

# ANTIPARASITÁRIOS

---

PROFESSORA FÁTIMA FAGUNDES

fagundes.fatima@gmail.com

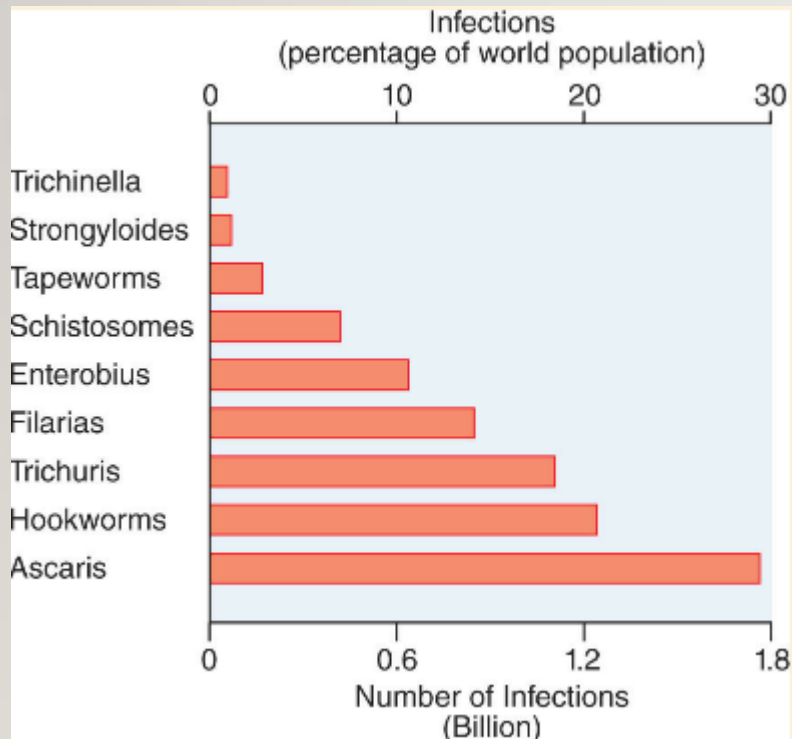
# ANTIHELMINTOS

---



# INCIDÊNCIA RELATIVA DAS INFECÇÕES HELMÍNTICAS EM TODO O MUNDO

---



## Antihelmintic Drugs

Drugs active  
against  
nematodes

Albendazole  
Diethylcarbamazine  
Ivermectin  
Mebendazole  
Pyrantel pamoate

Drugs active  
against  
trematodes

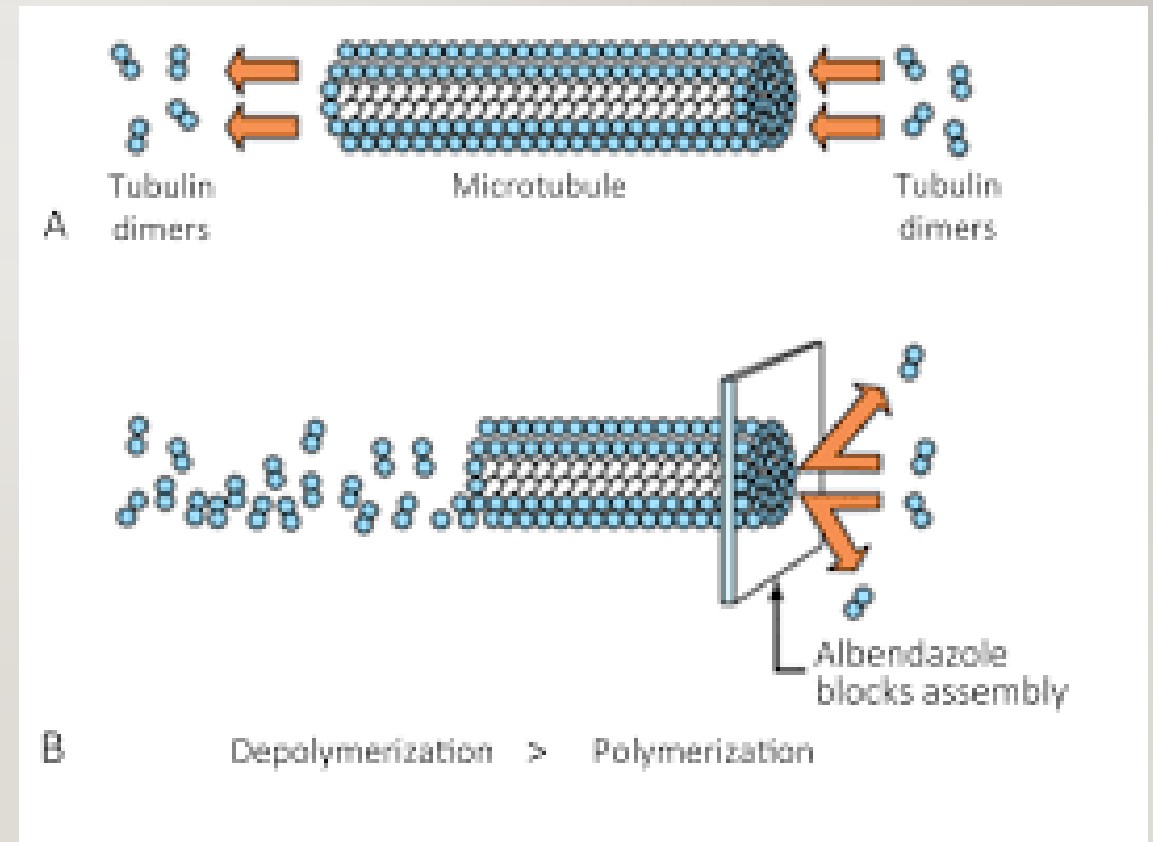
Praziquantel  
Bithionol  
Metrifonate  
Oxamniquine

