ensaio clínicos pediátricos demonstraram que a micafungina possui um bom perfil de segurança, os efeitos secundários mais comuns relacionados, que não foram necessariamente atribuídos ao uso da micafungina foram: vômito (32%), febre (22%), diarreia (22%), náusea (21%) e hipocalemia (21%). Já os efeitos relacionados com a administração da micafungina incluem: hiperbilirrubinemia, aumento das transaminases e da fosfatase alcalina, hipertensão; desta forma a monitorização da função hepática se faz necessária permitindo a retirada da terapia no caso de aumento persistente das transaminases (AMADOR et al, 2011).

Doses diárias de micafungina de 2-4mg/kg são recomendadas em recém-nascidos caso não seja possível instituir um antifúngico de primeira escolha por problemas relacionados a toxicidade e/ou resistência antifúngica (B-II); os dispositivos potencialmente contaminados como os cateteres vasculares devem ser retirados (A-II) e a positividade de culturas de líquido estéril ou urina em recém-nascidos é necessário para descartar um local de disseminação ou infecção

invasiva. O exame oftalmológico é indicado nestes casos assim como ecocardiograma e imagens de baço, fígado e rins (B-III) (AGUADO et al, 2011).

1.3.3 Anidulafungina

A anidulafungina é um derivado do *Aspergillus nidulans*, classificada como lipopeptídeo sinteticamente modificado, disponível em frascos de 50 e 10mg para administração parenteral, pó liofilizado que pode ser reconstituído em solução glicosada 5% ou solução salina normal, apresentando taxa máxima de perfusão de 1,1mg/min; podendo apresentar efeitos adversos semelhantes ao da histamina, como: erupção cutânea, urticária, rubor, dispnéia, prurido e hipotensão (CAPPELLETY & JUNG, 2009)

Apresenta-se como um potente fungicida *in vitro* contra uma ampla gama de espécies de *Candida*, entre elas: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsislosis*, *C. famata*, *C. rugosa* e *C. stellatoidea*; sendo também eficaz contra espécies intrinsecamente resistentes aos azóis (*C. krusei*) e a anfotericina B (*C. lusitaniae*) (VASQUEZ & SOBEL, 2006).

Após vários estudos de farmacocinética, as agências reguladoras liberaram a anidulafungina que deve ser administrada sob a forma de uma única dose inicial de 200mg/dia (dose de ataque) e, em seguida, 100mg/dia como dose de manutenção atingindo assim a concentração de estágio estacionário 24 horas após a primeira dose. A concentração plasmática máxima é atingida após 90 minutos sendo de aproximadamente 8,6mg após a primeira administração (200mg); sua meia-vida é cerca de 26 horas com taxa de depuração de 1,5ml/minuto. A ligação às proteínas plasmáticas é de 99%. Os parâmetros acima apresentados sofrem pouca variabilidade interindividual mostrando uma curva dose-efeito eficaz ou dependente da concentração tanto *in vitro* como *in vivo* (GOBERNADO & CANTÓN, 2008).

A anidulafungina parece passar primeiramente por uma degradação química com posterior eliminação pelas fezes como um produto de degradação; sua eliminação fecal ocorre através da excreção biliar; esta droga não requer ajuste de dose em indivíduos com insuficiência hepática ou renal. As concentrações são elevadas em alguns órgãos, como: pulmões, fígado, baço e rins, após múltiplas doses com concentrações mensuráveis no tecido cerebral (TESTONI et al, 2012).

Em estudos utilizando a anidulafungina em 15 pacientes com menos de 18 meses por via intravenosa, uma dose de 3mg/kg/dia, seguida de doses de manutenção de 1,5mg/kg foi realizado. Havia oito recém-nascidos com idade gestacional média de 27 semanas, com peso médio de 1120g e idade pós-natal em média de 28 dias; as crianças que receberam a dose de 1,5mg/kg/dia tiveram exposição semelhante aos adultos que recebem 100mg/dia. A dose para lactentes com finalidade de atingir o SNC ainda é desconhecida, porém esta droga é bem tolerado pela população pediátrica, sendo relatado elevação da função hepática em dois pacientes no presente trabalho (TESTONI et al, 2012).

