

## HEPATOTOXIDADE DOS ANTIFÚNGICOS

CAMPOS, Daniele Ferrari

DABUS, Daniela Marques Maciel

LIMA, Gabriela Silva

TRENTIN, Thays de Campos

LÉO, Vivian Fazolaro

Acadêmicos da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Garça – FAMED/ ACEG

PEREIRA, Daniela Mello

Docente da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Garça – FAMED/ ACEG

### RESUMO

O fígado é um órgão no qual ocorre a metabolização de diversos medicamentos. Sendo assim há incidência de hepatotoxicidade entre os animais. As drogas antifúngicas são um dos precursores que causam esta toxidade. Nos dias atuais as doenças fúngicas estão acometendo um número elevado de animais, de pequeno a grande porte, portanto devem-se aprofundar os estudos e saber administrar doses certas para causar o menor dano hepático a esses animais.

**Palavras chave:** drogas antifúngicas, fígado e hepatotoxicidade.

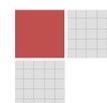
### ABSTRACT

The liver is an organ where occur metabolism of the various medicines. This way there is incident of the hepatotocity between the animals. The antifugics drugs are one of the principal that cause this toxicity. Now a days the fungic disease are accometing a higher number of animals, the little to big one, therefore we should deepered the studies and know to give right dose for cause less damage in liver this animals.

**Key word:** antifungics drugs, hepatotocity, liver

## 1. INTRODUÇÃO

O fígado é o principal local de biotransformação das drogas. As enzimas metabolizadoras destas estão principalmente associadas ao retículo endoplasmático liso (fração microsomal) das células hepáticas, mas as frações



solúveis mitocondrial do fígado dos mamíferos, o plasma sangüíneo, o rim, a placenta, a mucosa intestinal e a microflora intestinal são também capazes de metabolizar drogas.

Muitos medicamentos têm o potencial de causar lesão hepática em animais de pequeno e grande porte.

Há enormes listas que mencionam muitas substâncias relatadas ou suspeitas de hepatotoxicidade, mas poucas destas são clinicamente relevantes. Dentre esses medicamentos, as drogas antifúngicas como a Terbinafina, Griseofulvina, 5-flucitosina ou Fluorocitosina, Anfoterina B, Cetoconazol, Fluconazol, causam toxidade ao fígado.

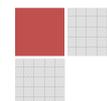
O objetivo do presente trabalho é observar as lesões que as drogas antifúngicas ocasionam ao órgão hepático.

## 2. CONTEÚDO

O fígado é particularmente suscetível à lesão tóxica, pois este é o primeiro órgão de recepção das toxinas absorvidas pelo trato gastrintestinal, e as enzimas hepáticas frequentemente convertem prototoxinas em metabólicos mais tóxicos. A patogênese da lesão varia com a toxina; alguns dos mecanismos da lesão celular são a liberação de radicais livres (Cl<sup>-</sup>, H<sup>+</sup>, O, OH<sup>-</sup>), alquilação, peroxidação de lipídios, inativação de enzimas, ligação ao DNA, e redução na síntese protéica (SMITH, B. P., 1993).

Os poliênicos são uma classe de drogas anti-infecciosas formados por cadeias com duplas ligações de carbono, sem ação bacteriana, porém atuando contra fungos e protozoários (ANDRADE, S. F., 2002).

Pertencem a esse grupo, Anfotericina B, Griseofulvina, 5-flucitosina ou Fluorocitosina, Terbinafina. Essas drogas são extremamente tóxicas, sendo geralmente associadas a muitos efeitos colaterais como nefrotoxicidade, leucopenia, hepatomegalia, letargia, ataxia, anemia entre outros. (NOBRE, M. O., NASCENTE, P. S., MEIRELES, M. C., 2002; ETTINGER, S. J., FELDMAN, E. C., 1995).



Anfotericina B é um antibiótico poliênico heptaêno e organodepositário, permanecendo armazenado no fígado podendo ocasionar elevação de transaminases hepáticas (SILVA, P., 1998).

Griseofulvina é um antimicótico no qual a metabolização é influenciada por drogas que interferem no sistema microsomal hepático, entre as quais o Varfarina, Fenolbarbital e a Ciclosporina (ANDRADE, S. F., 2002).

A 5-flucitosina ou Fluorocitosina é um análogo da pirimidina modificada estruturalmente para conter átomos de flúor causando hepatotoxicidade (SILVA, P., 1998).