Drugs active  
against  
cestodes

Niclosamide  
Praziquantel  
Albendazole  
Mebendazole

# BENZIMIDAZÓIS

- Mebendazol, tiabendazol e albendazol,
- Atuam por inibição da polimerização da  $\beta$ -tubulina helmíntica => funções dependentes dos microtúbulos





# BENZIMIDAZÓIS

---

- Apresentam ação inibidora seletiva, 250-400 vezes mais efetivos na produção desse efeito no tecido helmíntico do que no tecido do mamífero.
- No entanto, o efeito leva algum tempo para se desenvolver, e os vermes podem não ser expelidos por vários dias.
- As taxas de cura costumam situar-se entre 60% e 100% na maioria dos parasitas

# BENZIMIDAZÓIS: MEBENDAZOL

---

- Apenas 10% do mebendazol são absorvidos depois da administração oral
- Absorção aumenta após refeição gordurosa
- Eficácia varia com:
  - Trânsito gastrintestinal
  - Intensidade da infecção
  - cepa do parasita

# MEBENDAZOL: USOS CLÍNICOS

---

- Ascaridíase, tricuriase,
- Nas infecções por ancilóstomos e oxiúros
- Pode ser administrado antes ou após as refeições
- **Os comprimidos devem ser mastigados antes da deglutição.**
- As taxas de cura são boas para infecções por enterobius e ascaridíase



# BENZIMIDAZÓIS: TIABENDAZOL

---

- O tiabendazol é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, metabolizado muito velozmente
- Opção para tratamento de estrogiloidíase

# BENZIMIDAZÓIS:ALBENDAZOL

---

- É um benzimidazol carbamato.
- Após administração oral, ele é absorvido de forma errática
  - Maior absorção com refeição rica em gordura
  - Rápido metabolismo de primeira passagem no fígado, gerando o metabólito **ativo** sulfóxido de albendazol
- O sulfóxido circula ligado à proteína, distribui-se bem pelos tecidos e penetra na bile, no líquido cefalorraquidiano e nos **cistos hidáticos**

# BENZIMIDAZÓIS:ALBENDAZOL

---

- O albendazol deve ser administrado em jejum quando empregado contra parasitas intraluminais
- Com uma refeição gordurosa quando usado contra parasitas teciduais.
- Para adultos e crianças com mais de dois anos com ascaridíase e infecções por oxiúros, o tratamento consiste em uma dose única de 400 mg por via oral
  - Repetida em 2 a 3 dias para infecções intensas por áscaris e em duas semanas para infecções por oxiúros
  - Boas taxas de cura e acentuada redução nas contagens de ovos naqueles não curados.

# BENZIMIDAZÓIS:ALBENDAZOL

---

- Para infestações por ancilóstomos e tricuriase, : 400 mg por via oral de albendazol uma vez ao dia durante três dias, sendo que se demonstrou **maior eficácia do albendazol em comparação com o mebendazol.**
- Combinação de mebendazol ou de albendazol com ivermectina para tratamento de tricuriase melhorou muito os resultados terapêuticos.

# ALBENDAZOL: USOS CLÍNICOS

---

- Hidatidose
  - O albendazol é o medicamento preferencial para tratamento clínico e um **auxiliar** útil para a remoção cirúrgica ou aspiração de cistos. Ele é mais ativo contra o *Echinococcus granulosus* do que contra o *Echinococcus multilocularis*.
- Neurocisticercose
  - Controvérsia, uma vez que a terapia anti-helmíntica não se mostrou claramente superior à terapia apenas com corticosteroides e pode agravar a doença neurológica.
  - Eficácia maior quando combinado a praziquantel



# ALBENDAZOL: USOS CLÍNICOS

---

- Estrongiloidíase: menos eficaz que a ivermectina

# ALBENDAZOL: REAÇÕES ADVERSAS

---

- Quando utilizado por 1 a 3 dias, o albendazol é praticamente isento de efeitos colaterais significativos.
- Desconforto epigástrico leve e transitório, diarreia, cefaleia, náuseas, tontura, mal-estar e insônia
- No uso em longo prazo para hidatidose, o albendazol é bem tolerado
- Pode provocar desconforto abdominal, cefaleias, febre, fadiga, alopecia, **aumentos nas enzimas hepáticas e pancitopenia.**
- **As contagens sanguíneas e as provas de função hepática devem ser monitoradas durante a terapia em longo prazo.**
- O fármaco não deve ser administrado para pacientes **com cirrose.**