Os resultados de um ensaio randomizado duplo-cego comparando a anidulafungina (50mg/dia) com o fluconazol (100mg/dia) mostram taxas semelhantes de sucesso na terapia com estas duas drogas antifúngicas de 97,2% e 98,8%, respectivamente (LOO, 2006).

Investigando sobre a utilização em pacientes pediátricos imunocomprometidos (2-11 anos) e adolescentes neutropênicos (12-17 anos) constatou-se que a concentração plasmática no estado estacionário foi alcançado no primeiro dia após a administração (dose de ataque igual a duas vezes a dose de manutenção), sendo 0,75mg/kg e 1,5mg/kg/dia com semelhanças para o tratamento estabelecido em adultos (ESCHENAUER et al, 2008; CHAKRABARTI et al, 2009).

Anidulafungina é a única das equinocandinas que não possui envolvimento das enzimas do citocromo P-450, logo sua metabolização ocorre por degradação química e, portanto não se tem indícios de interações significantes com outras drogas; a ciclosporina pode diminuir sua concentração sem qualquer relevância clínica (CORTÉZ & RUSSI, 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, nota-se a grande importância que os clínicos devem tomar no momento de escolher a droga para o tratamento de pacientes com quadro de sepse por leveduras do gênero *Candida*; e em se tratando de recém-nascidos a necessidade de um cuidado a mais se deve pelo fato de que são pouquíssimos os estudos clínicos consistentes realizados com drogas disponíveis para o tratamento de tais infecções, onde nestes casos os dados coletados para os adultos são extrapolados para a pediatria.

Os fatores relacionados ao paciente devem ser observados minuciosamente, não devendo ser esquecido do perfil de sensibilidade espécie-específica adquirido por estes micro-organismos. Assim como ocorreu com as bactérias, o advento da resistência vem aumentando entre os fungos e com as leveduras do gênero *Candida* não é diferente, principalmente entre espécies não-*albicans*.

A maioria das espécies de *Candida* são susceptíveis à anfotericina B; *C. lusitanae* muitas vezes tem resistência inata porém isolados sensíveis a esta droga podem adquirir resistência rapidamente. A resistência adquirida é mediada por valores reduzidos de ergosterol no qual o poliênico se liga na membrana do micro-organismo; o aumento na produção de catalase reduzindo o dano oxidativo causado pelo anfotericina B, a produção de biofilme como barreira física para a penetração da droga (SMITH et al, 2005).

Geralmente a resistência antifúngica é caracterizada como primária (inata) ou secundária (adquirida). A resistência inata pode estar presente sem terapia prévia; um dos exemplos de resistência inata seria as cepas de *C. krusei* e *C. glabrata* resistentes ao fluconazol; já a adquirida caracteriza-se pela exposição repetida de uma população para este antifúngico com seleção de alguns micro-organismos e posterior proliferação de subconjuntos resistentes ou que permitam a substituição de isolados anteriormente susceptíveis por espécies resistentes; a literatura possui muitos relatos da pressão seletiva exercida por *Candida* spp. ao fluconazol principalmente em espécies não-*albicans* (LEWIS & KLEPSE, 1999).

A resistência as equinocandinas ainda é um fato raro, porém já foram encontrados valores mais elevados de MIC embora sem nenhuma importância clínica. No entanto, casos de falha clínica com MIC elevada em cepas mutantes de *C. albicans* exigem dose até 20 vezes maior. Os estudos apontam para a

substituição de três aminoácidos na região definida como “hot spot” HS1 e HS2 que correspondem à subunidade e a família Fks1 e Fks4; cepas que apresentam tipo de resistência cruzada a anidulafungina e micafungina (CORTÉZ & RUSSI, 2011).

A diminuição da susceptibilidade às equinocandinas por *Candida* spp. acontece por alterações no sítio de ligação da enzima 1,3-D-glucana sintase necessária para a produção de uma componente da parede celular do micro-organismo, a 1,3-D-glucana. A inibição dessa enzima faria com que se formasse um defeito na parede celular com conseqüente instabilidade associado a lise da mesma (PFALLER et al, 2012).

