

CETOCONAZOL

Composição Química: Teor de cetoconazol entre 98 e 102%.

Formula molecular: $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ **Peso molecular:** 531,44

CAS: 65277-42-1

DCB: 01956

DCI: N/A

As infecções fúngicas tiveram um aumento constante nos últimos 30 anos. Um dos fatores que favoreceram esse aumento foi o uso generalizado de agentes antimicrobianos de amplo espectro para eliminar ou reduzir as populações bacterianas não patogênicas que competem normalmente com os fungos. Outro fator consistiu na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). Cânceres e transplantes, cujo tratamento se dá com quimioterápicos e imunossupressores, respectivamente, também constituem fatores que levaram à prevalência aumentada das infecções oportunistas. O cetoconazol (Figura 1) é um antifúngico de amplo espectro pertencente à classe dos antifúngicos imidazóis. Possui ação sistêmica e tópica, estando disponível em diferentes formas farmacêuticas, como comprimidos, xampus e emulsões.

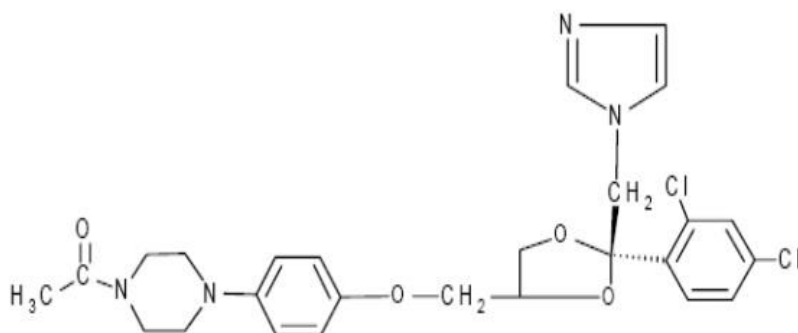


Figura 1: Estrutura química do Cetoconazol **Fonte:** Revista Brasileira de Farmácia, 2011.

Em relação a sua atividade antifúngica, o cetoconazol pode ter um efeito fungistático, mas dependendo da concentração pode ser também fungicida. *In vitro*, cetoconazol é ativo contra a maioria dos dermatófitos como *Blastomices dermatitidis*, *Candida sp*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Phialofora sp*, *Trichophyton sp*, *Epidermophyton sp* e *Microsporum sp*, além de agir contra *Pityrosporum orbiculare* (antigamente com o nome de *Malassezia furfur*) e *Cryptococcus neoformans*.

Trata-se de um pó branco/ quase branco, praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em diclorometano, solúvel em metanol e ligeiramente solúvel em etanol. O teor do princípio ativo esta entre 98 e 102%. Seu armazenamento deve ser feito em temperatura ambiente.

Indicações e Ação Farmacológica

O principal efeito dos imidazóis sobre os fungos é a inibição do ergosterol 14- α -desmetilase, um sistema enzimático microssomal dependente do citocromo P450. Portanto, o cetoconazol prejudica a biossíntese do ergosterol na membrana citoplasmática e conduz ao acúmulo de 14- α -metilesteróis. Estes 14- α -metilesteróis podem desagregar o arranjo compacto das cadeias acíclicas dos fosfolipídios e prejudicar as funções de determinados sistemas enzimáticos ligados à membrana, como a ATPase e enzimas do sistema de transporte de elétrons, inibindo, consequentemente, o crescimento dos fungos.

É indicado em casos de candidíase vulvovaginal, infecções fúngicas do trato urinário, septicemia fúngica, tineas e outras infecções, micoses superficiais como dermatofitoses, candidíase cutânea, pitíriase versicolor, dermatite seborreica. Recentemente tem sido usado contra acantomebíase disseminada. Cetoconazol xampu a 2% é muito utilizado no combate à caspa.

Creme de cetoconazol 2%: Indicado para micoses superficiais, incluindo dermatofitoses (*Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea manum* e *Tinea pedis*), candidíase cutânea e pitíriase versicolor. Outro uso recente está sendo no combate a acantomebíase disseminada, doença causada por uma ameba da espécie *Acanthamoeba sp*, que causa infiltrações na pele podendo levar à morte, atacando principalmente pacientes imunocomprometidos. Aplicar nas áreas infectadas uma vez ao dia ou a critério médico. Armazenar em recipiente opaco, perfeitamente fechado. Manter sob refrigeração, ao abrigo da luz e calor. Manter fora do alcance de crianças.

