

25 de Outubro de 2006.
Professor José Guilherme.

Fármacos anti-parasitários

- I) Antiprotozoários.
- II) Antihelmínticos.
- III) Ectoparasiticidas

Amebicidas, Giardícidas, Tricomonicidas

Doenças e agente etiológico:

São doenças distintas mas que são combatidas pelos mesmos fármacos.

Farmacoterapia

Amebíase intestinal

As drogas preconizadas pertencem ao grupo dos 5-nitro-imidazóis.

- a) Secnidazol: 2g dose única.
- b) Tinidazol: 2g/d 3 doses.
- c) Metronizadol: 1,5 g/d (tid) 7 dias

Amebíase extra-intestinal

Metronidazol 750 mg 3vpd 10 dias: Tinidazol ou Secnidazol com cloroquina.

Giardíase e tricomoníase (deve trazer o casal porque o homem armazena o parasita na uretra sem sintomas)

- (1) Tinidazol: 2 g dose única.
- (2) Secnidazol: 2 g dose única.

Azóis

Metronizadol: antiprotozoário.

Albendazol: anti-helmíntico.

Mebendazol: anti-helmíntico.

Voriconazol: anti-fúngico.

O que existem em comum a estes patógenos para que respondam a esses mesmos remédios?

Metronidazol possui metabólitos capazes de clivar o DNA. Isso exige cautela na utilização dos medicamentos em grávidas, embora não haja comprovação cabal de má-formações.

5-nitro-imidazóis

Espectro de atuação

Entamoeba histolytica (trofozoítos)

Giardia lamblia

Trichomonas vaginalis

Helicobacter pylori

Bacteroides

Bacilos Gram-positivos esporulantes (C. difficile).

Gardnerella vaginalis

Farmacocinética

Metronidazol (mais barato): meia vida curta o que exige maior número de tomadas.

Tinidazol: exige uma única tomada.

Secnidazol: exige uma única tomada.

Todos possuem boa distribuição – chegam ao semen, secreção vaginal; cruzam a placenta; são bem metabolizados pelo fígado.

Efeitos adversos: geralmente são discretos, até porque o remédio é utilizado por pouco tempo.

Boca seca, glossite, sensação de gosto metálico, náusea, desconforto abdominal.

Neutropenia (reversível).

Efeito tipo-dissulfiram.

Disúria, coloração da urina.

Efeitos neurológicos: cefaléia, vertigem, parestesias, ataxia.

Possível mutagenicidade (daí a contraindicação no primeiro trimestre de gravidez).

Farmacoterapia da Toxoplasmose

➤ Associações preconizadas:

Pirimetamina (anti-folato de protozoário) + Sulfadoxina (Fansidar – anti-folato) ou Piremetamina + Sulfadiazina (anti-folato).

➤ Usada na maioria dos casos (infecção aguda, infecção congênita, doença em imunocomprometidos).

➤ Associa-se ácido folínico para limitar a mielotoxicidade (e também anemia).

➤ O tratamento dura 3 a 4 semanas.

➤ Tratamentos alternativos: espiramicina (na grávida); clindamicina + pirimetamina.

Doença de Chagas

Farmacoterapia com Benzonidazol

➤ Benzonidazol: é a droga de escolha na doença de Chagas.

➤ Eficácia terapêutica:

Forma congênita: 90-100%.

Fase aguda: 90-100%.

Forma crônica precoce: aproximadamente 70%.

Fase crônica com xenodiagnóstico positivo: aproximadamente 70%.

➤ Mecanismo de ação: relacionado à produção de radicais livres tóxicos para o parasita.

➤ Toxicidade: é geralmente bem tolerado (dose 5-7 mg/kg/d, bid, 30-60d), sendo descritos: mialgia, sensação de fraqueza, febre, erupções cutâneas e náusea.

➤ Contraindicações: primeiro trimestre da gravidez, doença hepática, doença renal, neuropatia periférica.

Evitar álcool.

Drogas usadas no tratamento das leishmanioses

Os mesmos fármacos são usados no tratamento da leishmaniose tegumentar e leishmaniose visceral.

Os antimoniais pentavalentes (antimoniato de meglumina, Glucantina; estibogluconato de sódio) continuam sendo as drogas de primeira escolha. O índice de cura é maior na forma tegumentar (90-98%) do que na forma visceral (aproximadamente 80%).

Outras drogas importantes são:

Pentamidina.

Anfotericina B.

Antimoniato de meglumina (Glucantine): é uma mistura com vários compostos com graus variados de polimerização. Para cada lote a osmolaridade pode ser diferente.

Antimoniais pentavalentes

Mecanismo de ação: o Sb liga-se a grupos SH essenciais e interfere com o metabolismo aeróbico do parasita.