A resistência adquirida a caspofungina é relatado informalmente em espécies susceptíveis de *Candida* recuperada de pacientes já tratados com esta droga. O aumento na incidência de infecções por *C. parapsilosis* pode está associado a diminuição da susceptibilidade às equinocandinas, porém programas de vigilância em todo mundo não relatam alterações nos padrões de susceptibilidade à caspofungina ao longo do tempo (LORTHOLARY et al, 2011).

Forrest e cols. (2008) sugerem uma correlação estatística entre o aumento do uso da caspofungina com aumento de *C. parapsilosis* em quadros de candidemia. Essa correlação também evidencia o aumento na utilização das equinocandinas e uma significativa redução da *C. tropicalis* nestes mesmos quadros sépticos. Os autores salientam que o período de tempo do estudo foi demasiadamente grande, iniciado antes do uso generalizado das equinocandinas, neste caso a caspofungina, carecendo de um estudo mais consistente nesse sentido.

Alguns investigadores tem observado a grande propensão de *C. glabrata* possuir fenótipo MDR (multi-droga resistente) *in vivo* em um único paciente, sugerindo a expressão de resistência às equinocandinas e outra classes de antifúngicos facilitados pela natureza da haploidia de seu genoma. O medo de resistência aos azóis e a susceptibilidade de cepas tipo selvagens de *Candida* às equinocandinas impulsiona a utilização destas na clínica, evidenciando a necessidade do aumento da vigilância nos casos em que envolvam espécie-específicas de *Candida* e a aplicação de testes de antifúngicos padronizados no sentido de minimizar os mecanismos de resistência adquiridos por estes micro-organismos ao longo dos anos (PFALLER et al, 2011).

Apesar dos dados apresentados mostrarem que as drogas pertencentes à classe das equinocandinas são excelentes para o uso clínico, em especial a

micafungina que parece apresentar resultados ótimos em neonatos com comprometimento do sistema nervoso central, salienta-se o fato de que esta ainda não foi liberada pelas agências reguladoras para uso clínico nessa população devido aos poucos dados farmacocinéticos obtidos. Cabe aos médicos avaliar com firmeza os pacientes no momento de instituir a terapia mais apropriada baseado em todos os pontos levantados anteriormente.

REFERÊNCIAS

AMADOR, José T.R.; TATO, Luis P.; MARTÍN, Sara G. ¿Por qué micafungina puede ser de elección en el paciente pediátrico?. **Enf. Infect. y Microbiol. Clín.**; v.29, p.23-28, 2011.

AGUADO, José M. *et al.* Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. **Enf. Infect. y Microbiol. Clín.**; v.25, p.345-361, 2011.

BRISAUD, Oliver; TANDONNET, O.; GUICHOUX, J. Candidoses invasives em réanimation néonatale. **Archives de Pédiatrie**; v.18, p.22-32, 2011.

BASSETTI, Matteo; MIKULSKA, Malgorzata; VISCOLI, Claudio. Bench-to-bedside review: Therapeutic management of invasive candidiasis in the intensive care unit. **Critical Care**; v.14, p.244, 2010.

BLYTH, Christopher C.; PALASATHIRAN, Pamela; O'BRIEN, Tracey A. Antifungal Therapy in Children With Invasive Fungal Infections: A Systematic Review. **Pediatrics**; v.119, p.772-784, 2007.

BARBEDO, Leonardo S.; SGARBI, Diana B. G. Candidíase. **J. Bras. Doenças Sexualmente Transmissíveis**; v.22, p.22-38, 2010.

BLANCO, M. T. *et al.* Actividad in vitro de posaconazol, fluconazol, itraconazol, ketconazol y voriconazol frente a *Candida glabrata*. **Rev. Esp. Quimioterapia**; v.22, p.139-143, 2009.

BOFF, Everton *et al.* Reavaliação da suscetibilidade de *Candida* à anfotericina B: estudo comparativo com isolados de três hospitais do Estado do Rio Grande do Sul. **Rev. Soc. Bras. Med. Tropical**; v.41, p.36-40, 2008.

COLOMBO, Arnaldo L. *et al.* Epidemiology of Candidemia in Brazil: a Nationwide Sentinel Surveillance of Candidemia in Eleven Medical Centers. **J. Clin. Microbiol.**; v.44, p.2816-1823, 2006.