Terbinafina é um antimicótico pertencente as classes da alilaminas. Causa intoxicação no órgão, já que a sua metabolização é hepática (ANDRADE, S. F., 2002).

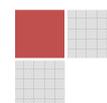
Os antifúngicos derivados de imidazóis e triazóis são drogas estruturalmente relacionadas, tendo espectro e mecanismo de ação similares (SPINOSA, H.S.,2006)

O Cetoconazol é um antifúngico imidazólico no qual a droga é metabolizada pelo fígado e produtos inativos, sendo eliminadas predominantemente por via biliar (ETTINGER, S. J., FELDMAN, E.C., 1997).

O Fluconazol é um derivado triazólico, tem demonstrado ser uma droga extremamente segura no tratamento das infecções fúngicas. Seus efeitos colaterais não diferem daqueles observados como anorexia e hepatotoxicidade. (ANDRADE, S. F., 2002).

O dano hepático induzido por medicamento pode ser hepatocelular, o que se traduzirá por aumento das transaminases oxaloacéticas e pirúvicas (TGO e TGP) ou colestático, o que levará ao aumento de bilirrubinas (BERTOLAMI, M. C.M., 2005).

Com grande freqüência há quadros de dermatites de etiologia fúngica. Muito provavelmente, em número substancialmente maior àquele de sua real ocorrência. Conseqüentemente é corriqueira a busca de terapia sistêmica. Existem inúmeras substâncias, dotadas de ação antifúngicas (fungicida ou fungistática), muitas das quais bastante antigas e outras sem grandes



indicações, na clínica veterinária, pelo potencial desencadeamento de preocupantes efeitos indesejáveis (ANDRADE, S. F., 2002).

O fluconazol, no tratamento das infecções micóticas na medicina veterinária tem demonstrado maior eficácia e menor toxicidade, por possuírem menor efeito sobre a síntese esteróica das células de mamíferos, do que outras drogas antifúngicas, enquanto que na classe dos hepatotóxicos a anfotericina B apresenta-se com maior toxicidade do que as outras já citadas (SMITH, B. P., 1993).

### 3. CONCLUSÃO

Esta revisão tenta mostrar de maneira clara e simples os cuidados ao administrar medicamentos antifúngicos, pois estes têm um grau de toxicidade alto, e em doses elevadas causam danos. Estas drogas têm sua metabolização no fígado, portanto deve-se utilizar de doses exatas e boa alimentação para que não ocorram tantos danos a esse órgão.

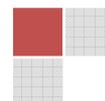
### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, S. F., Manual de Terapêutica veterinária, 2ª ed., cap. 4., p.60-69., ed. Roca., São Paulo, 2002.

BERTOLAMI, N. C., Mecanismos de Hepatotoxicidade, São Paulo, SP, Brasil, v.85, out 2005 [ OnLine] Disponível em: < [www.scielo.com](http://www.scielo.com) > acesso em 28 de fevereiro de 2008.

ETTINGER, S. J., FELDMAN, E. C., Tratado de medicina interna Veterinária, 4ª ed., v. 2., cap. 106., p. 1828., ed Manole., São Paulo.,1997.

JONES, L. M., BOOTH, N. H., MCDONALD, L. E., Farmacologia e



Terapêutica Veterinária, 4ª ed, p. 41., ed Guanabara., 1954

NELSON, R. W., COUTO, C. G., Medicina interna de pequenos animais, 2ª ed., cap. 37., p. 417., ed. Guanabara Koogan., Rio de Janeiro., 2001.

NOBRE, M. O., NASCENTE, P. S., MEIRELES, M. C., et al., Drogas Antifúngicas para pequenos e grandes animais, Santa Maria, MG, Brasil, v. 32, p. 175-184, 2002 [OnLine] Disponível em < [www.scielo.com](http://www.scielo.com) > acesso em 02 de março de 2008.

SILVA, P., Farmacologia, 5ª ed, p., 1081-1089, ed. Guanabara Koogan., Rio de Janeiro, 1998.

SMITH, B.P., Tratado de medicina interna de grandes animais, 1ª ed., v. 1., p. 854., ed Manole, São Paulo, 1993.

SPINOSA, H.S., Farmacologia Aplicada a Medicina Veterinária, 4ª ed., p.131-137., ed. Guanabara Koogan., Rio de Janeiro., 2006.

