

## **Complicações do uso do Itraconazol – Revisão**

(Complications of itraconazole use – review)

PIMENTEL, Samantha Pinheiro<sup>1</sup>; SANTOS, Maressa Holanda dos<sup>1</sup>; CABRAL, Leonardo Alves<sup>1</sup>  
Rodrigues; COSTA<sup>1</sup>, Paula Priscila Correia<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Universidade Estadual do Ceará – UECE

\* Autor para correspondência: camila.carneiro@aluno.uece.br

Artigo enviado em: 04/05/2017, aceito para publicação em 27/11/2017

DOI: <http://dx.doi.org/10.4025/revcivet.v4i2.36583>

### **RESUMO**

O uso de medicamentos antifúngicos deve ser eficaz e seguro, isso se faz importante para a cura adequada do paciente, e para evitar o desenvolvimento de resistência do patógeno. Dentre as classes de fármacos, o Itraconazol destaca-se por ser um dos primeiros antifúngicos utilizados, além de apresentar efeito fungicida eficaz em micoses superficiais e sistêmicas. Este trabalho tem como objetivo desenvolver uma breve revisão de literatura sobre o fármaco Itraconazol e suas prováveis complicações de uso. Poucos relatos existem sobre efeitos colaterais em pequenos animais, havendo mais informações em estudos humanos. Foram observados que efeitos colaterais se manifestam quando a dose de itraconazol é excessiva, podendo desencadear problemas hepatotóxicos principalmente.

**Palavras chaves:** Cão, Gato, Fármacos, efeito colateral.

### **ABSTRACT**

The use of antifungal medications should be effective and safe, this is important for a patient's cure, and to prevent the development of resistance to the pathogen. Among the classes of drugs, Itraconazole is distinguished by other antifungal methods, in addition to effective fungicide effect in superficial and systemic mycoses. This work aims to develop a brief review of the literature on the drug Itraconazole and its probable complications of use. There are few reports on side effects in small animals, with more information in human studies. Side effects have been observed when the dose of itraconazole is excessive, and may lead to hepatotoxic problems mainly.

**Key words:** Dog, cat, itraconazole, side effect.

### **INTRODUÇÃO**

O estudo de fármacos antifúngicos em medicina veterinária torna-se cada vez mais importante, pois um maior número de casos de doenças fúngicas vem sendo diagnosticadas na rotina clínica, sejam infecções superficiais ou sistêmicas. Geralmente

A aplicação clínica das drogas antifúngicas deve ser segura e eficaz, visando o mínimo de efeitos

essas infecções são associadas a animais imunossuprimidos, embora hospedeiros imunocompetentes possam ser infectados (ADAMS, 2003).

colaterais. Esses efeitos colaterais são decorrentes da fisiologia dos fungos, que se apresentam como um organismo eucarionte, assim como seu hospedeiro

## Complicações do uso do Itraconazol – Revisão

(animais), com pequenas diferenças fisiológicas. Devido a estas semelhanças, os fármacos podem agir tanto no fungo quanto nas células do organismo hospedeiro (NOBRE et al, 2002).

Os medicamentos antifúngicos podem ser classificados como de uso tópico e/ou sistêmico, com ações fungistáticas ou fungicidas, direta ou indireta. Os principais agentes químicos utilizados são: Imidazóis (cetoconazol); Triazóis (itraconazol); Fluocitosina. Entre os antibióticos antifúngicos destacam-se Anfotericina B e a Nistatina. Os antifúngicos possuem características especiais quanto ao mecanismo de ação, via de administração, ação em micoses superficiais e/ou sistêmicas, sendo assim classificados com base no sítio-alvo e estrutura química (SPINOSA, 2011)

Com o aumento exponencial de diagnóstico de doenças fúngicas, e uma maior carência de estudos específicos de medicamentos antifúngicos, este trabalho tem por objetivo desenvolver uma revisão bibliográfica do fármaco itraconazol, seu uso e complicações no organismo animal.

### REVISÃO DE LITERATURA

Historicamente, o itraconazol foi desenvolvido no final dos anos 80, início dos anos 90, sendo o primeiro azol de largo espectro (CHEN & SOBEL, 2005).

Os fármacos azole exercem o seu efeito pela inibição da lanosterol 14- $\alpha$  desmetilase, conduzindo à depleção do ergosterol e à acumulação de esteróis aberrantes e potencialmente tóxicos na membrana celular. O ergosterol é o maior componente da membrana celular fúngica e é essencial na biorregulação da fluidez, assimetria e integridade da membrana (MOREIRA, 2010).

Os azoles são classificados como imidazoles ou triazoles dependendo se possuem duas ou três moléculas de azoto dentro do seu anel azol. Dentro da medicina humana, os imidazóis tornaram-se amplamente reservados para uso tópico, enquanto que os triazóis se tornaram a terapia recomendada para doenças sistêmicas. Várias drogas antifúngicas azole

inibem enzimas de citocromo P450 dos mamíferos, e as interações medicamentosas potenciais devem ser consideradas quando são combinadas com outras drogas (FOY & TREPANIER, 2010).