# ALBENDAZOL: REAÇÕES ADVERSAS, CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

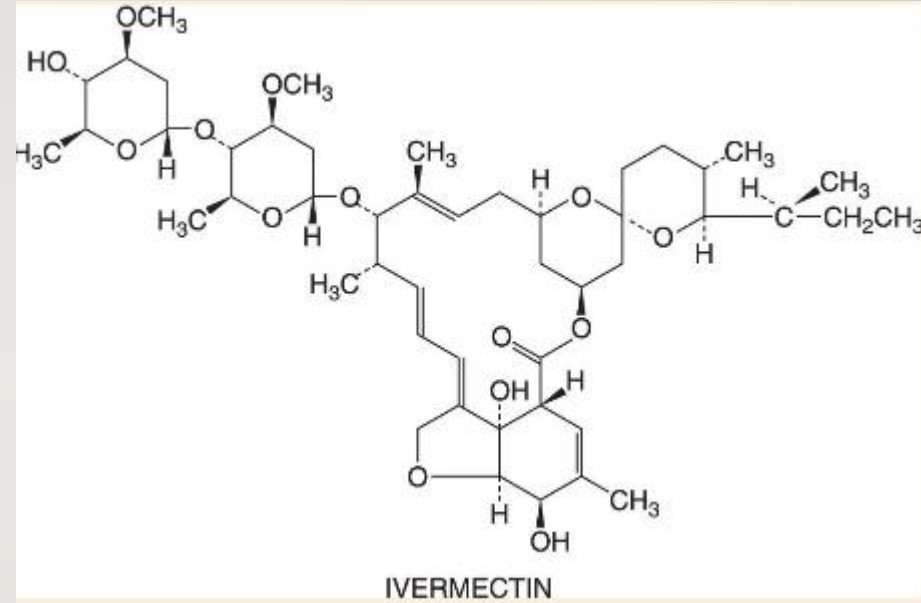
---

- A segurança do albendazol na gravidez e em crianças com menos de dois anos não foi estabelecida.
- OMS:
  - ☐ permite o uso de doses similares as dos adultos em crianças acima de dois anos
  - ☐ Em dose única em crianças de 12 a 24 meses

# IVERMECTINA

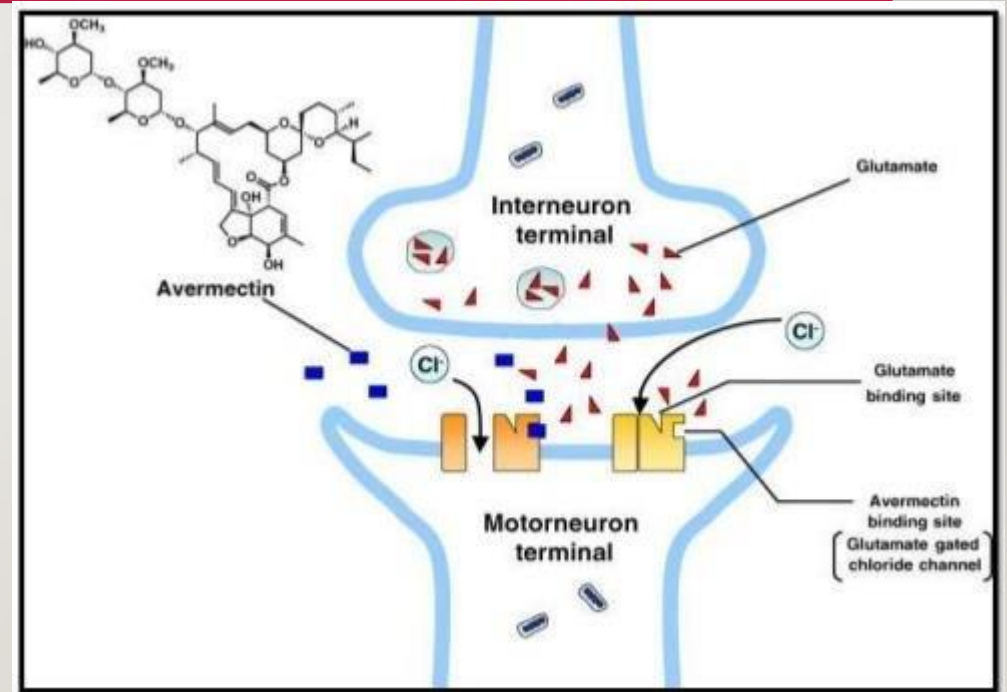
---

Lactona macrocíclica



# IVERMECTINA

- Causa paralisia tonica da musculatura dos parasitas
- Liga canais de Cl<sup>-</sup> ativados por glutamato
- Causa hiperpolarização
- Aumento do cloreto intracelular





# IVERMECTINA: FARMACOCINÉTICA

---

- Ela é rapidamente absorvida, atingindo concentrações plasmáticas máximas em quatro horas após dose de 12 mg.
- A ivermectina tem ampla distribuição tecidual e volume de distribuição de cerca de 50 L
- A excreção do fármaco e de seus metabólitos é quase exclusivamente por via fecal

# USOS TERAPÊUTICOS

---

- Oncocercose: não é curativa mas reduz a carga de microfilárias, reduzindo a transmissão
- Filariose linfática
- **Estrongiloidíase: dose única, repetida em 1 semana**
- Outras infecções: mais eficaz em ascaridíase e enterobíase que tricuriase ou ancilostomíase

# USOS TERAPÊUTICOS

---

- Larva migrans
- Pediculose
- Escabiose
- Sarna norueguesa:
  - 7 doses com alimentos em dias 1,2,8,9,15,22,e,29
  - Associada a tratamento tópico com pasta d'água com enxofre a 20%
- Pode ser utilizada para pediculose em loção a 0,2%

# SARNA NORUEGUESA

---





# EFEITOS ADVERSOS

---

- No tratamento da estrogiloidíase, os efeitos adversos infrequentes incluem fadiga, tontura, náusea, vômitos, dor abdominal e exantemas.
- No tratamento da oncocercose, os efeitos colaterais decorrem principalmente da morte de microfilárias e podem incluir febre, cefaleia, tontura, sonolência, fraqueza, exantema, prurido aumentado, diarreia, dores articulares e musculares, hipotensão, taquicardia, linfadenite, linfangite e edema periférico.