Posologia: 10-20 mgSb/kg/d, por 20-28 d (via IM profunda).

Efeitos adversos:

Frequentes: mialgia, artralgia, sensação de fadiga, alterações discretas no ECG, aumento de transaminases, náusea.

Ocasionais: astenia intensa, arritmias, hepatotoxicidade, leucopenia, erupções cutâneas, pancreatite.

Isetionato de pentamidina

Espectro de ação

Leishmanis (L. vlannia braziliensis, L. leishmanisa amazonensis, L. donovani chagasi, L. donovani donovani).

Trypanossoma brucei.

Pneumocystis jiroveci (antes P. Carinii) (fungo)

Blastomyces dermatidis (fungo)

Mecanismo de ação: interferência com o DNA e com sistemas enzimáticos do parasita

Toxicidade (mais importante do que antimonial): cefaléia, náuseas, vômitos, vertigem, lesão renal, hipoglicemia, arritmias, elevação de transaminases. A administração IV rápida pode causar hipotensão arterial e hipoglicemia.

Não é a droga de primeira escolha. Mas é a primeira escolha na pneumonia por *Pneumocystis carinii*.

Anfotericina B

Mecanismo de ação: liga-se ao ergosterol da membrana celular do parasita, causando alterações da permeabilidade seletiva e morte.

Espectro de ação: fungos causadores de micoses profundas: leishmânias.

Preparações:

- 1) Deoxicolato de anfotericina B.
- 2) Complexo lipídico de anfotericina B.
- 3) Dispersão coloidal de anfotericina B.
- 4) Anfotericina B lipossomal: é a menos tóxica.

Toxicidade: febre, calafrios, anemia, hipotensão, náusea, vômitos e taquipnéia (toxicidade aguda). Nefrotoxicidade é frequente. Os derivados lipídicos são menos nefrotóxicos, mas podem ser hepatotóxicos.

Malária e antimaláricos

Agentes etiológicos: *Plasmodium vivax* (terção benigna), *P. falciparum* (terção maligna), *P. malarie* (febre quartã), *P. ovale*.

Categorias terapêuticas das drogas antimaláricas:

Drogas esquizonticidas sanguíneas. Ex. quinidina, cloroquina.

Drogas esquizonticidas tissulares (hepática). Ex. primaquina. Quase sempre por *Plasmodium vivax*.

Drogas gametocidas. Ex. primaquina (tissular), artemeter (sanguíneo).

Esquizonticidas tissulares: 8-aminoquinolinas:

Primaquina.

Tafenoquina (WR 238605).

Esquizonticidas sanguíneos

1) 4-aminoquinoleínas

Cloroquina, hidroxicloroquina, amodiaquina.

2) 4-metanol-quinolonas

Quinina, quinidina, mefloquina.

3) Metanol-fenantrenos

Halofantrina, lumefantrina

4) Derivados da Artemisinina

Artenusato sódico, artemeter (possui radical O-O dentro de um anel que interage com a Hemoglobina).

5) Naftoquinonas

Atovaquona.

6) Drogas antifolato: poucas utilizadas e eficácia duvidosa.

a) inibidores da diidrofolato redutase (pirimetamina, proguanil) b) sulfonamidas e sulfonas.

Inibidores da heme-polimerase

A heme-polimerase do plasmódio catalisa a conversão da ferriprotoporfirina IC (heme) em hemozoina, um pigmento atóxico. Sua inibição gera acúmulo de heme, que tem propriedades membranolíticas.

Dentre os anti-maláricos que atuam (pelo menos em parte) por este mecanismo, tem-se:

4-aminoquinoleínas (cloroquina).

4-metanol-quinolinas (quinina, mefloquina).

Metanol-fenantrenos (halofantrina).

Mecanismo de ação de outro antimaláricos

8-aminoquinoleínas (primaquina)

Inibição da síntese de ácidos nucleicos + acúmulo de radicais livres tóxicos no parasita. Obs: possui bons efeitos gametocida e esquizonticida tissular.

Derivados da artemisinina

Interagem com o ferro do grupo heme. Gerando radicais livres tóxicos capazes de alquilar proteínas do parasita.

Obs: são moderados gametocidas e bons esquizonticidas sanguíneos.

Naftoquinonas

A atovaquona interfere com o transporte de elétrons em mitocondriais e inibe a síntese de pirimidinas. Obs: é geralmente associada ao guanil. É um moderado esquizotocida sanguíneo.