O itraconazol é um triazol de primeira geração que foi liberado depois do fluconazol e rapidamente se tornou o tratamento oral de escolha para histoplasmose e blastomicose em seres humanos. Tornou-se a droga de escolha para o tratamento de micoses sistêmicas em cães e gatos e é eficaz no tratamento de blastomicose, histoplasmose, criptococose e coccidioidomicose. Embora o itraconazol não penetre eficazmente nas barreiras sangue-cérebro ou ocular, pode atingir níveis adequados para tratar o SNC ou infecção ocular quando há inflamação associada e comprometimento das barreiras. (FOY & TREPANIER, 2010).

O itraconazol é apenas administrado via oral. Possui maior aspecto de ação e é mais efetivo em doses menores e tem menores manifestações de efeitos colaterais quando comparado com o cetoconazol. É altamente lipofílico, se liga às proteínas plasmáticas (>99%), sua absorção é diminuída na presença de antiácidos, portanto, recomenda-se que o itraconazol seja administrado com alimentos e que os antiácidos sejam evitados durante a terapia antifúngica. Distribui-se por todos os órgãos atingindo maior concentração nos pulmões, rins, fígado, glândulas adrenais, pâncreas e pele. Sua biotransformação ocorre no fígado e é excretado pelas fezes. Dose elevada produz efeitos embriotóxicos, teratogênicos e toxicidade materna (BOCARDI et al, 2008).

Em estudos, o itraconazol demonstrou aumentar as concentrações de ciclosporina, digoxina e midazolam em seres humanos. No entanto, estes estudos não foram realizados em cães ou gatos. O itraconazol também aumentou as concentrações de metilprednisolona, mas não de prednisolona, em seres humanos saudáveis. Ao contrário do cetoconazol, o itraconazol não parece ser um inibidor significativo da síntese de cortisol ou de testosterona em doses clinicamente relevantes (FOY & TREPANIER, 2010).

## Complicações do uso do Itraconazol – Revisão

O itraconazol tem sido utilizado com sucesso no tratamento de cães com rinite micótica, e micoses sistêmicas como blastomicose na dose de 5mg/kg/dia. Em cães é relatado que o uso desse medicamento pode levar a erupções cutâneas, e em dosagens mais elevadas, pode causar anorexia e aumento das concentrações plasmáticas das enzimas fosfatase alcalina e aminotransferase. Em gatos para o tratamento de dermatofitoses sugere-se dosagem de 1,5 a 3mg/kg, e relata-se que dosagens altas podem causar vômitos e anorexias (NOBRE et al, 2002).

Em animais existem poucos estudos sobre os efeitos adversos desse medicamento, no entanto, em humanos é bastante esclarecido. Segundo a ficha técnica disponibilizada sobre itraconazol, em 2016, pela ANVISA, dentre os efeitos adversos cita-se: Usar itraconazol e bloqueadores de cálcio simultaneamente pode gerar insuficiência cardíaca congestiva; perda transitória da audição; insuficiência hepática aguda fatal (raro); hepatite; anorexia, náuseas; vômito, fadiga; dor abdominal; urina escura; hipocalcemia; entre outros (ANVISA, 2016).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Itraconazol é um fármaco de amplo espectro que deve ser administrado por via oral, e é mais efetivo em doses menores, conseqüentemente gerando menores manifestações de efeitos colaterais. Mais estudos sobre os efeitos tóxicos desse medicamento devem ser realizados em pequenos animais, a fim de esclarecer e acrescentar dados para a literatura.

### REFERÊNCIAS

ADAMS, H. Richard. Farmacologia e Terapêutica Veterinária, 8ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.767-785. 2003.

BOCARD, M.; FERREIRA, L.L.; GONZAGA, P.A.L.; PARRA, B.S.; FAGUNDES, E.S. Antifúngicos na oftalmologia em equinos. Revista Científica eletrônica de Medicina veterinária. n.11, 2008.

CHEN,A.;SOBEL,J.D. Emerging azole antifungals. Expert Opin. Emerg. Drugs. v.10, p.21-33, 2005.

FOY, D.S.; TREPANIER, L.A. Antifungal Treatment of Small Animal Veterinary Patients. Vet Clin Small Anim, Elsevier, v.40, p. 1171-1188, 2010.

MOREIRA, M.I.M.C.G. Azóis: Farmacologia e interações medicamentosas, 2010. 65p. TCC (trabalho de conclusão de curso) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2010.

NOBRE, M.O.N.; NASCENTE, P.S.; MEIRELES, M.C.; FERREIRO,L. Drogas antifúngicas para pequenos e grandes animais. Ciência rural, Santa Maria, v.32, n.1, p.175-184, 2002.

SPINOSA, H.S. Farmacologia Aplicada à medicina Veterinária, 2th ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2011. p.474 - 487.