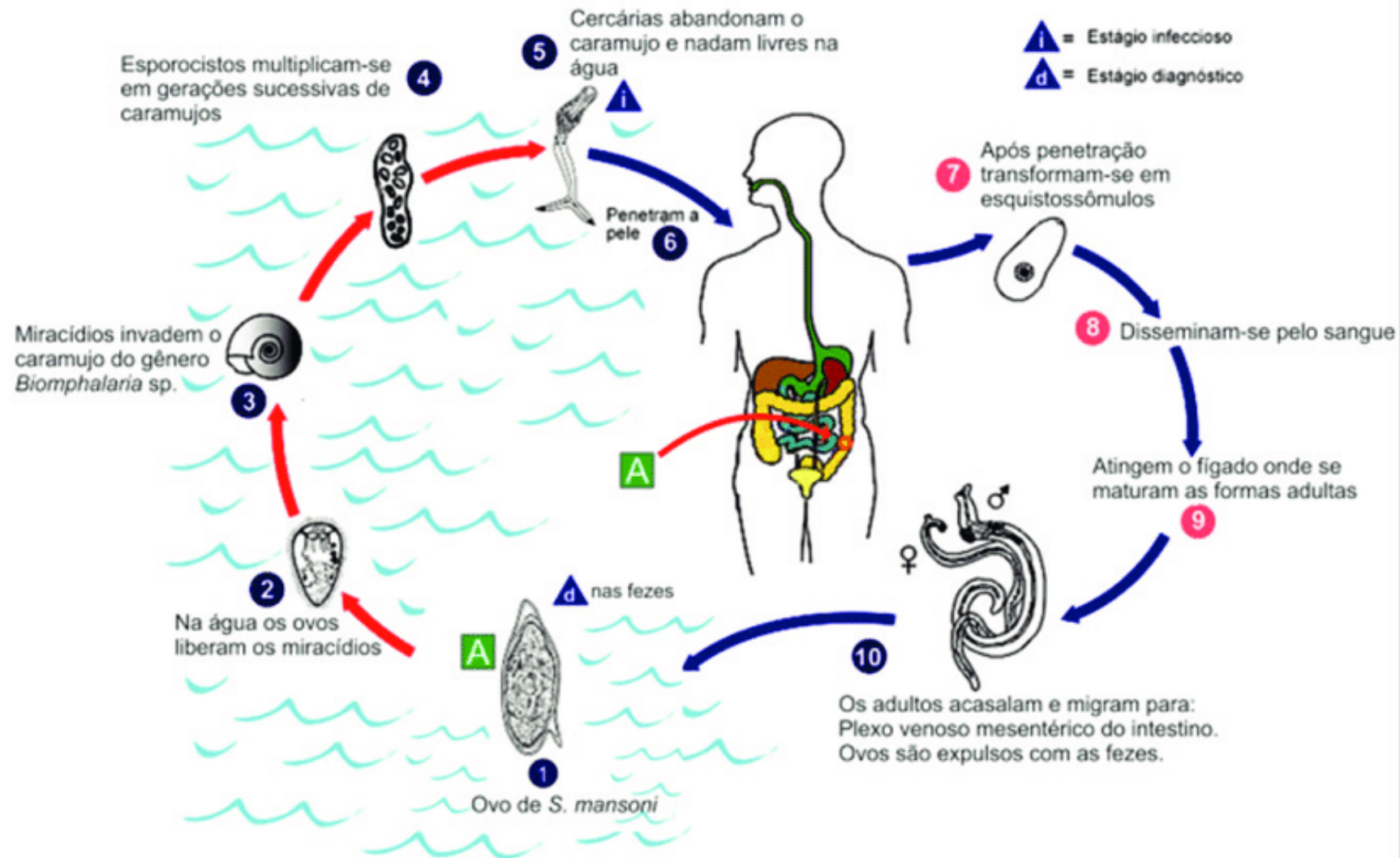
# PRAZIQUANTEL

---

- O praziquantel é um derivado sintético da isoquinolina-pirazina.
- Fármaco anti-helmíntico de amplo espectro e muito ativo que foi introduzido há mais de 20 anos
- Droga de escolha para todas as formas de esquistossomose e também o agente geralmente adotado nos programas de larga escala para erradicação do esquistossomo.
- Também é útil na cisticercose.
- Afeta não apenas os esquistossomos adultos, mas também as formas imaturas e as cercárias – a forma do parasita que infesta os seres humanos através de penetração pela pele.