Xampu de cetoconazol 2%: Efetivo no tratamento da dermatite seborreica e pitíriase versicolor. O xampu de cetoconazol a 2% demonstrou ser efetivo também no tratamento da caspa. É reconhecido que o cetoconazol em algumas formas farmacêuticas, em especial o xampu, altera a coloração muito rapidamente. A alteração da cor do xampu provavelmente deve-se ao Cetoconazol, que em meio aquoso sofre alteração de coloração, porém sem comprometimento do teor e consequentemente da atividade terapêutica. Recomenda-se que seja utilizada solução ácida [ácido clorídrico 1N em substituição ao ácido cítrico (solução)] para solubilizar o cetoconazol, visto que o cetoconazol possui baixa solubilidade nesta solução e tende a precipitar. O pH também é um fator determinante da velocidade de desenvolvimento de coloração do xampu de cetoconazol. O xampu preparado com pH 5,5 desenvolve coloração rósea mais rapidamente em relação ao mesmo xampu com pH 7,0. Entretanto, o teor de Cetoconazol não varia em decorrência do desenvolvimento da coloração rósea. O frasco Flip Top leitoso é permeável a incidência da luz e ao oxigênio podendo levar a fotoxidação do corante. É recomendada a utilização de frasco de PVC ou PET âmbar e a utilização do corante vermelho em quantidade suficiente para coloração rósea do xampu.

Farmacotécnica: O cetoconazol é fotossensível. Manipular em ambiente com a menor luminosidade possível. O Cetoconazol deve ser armazenado em recipientes

hermeticamente fechados e protegidos do ar e da luz. Deve ser conservado em temperatura ambiente controlada e protegido de temperaturas maiores de 40°C. O Cetoconazol é fotossensível e facilmente oxidável, portanto a formulação deve conter um sistema antioxidante (ex. sulfito de sódio 0,2% ou metabissulfito de sódio 0,2%). Quanto ao creme ou loção contendo Cetoconazol, estes possuem melhor estabilidade quando armazenados sob refrigeração.

Toxicidade/Contraindicações

Alguns dos possíveis efeitos colaterais do cetoconazol são: náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, hepatotoxicidade, cefaleia, tontura, exantema, prurido, icterícia, ginecomastia, diminuição da libido, irregularidades menstruais, oligospermia, irritação e ardor no local da aplicação, com a forma tópica.

Contraindicado em casos de hipersensibilidade ao Cetoconazol, doença hepática (aguda ou crônica), gravidez e lactação. Evitar a ingestão de bebidas alcoólicas. A relação risco-benefício deverá ser avaliada nos casos de acloridria, alcoolismo ativo ou tratado ou na disfunção hepática.

Dosagem e Modo de usar:

Uso interno:

Candidíase vulvovaginal: Tratamento de episódio agudo - Cetoconazol (200 mg) via oral uma vez ao dia durante 14 dias ou Cetoconazol (400 mg) via oral uma vez ao dia por 14 dias. Tratamento profilático (manutenção) - Cetoconazol (duas cápsulas de 200 mg) via oral durante cinco dias após a menstruação, por período de 6 meses.

Infecções fúngica do trato urinário: 200 a 400mg uma vez ao dia.

Septicemia fúngica: 400mg a 1g uma vez ao dia.

Tineas: 200mg 1 vez ao dia durante 5 ou 10 dias.

Outras infecções: 200 a 400mg 1 vez ao dia.

Dose máxima: até 1g diário.

Doses pediátricas usuais: não foi estabelecida dose para lactantes e crianças até 2 anos; crianças maiores de 2 anos - oral: de 3,3 a 6,6mg/kg 1 vez ao dia.

Uso externo: 1 – 2% em cremes, loções ou soluções na zona afetada da pele e zonas adjacentes, duas vezes ao dia.

Referências

Fernández-Montes, E. A. **Manual de Formulación Magistral Dermatológica**. 1a ed. Madrid: E. Alía, (1998).

Formulário nacional da farmacopeia brasileira/ Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2. ed. Brasília: ANVISA, 224p, (2012).

LOCH, C. R. et al; **Physico-chemical and rheological parameters of ketoconazole 2% emulsions in pharmacies in the city of Erechim / RS**. Rev. Bras. Farm. 92(4), pp. 299-305, (2011).

MONOGRAFÍAS FARMACÊUTICAS. 1º edição. Colégio Oficial de Farmacêuticos de La Provincia de Alicante, (1998).

STAUB, I. **Avaliação da fotoestabilidade do cetoconazol e determinação da atividade antifúngica e da segurança biológica *in vivo* e *in vitro* do xampu de cetoconazol**. Porto Alegre, pp. 224p, (2005).

SHIOZAWA, P. et al; **Treatment of recurrent vaginal candidiasis: a review**. Arq. Med. Hosp. Fac. Cienc. Med. Santa Casa São Paulo; 52(2), pp. 48-50, (2007).

TRISSEL, L. A. **Stability of Compounded Formulations**. 2nd edition. Washington: American Pharmaceutical Association, (2000).