CAPPELLETY, Diane M.; JUNG, Rose. Anidulafungin and its role in candida infections. **Infection and Drug Resistance**; v.2, p.51-60, 2009.

CORTÉS, Jorge A.; RUSSI, July. A.R. Equinocandinas. **Rev. Infect. de Chile**; v.28, p.529-536, 2011.

CHAKRABARTI, A.; SHIVAPRAKASH, M. R. New Antifungal Agents in Pediatric Practice. **Indian Pediatrics**; v.46, p.225-231, 2009.

CAUDLE, K.E *et al.* Echinocandin use in the neonatal intensive care unit. **Ann Pharmacotherapy**; v.46, p.108-116, 2012.

DIGNANI M. C.; SOLOMKIN J. S.; ANAISSE EJ. Candida. In: **Clinical Mycology**. 2. ed. Londres: Elsevier, 2009. Cap. 8, p. 197-218.

ESCHENAUER, Gregory; DEPESTEL, Daryl. D.; CARVER, Peggy L. Comparison of echinocandin antifungals. **Therapeutics and Clinical Risk Management**; v.3, p.71–97, 2007.

FRANÇA, João C. B.; RIBEIRO, Clea E. L.; QUEIROZ-TELLES, Flávio. Candidemia em um hospital terciário brasileiro: incidência, frequência das diferentes espécies, fatores de risco e suscetibilidade aos antifúngicos; **Rev. Soc. Bras. Med. Tropical**, v.4, p.23-28, 2008.

FILIOTI, Joanna; SPIROGLOU, Kleomenis; ROILIDES, E. Invasive candidiasis in pediatric intensive care patients: epidemiology, risk factors, management, and outcome. **Intensive Care Medical**; v.33, p.1272–1283, 2007.

GIOLO, Muriel P.; SVIDZINSKI, Teresinha I. E. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. **J. Bras. Patol. Med. Lab**; v.46, p.225-234, 2010.

GOBERNADO, Miguel; CANTÓN, E. Anidulafungina. **Rev. Esp Quimioterapia**; v.21, p.99-114, 2008.

FORREST, Graeme N.; WEEKES, Elizabeth; JOHNSON, Jennifer K. Increasing incidence of Candida parapsilosis candidemia with caspofungin usage. **Journal of Infection**; v.56, p.126-129, 2008.

HINRICHSEN, Sylvia L. *et al.* Candidemia em hospital terciário do nordeste do brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Tropical**; v.41, p.394-398, 2008.

HOLT, Shannon. L; DREW, Richard H. Echinocandins: Addressing outstanding questions surrounding treatment of invasive fungal infections. **Am J Health System Pharmacists**; v.68, p.1207-1220, 2011.

LEWIS, Russel E.; KLEPSE, Michael E. The changing face of nosocomial candidemia: Epidemiology, resistance, and drug therapy. **Am J Health System Pharmacists**; v.56, p.525-533, 1999.

LEIBOVITZ, Eugene. Strategies for the Prevention of Neonatal Candidiasis. **Pediatrics and Neonatology**; v. xx, p.1-7, 2012.

LORTHOLARY, Olivier *et al.* Recent Exposure to Caspofungin or Fluconazole Influences the Epidemiology of Candidemia: a Prospective Multicenter Study Involving 2,441 Patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**; v.55, p.532–538, 2011.

LOO, Daniel S. Systemic Antifungal Agents: An Update of Established and New Therapies. **Advances in Dermatology**; v.22, p.101–124, 2006.

LOPES, Andreia *et al.* Caspofungina na candidíase invasiva refratária no recém-nascido de extremo baixo peso. **Acta Med Port**; v.23, p.719-722, 2010.

LERMA, Francisco A. El papel de voriconazol en pacientes críticos com micoses invasoras. **Rec. Iberoam Micología**; v.24, p.209-212, 2007.

MÍMICA, Lycia M. J. *et al.* Diagnóstico de infecção por *Candida*: avaliação de testes de identificação de espécies e caracterização do perfil de suscetibilidade. **J Bras Patol Med Lab**; v.45, p.17-23, 2009.