# ESQUISTOSSOMOSE



# PRAZIQUANTEL: FARMACOCINÉTICA

---

- Biodisponibilidade de cerca de 80% após administração oral
- No líquido cefalorraquidiano atingem 14 a 20% da concentração plasmática
- A excreção é feita principalmente pelos rins (60 a 80%) e na bile (15 a 35%).
- As concentrações plasmáticas do praziquantel aumentam quando o fármaco é administrado com refeição rica em carboidratos ou com cimetidina
- Biodisponibilidade é acentuadamente reduzida com
  - Fenitoína
  - Carbamazepina
  - Corticosteroides

# PRAZIQUANTEL: MECANISMO DE AÇÃO

---

- O praziquantel parece aumentar a permeabilidade das membranas celulares de trematódeos e cestódeos ao cálcio, resultando em paralisia, deslocamento e morte.
- Nas infecções de cobaias por esquistossomas, o praziquantel é efetivo contra vermes adultos e estágios imaturos, além de ter efeito profilático contra a infecção por cercárias.



# PRAZIQUANTEL: USOS CLÍNICOS

---

- Esquistossomose:
  - O praziquantel é o medicamento preferencial para todas as formas de esquistossomose
  - Altas taxas de cura (75 a 95%) foram alcançadas nos pacientes avaliados em 3 e 6 meses;
- Clonorquíase, opistorquíase e paragonimíase
- Teníase e difilobotríase
- *Hymenolepis nana*
- Hidatidose: albendazol é o de escolha



# PRAZIQUANTEL: REAÇÕES ADVERSAS

---

- São comuns efeitos colaterais leves e transitórios
- Os mais comuns são cefaleia, tontura, sonolência e mal-estar;
- Os outros incluem náuseas, vômitos, dor abdominal, fezes amolecidas, prurido, urticária, artralgia, mialgia e febre baixa.
- Elevações leves e transitórias das enzimas hepáticas foram reportadas.
- Vários dias após o início da administração do praziquantel, é possível haver febre baixa, prurido e erupções cutâneas (maculares e urticariformes), **provavelmente em decorrência da liberação de proteínas dos vermes mortos e não toxicidade medicamentosa direta.**

# PRAZIQUANTEL: REAÇÕES ADVERSAS

---

- Seguro e bem tolerado para uso em crianças.
- Deve ser evitado na gravidez.
- **ATENÇÃO** induz sonolência e tontura, os pacientes não devem dirigir veículos durante o tratamento e devem ser advertidos em relação a atividades que exijam estado de alerta ou coordenação motora específica.

# NICLOSAMIDA

---

- Um derivado da salicilamida.
- Parece ser minimamente absorvida no trato gastrintestinal – nem o fármaco, nem seus metabólitos foram recuperados no sangue ou na urina.
- Os vermes adultos (mas não os ovos) são mortos com rapidez, presumivelmente em razão da inibição da fosforilação oxidativa ou pela estimulação da atividade da ATPase.