Anti-helmínticos

Parasitose	Drogas preconizadas	Drogas alternativas
Ascaridíase	Mebendazol	Albendazol, ivermectina
Ancilostomíase/Necatoríase	Mebendazol	Pirantel
Tricuríase (tricocefalíase)	Mebendazol	Albendazol
Triquinelose	Mebendazol	Albendazol
Oxiuriíase (enterobíase)	Pamoato de pirvínio	Mebendazol. Albendazol.
Estrongilodíase	Ivermectina. Cambendazol.	Tiabendazol. Albendazol.
Larva migrans cutânea	Tiabendazol. Albendazol.	Ivermectina.
Larva migrans visceral	Albendazol	Mebendazol
Filariíase (bancroftose)	Ivermectina	Albendazol + Ivermectina
Oncocercose	Ivermectina	

Mebendazol é uma droga de largo espectro.

Ivermectina também é muito utilizado.

Albendazol também é uma droga muito boa.

www.medletter.com → pdf room.

Mebendazol (Pantelmin, Sirben, Necamin etc)

Espectro: Ascaris, Ancylostoma, Necator, Trichuris, Trichinella, (Enterobius), (Toxocara).

Farmacocinética: biodisponibilidade oral >5%; t_{1/2}: 1h; V_d=1,2L/kg; metabolismo hepático extenso.

Mecanismo de ação: postula-se 1) inibição da síntese de microtúbulos; 2) inibição da captação de glicose → depleção dos estoques de ATP do helminto.

Toxicidade: baixa (desconforto abdominal, diarreia).

Apresentação e dose: comprimido 100 mg; susp. 100 mg/5mL. Dose usual: 400 mg, dose única.

Albendazol (Zentel, Zolben, etc)

Espectro: mais amplo que o do mebendazol, pois acrescido de Strongyloides, larva migrans cutânea, cisticercose (primeira escolha: praziquantel), equinococose (hidatidose) e filariíase (primeira escolha: ivermectina). Atua melhor que o mebendazol na larva migrans visceral.

Farmacocinética: pouco absorvido; extensivamente metabolizado.

Mecanismo de ação: assemelhado ao do mebendazol.

Toxicidade: desconforto GI, diarreia, náusea, cefaléia.

Apresentações: comprimidos mastigáveis 400 mg; suspensão 40 mg/mL.

Cambendazol (Cambem)

Espectro: atua contra diversos helmintos, com destaque para o Strongyloides, onde tem elevada eficácia terapêutica com baixa toxicidade.

Farmacocinética: bem absorvido; metabolização hepática.

Mecanismo de ação: inibição do metabolismo energético do parasita.

Toxicidade: desconforto GI, diarreia, náusea, cefaléia.

Apresentações: comprimidos 180 mg; suspensão 6 mg/mL. Posologia usual: 5mg/kg (máximo 360 mg; dose oral única).

Ivermectina (Revectina, Ivermec, Vermectil, Leverctin)

Principais empregos: estrogilodíase (200 ug/kg, dose única), oncocercose (150 ug/kg), filariíase, escabiose, pediculose.

Farmacocinética: bem absorvido; meia-vida=2,4 d; VD=10 L/kg.

Mecanismo de ação: interação com canais de cloreto ativados por glutamato, localizados na musculatura do intertebrado → paralisia muscular.

Toxicidade tonteira, vertigem, distúrbios GI, erupções cutâneas.

Precauções: evitar nas grávidas, lactantes e crianças abaixo de 15 kg.

Remédio de uso sistêmico que é utilizado para tratar doenças superficiais. Muito potente: tanto que sua dose é em microgramas.

Tiabendazol

Espectro: Strongyloides (primeira escolha: ivermectina ou cambendazol), larva migrans cutânea. Tem algum efeito antifúngico e na escabiose.

Farmacocinética: bem absorvido por VO e através da pele; tpico: 1-2horas; excreção principalmente renal (metabólitos).

Mecanismo de ação: inibição do sistema da fumarato-redutase.

Toxicidade: anorexia, náusea, vômitos, tonteira.

Posologia oral: 2 comprimidos (2x500 mg), 2vpd, por 2 dias. Suspensão: 50 mg/mL. Deve ser dado com alimento.

Outras parasitoses

Parasitose	Drogas preconizadas	Drogas alternativas
Teníases intestinais	Praziquantel, Niclosamida	
Cisticercose	Praziquantel	Albendazol
Esquistossomose mansônica	Praziquantel	Oxaminiquina

Praziquantel (Cestox 150 mg; Cisticid 500 mg)

Empregos: teníases intestinais, cisticercose, esquistossomose.

Mecanismo de ação: interferência com canais de cálcio voltagem-dependentes.

Farmacocinética: biodisponibilidade oral: 50-80%. Tpico: 1-3 horas; VD: 10L/kg; meia-vida: 1-1,5h.

Metabolismo hepático. Eliminação biliar e urinária.

Efeitos adversos: cefaléia, tonteira (não dirigir ou operar máquina), náusea, desconforto abdominal.

Posologia: nas teníases intestinais. 10-20 mg/kg. Dose única.