MENEZES, Everardo A.; MENDES, Luana G.; CUNHA, Francisco A.C. Resistência a antifúngicos de *Candida tropicalis* isolados no Estado do Ceará. **Rev. Soc. Bras. Med. Tropical**, v.42, p.354-355, 2009.

MORRIS, Michele I.; VILLMANN, Mark. Echinocandins in the management of invasive fungal infections. **Am J Health System Pharmacists**; v.63, p.1693-1703, 2006.

MUÑOZ, Patricia *et al.* New antifungal agents for the treatment of candidaemia. **Inter J Antimicrobial Agents**; v.36, p.63–69, 2010.

MONTEJO, Miguel; QUINDÓS, Guillermo. Evidencias científicas que respaldan el uso de micafungina en el tratamiento de la candidiasis invasora. **Enf. Infect. Microbiol. Clin**; v.29, p.15-22, 2011.

MORA-DUARTE, Jorge *et al.* Comparasion of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. **N Engl J Medicine**; v.347, p.2020-2029, 2002.

MARGOTTO, P. R. **Infecção Fúngica neonatal: Profilaxia e tratamento empírico precoce** - Disponível em: <[http:// www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br)> Acesso em maio 2012.

PROIA, Laurie. A. New Antifungal Therapies. **Clin Microbiology Newsletter**; v.28, p.169-173, 2006.

PROCIANOY, Renato S.; SILVEIRA, Rita C. Epidemiology of *Candida*. **J Clin of Microbiology**; v.46, p.1894, 2008.

PAPPAS, Petter G. *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clin Inf Diseases**; v.48, p.503-535, 2009.

PFALLER, Michael A. *Candida* Bloodstream Infections: Comparison of Species Distributions and Antifungal Resistance Patterns in Community-Onset and Nosocomial Isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008-2009. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**; v.55, p.561-566, 2011.

PFALLER, Michael A. Antifungal Drug Resistance: Mechanisms, Epidemiology, and Consequences for Treatment. **The Am J of Medicine**, v.125, p.S3-S13, 2012.

PAMMI, M. **Treatment of Candida infection in neonates**. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-candida-infection-in-neonates>> Acesso em: maio de 2012.

ROILIDES, E.; WALSH, J. Invasive fungal infections in paediatric patients. **Clin Microbiology and Infection**;v.16, p.1319-1320, 2010.

SPELLBERG, Brad J.; FILLER, Scott G.; EDWARDS JR, John E. Current Treatment Strategies for Disseminated Candidiasis. **Clin Infect Diseases**, v.42, p.44-51, 2006.

THIERRY, G. *et al.* Prevalence de *Candida parapsilosis*, *C. orthopsilosis* et de *C. metapsilosis* au sein des candidémies au CHU de Nantes et profil de sensibilité aux échinocandines par la méthode E-test¹ : étude rétrospective de cinq ans (2004–2009). **Pathologie Biologie**; v.59, p.52-56, 2011.

TORRES, Nidia A.; ÁLVAREZ, Carlos A.; RONDÓN, Martín A. Evaluación mediante três técnicas de susceptibilidade a fluconazol em espécies de *Candida* aisladas em pacientes com infecciones invasoras. Bogotá-Colombia. **Rev Chil Infectologia**; v.26, p.135-143, 2009.

SMITH, P. Brian; STEINBACH, William J.; BENJAMIN JR, Daniel K. Invasive *Candida* infections in the neonate. **Drug Resistance Updates**, v.8, p.147–162, 2005.

SANTOS JR, Inaldo D. *et al.* Características gerais da ação, do tratamento e da resistência fúngica ao fluconazol; **Scientia Medica**; v.15, p.189-197, 2005.

TESTONI, Daniela; SMITH, P. Brian; BENJAMIN JR, Daniel K. The Use of Antifungal Therapy in Neonatal Intensive Care. **Clin Perinatology**; v. 39, p. 83–98, 2012.

VASQUEZ, Jose A.; SOBEL, Jack D. Anidulafungin: A Novel Echinocandin. **Clin Infect Diseases**, v.43, p.215–22, 2006.

ZAOUTIS, Theoklis. Candidemia in children. **Current Medical Research & Opinion**; v.26, p.1761–1768, 2010.