# NICLOSAMIDA: USOS CLÍNICOS

---

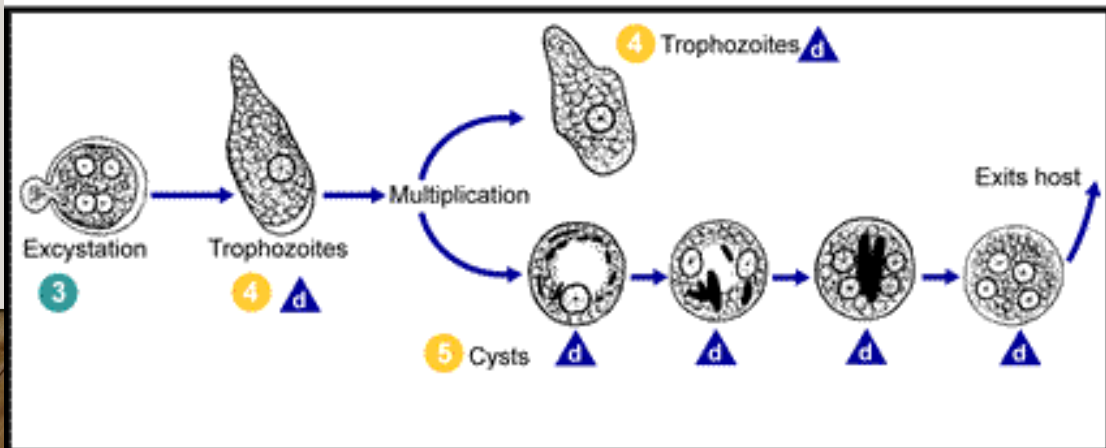
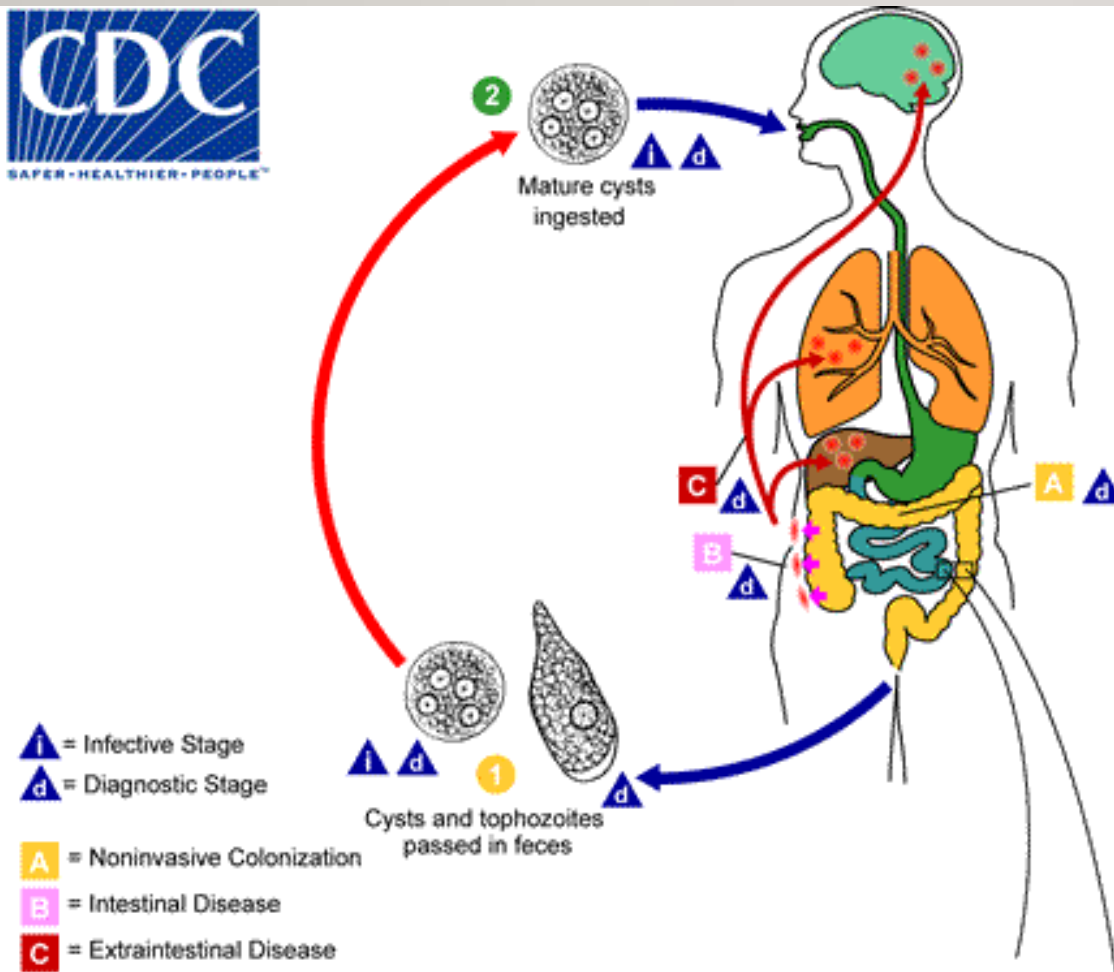
- *Taenia saginata* (tênia do boi), *Taenia solium* (tênia do porco), e *Diphyllobothrium latum* (tênia do peixe)
- Outros cestódeos – A maioria dos pacientes tratados com niclosamida para infecções por *Hymenolepsis diminuta* e *Dipylidium caninum* é curada com curso de 7 dias de tratamento, e poucos requerem uma segunda série.
- O praziquantel é superior para a infecção por *Hymenolepis nana* (“tênia anã”).
- A niclosamida não é efetiva contra cisticercose ou hidatidose.

# AMEBÍASE

---

- A amebíase é a infecção por *Entamoeba histolytica*.
  - Infecção intestinal assintomática
  - Colite leve a moderada
  - Infecção intestinal grave (disenteria)
  - Ameboma, abscesso hepático e outras infecções extraintestinais
- A escolha dos fármacos para tratamento da amebíase depende da apresentação clínica





Quadro clínico	Fármacos preferenciais e posologia no adulto	Fármacos alternativos e posologia no adulto
Infecção intestinal assintomática	<p>Agente luminal: furoato de diloxanida<sup>2</sup> 500 mg 3 x/dia por 10 dias</p> <p><i>ou</i></p> <p>Iodoquinol, 650 mg 3 x/dia por 21 dias</p> <p><i>ou</i></p> <p>Paromomicina, 10 mg/kg 3 x/dia por 7 dias</p>	
Infecção intestinal leve a moderada	<p>Metronidazol, 750 mg 3 x/dia (ou 500 mg IV a cada 6 h) por 10 dias</p> <p><i>ou</i></p> <p>Tinidazol, 2 g por dia por 3 dias</p> <p><i>mais</i></p> <p>Agente luminal (ver acima)</p>	<p>Agente luminal (ver acima)</p> <p><i>e</i></p> <p>Tetraciclina, 250 mg 3 x/dia por 10 dias</p> <p><i>ou</i></p> <p>Eritromicina, 500 mg 4 x/dia por 10 dias</p>
Infecção intestinal grave	<p>Metronidazol, 750 mg 3 x/dia (ou 500 mg IV a cada 6 h) por 10 dias</p> <p><i>ou</i></p> <p>Tinidazol, 2 g por dia por 3 dias</p> <p><i>mais</i></p> <p>Agente luminal (ver acima)</p>	<p>Agente luminal (ver acima)</p> <p><i>e/ou</i></p> <p>Tetraciclina, 250 mg 3 x/dia por 10 dias</p> <p><i>ou</i></p> <p>Deidroemetina<sup>2</sup> ou emetina<sup>2</sup> 1 mg/kg SC ou IM por 3-5 dias</p>
Abscesso hepático, ameboma e outras doenças extraintestinais	<p>Metronidazol, 750 mg 3 x/dia (ou 500 mg IV a cada 6 h) por 10 dias</p> <p><i>ou</i></p> <p>Tinidazol, 2 g por dia por 5 dias</p> <p><i>mais</i></p> <p>Agente luminal (ver acima)</p>	<p>Deidroemetina<sup>2</sup> ou emetina,<sup>2</sup> 1 mg/kg SC ou IM por 8 a 10 dias, seguido por (apenas no abscesso hepático) cloroquina, 500 mg 2 x/dia por 2 dias, depois 500 mg por dia durante 21 dias</p> <p><i>mais</i></p> <p>Agente luminal (ver acima)</p>

# METRONIDAZOL

---



# METRONIDAZOL/TINIDAZOL

---

- Um nitroimidazol
  - É o medicamento preferencial para o tratamento da amebíase extraintestinal.
  - Ele mata os trofozoítos, mas não os cistos de *E. histolytica*,
  - Erradica efetivamente as infecções teciduais intestinais e extraintestinais.
- Tinidazol: um nitroimidazol correlato
  - atividade similar
    - melhor perfil de toxicidade.
    - esquemas com administração mais simples

# METRONIDAZOL/TINIDAZOL: FARMACOCINÉTICA

---

- O metronidazol e o tinidazol oral são rapidamente absorvidos e permeiam todos os tecidos por difusão simples.
- As concentrações intracelulares se aproximam dos níveis extracelulares com rapidez.
- Ligação proteica de ambos os fármacos é baixa (10 a 20%)
- O metronidazol e seus metabólitos são excretados principalmente na urina
- A depuração plasmática do metronidazol é reduzida nos pacientes com função hepática comprometida.



# METRONIDAZOL/TINIDAZOL: MECANISMO DE AÇÃO

---

- O grupamento nitro é quimicamente reduzido nas bactérias anaeróbias e nos protozoários sensíveis.
- Os produtos de redução reativos parecem ser responsáveis pela atividade antimicrobiana.

# USOS CLÍNICOS

---

- Amebíase – O metronidazol ou o tinidazol são os medicamentos preferenciais para o tratamento de todas as infecções teciduais por *E. histolytica*.
- **Devem ser utilizados com um amebicida luminal para garantir a erradicação da infecção.**
- Giardíase
- Tricomoniase – O metronidazol é o tratamento preferencial.

# METRONIDAZOL: EFEITOS COLATERAIS

---

- Náuseas, cefaleia, ressecamento da boca ou sabor metálico costumam ocorrer.
- Entre os efeitos colaterais pouco frequentes estão vômitos, diarreia, insônia, fraqueza, tontura, candidíase oral, exantema, disúria, urina escura, vertigem, parestesias e neutropenia
- A administração com as refeições diminui a irritação gastrintestinal
- Pancreatite e toxicidade grave no sistema nervoso central (ataxia, encefalopatia, convulsões) são raras.

# METRONIDAZOL: EFEITOS COLATERAIS

---

- O metronidazol tem efeito dissulfiram-like de modo que é possível haver náuseas e vômitos se o paciente consome bebida alcoólica durante a terapia.
- O fármaco deve ser utilizado com cautela nos pacientes com doença do sistema nervoso central.
- A posologia deve ser ajustada para os pacientes com doença hepática ou renal grave.
- O tinidazol possui perfil de efeitos colaterais similar, mais bem tolerado

# METRONIDAZOL: INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

---

- Relatou-se que o metronidazol potencializa o efeito de anticoagulantes do tipo cumarina.
- É possível haver intoxicação por lítio quando o fármaco é usado com metronidazol.



# METRONIDAZOL: USO EM GESTANTES/NUTRIZES

---

- O metronidazol e seus metabólitos são mutagênicos em bactérias
- A administração crônica de grandes doses é tumorigênica em camundongos
- Os dados sobre teratogenicidade são inconsistentes
- Evitar o metronidazol em gestantes ou nutrizes, embora anormalidades congênitas não tenham sido claramente associadas ao uso em seres humanos.

# SECNIDAZOL: USOS CLÍNICOS

---

- A eficácia de Secnidazol (secnidazol) pode ser confirmada na revisão bibliográfica que Gillis e Wiseman publicaram, mostrando que os índices de cura clínica e laboratorial de pacientes com amebíase e giardíase, com dose única de secnidazol, se apresentou entre 80% e 100%.
- Os pacientes portadores de amebíase hepática responderam muito bem ao tratamento com secnidazol por 5 a 7 dias.
- Tricomoniase urogenital tratamento com dose única de secnidazol

# SECNIDAZOL: PERFIL DE EFEITOS COLATERAIS

---

- Semelhante ao metronidazol
- Leucopenia
- Reações de hipersensibilidade: urticaria

# AMEBICIDAS LUMINAIS

---

- Diloxanida
- Iodoquinol
- Paromomicina:
  - aminoglicosídeo
  - não é absorvido

# PENTAMIDINA

---

- A pentamidina é uma diamidina aromática formulada como um sal isetionato.
- Via parenteral e uso inalatório
- Meia-vida inicial de cerca de seis horas, **mas se liga avidamente nos tecidos**
- Eliminada de maneira muito lenta
- Meia-vida de eliminação terminal de cerca de 12 dias
- Quantidades apenas residuais da pentamidina aparecem no sistema nervoso central
- O fármaco também pode ser inalado como um pó nebulizador para prevenção da pneumocistose
- O mecanismo de ação da pentamidina é desconhecido.



# USOS CLÍNICOS

---

- Pneumocistose: agente alternativo
- Tripanossomíase africana (doença do sono)
- Leishmaniose

# PENTAMIDINA: EFEITOS COLATERAIS

---

- A pentamidina é uma substância altamente tóxica, com **efeitos colaterais observados em cerca de 50% dos pacientes recebendo 4 mg/kg/dia.**
- A administração intravenosa rápida pode levar a hipotensão grave, taquicardia, e dispneia,
- Deve ser administrada lentamente (**durante duas horas**)
- Pacientes devem ficar em decúbito dorsal e ser monitorados rigorosamente durante o tratamento.
- Administração intramuscular:
  - dor no local da injeção é comum
  - abscesso estéril

# PENTAMIDINA: EFEITOS COLATERAIS

---

- A toxicidade pancreática é comum.
- A hipoglicemia decorrente da liberação inadequada de insulina com frequência surge 5 a 7 dias após o início do tratamento, podendo persistir durante dias a várias semanas e ser seguida por hiperglicemia.
- Insuficiência renal reversível também é comum

# PENTAMIDINA: EFEITOS COLATERAIS

---

- Os outros efeitos adversos incluem exantema, paladar metálico, febre, sintomas gastrintestinais, provas de função hepática anormais, pancreatite aguda, hipocalcemia, trombocitopenia, alucinações e arritmias cardíacas.
- A pentamidina inalada:
  - Bem tolerada
  - Pode provocar tosse, dispneia e broncospasmo

# ESTIBOGLUCATO DE SÓDIO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA

---

- Os antimoniais pentavalentes, inclusive o estibogliconato de sódio e o antimoniato de meglumina, são os agentes de primeira linha para tratamento de leishmaniose cutânea e visceral
- Agentes de uso venoso preferencial
- Eliminados em duas fases, com meia-vida inicial curta (cerca de duas horas) e meia-vida terminal muito mais longa (> 24 horas).
- O mecanismo de ação dos antimoniais é desconhecido.
- Sua eficácia contra diferentes espécies pode variar, possivelmente com base nos padrões de resistência medicamentosa local



# ANTIMONIATO DE MEGLUMINA

---

- O apresenta-se comercialmente em frascos de 5 ml, que contêm 1,5 g do antimoniato bruto, correspondendo a 405 mg de Sb+5.
- Portanto, uma ampola com 5 ml corresponde a 405 mg de Sb+5 e cada ml contém 81 mg de Sb+5.
- O antimonial pentavalente pode ser utilizado para o tratamento de todas as formas clínicas da LT

# ANTIMONIATO DE MEGLUMINA

---

- Efeitos adversos mais comuns são mialgias, artralgias, cefaleia, anorexia, náuseas e febre.
- Alterações laboratoriais: Aumento de ALT/AST, fosfatase alcalina, amilase, lipase, ureia e creatinina, diminuição da hemoglobina e de leucócitos.
- Eletrocardiograma (ECG) – aumento na amplitude da onda P, inversão da onda T (ou diminuição da sua altura), alargamento do segmento ST, ou **prolongamento do intervalo QTc, que é o efeito adverso mais sério e associado à morte.**
- Esses efeitos adversos são dose e tempo-dependentes e normalmente reversíveis com a suspensão do medicamento.

# ANTIMONIATO DE MEGLUMINA

---

- Intralesional: Reação local. Podem ocorrer os mesmos efeitos adversos do tratamento sistêmico, porém de grau leve a moderado e reversível após o término do tratamento.

# NITAZOXANIDA

---

- É um profármaco nitrotiazolil-salicilamida.
- A nitazoxanida foi aprovada recentemente nos Estados Unidos para uso contra *Giardia lamblia* e *Cryptosporidium parvum*.
- Ela é rapidamente absorvida e convertida em tizoxanida e conjugados da tizoxanida, que são subsequentemente excretados na urina e nas fezes.
- O metabólito ativo, a tizoxanida, inibe a via da piruvato- -ferredoxina-oxidorreductase.

# NITAZOXANIDA: EVENTOS ADVERSOS

---

- Baixa incidência, semelhante ao placebo
- Dor abdominal 7,8%
- Diarréia 2,1%
- Coloração de olhos, urina e sêmen: amarelo fluorescente



# NITAZOXANIDA

---

- Tem atividade contra as cepas de protozoários resistentes ao metronidazol e é bem tolerada.
- Diferente do metronidazol, livre de efeitos mutagênicos.
- Ativa contra *Cryptosporidia* sp.
- Os outros organismos que podem ser suscetíveis à nitazoxanida são *E. histolytica*, *Helicobacter pylori*, *Ascaris lumbricoides*, diversas tênias e *Fasciola hepatica*.
- A posologia recomendada para adultos é 500 mg duas vezes ao dia durante três dias.



# BIBLIOGRAFIA

---

- Bennett, John E.; Dolin, Raphael; Blaser, Martin J.. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Locais do Kindle 337060-337063). Elsevier Health Sciences. Edição do Kindle.
- Rang, Rang; Ritter, James M.; Flower, Rod J.; Henderson, Graeme. Rang & Dale Farmacologia (Locais do Kindle 46708-46714). Elsevier Editora Ltda.. Edição do Kindle.
- Katzung, Bertram G.; Trevor, Anthony J.. Farmacologia Básica e Clínica (LANGE) (Página 898). . Edição do Kindle.