

Cetoconazol

Antifúngico de ação oral e tópica

CAS: 65277-42-1

Peso molecular: 531,44

Fórmula Molecular: $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$

Fator de correção: não se aplica

Fator de umidade: não se aplica

Fator de equivalência: 1,0

ADMINISTRAÇÃO ORAL E TÓPICA

USO HUMANO E VETERINÁRIO

O cetoconazol é um derivado sintético do imidazol diossolano, que apresenta atividade antimicótica potente contra dermatófitos, tais como *Trichophyton spp.*, *Epidermophyton floccosum* e *Microsporum spp.*, e também contra leveduras, incluindo *Malassezia spp.* e *Candida spp.* O efeito sobre a *Malassezia spp.* é especialmente muito pronunciado.

Propriedades

- Tratamento de infecções fúngicas

Mecanismo de ação

USO HUMANO E VETERINÁRIO

Inibe a biossíntese do ergosterol, inibe a atividade enzimática oxidativa e peroxidativa, resultando na formação intracelular de concentrações tóxicas de peróxido de hidrogênio, deteriorando as organelas subcelulares e necrose celular dos fungos.

Comprovação de eficácia

Administração tópica:

Trinta e quatro pacientes (entre 2 e 82 anos) com dermatomicoses de várias origens foram tratados com cetoconazol creme 2% uma ou duas vezes ao dia durante 4 semanas. Destes pacientes, 10 estavam infectados por *C. albicans*, 8 por *M. canis*, 6 por *T. rubrum* e 10 com outros dermatófitos. Foram realizadas avaliações microscópicas, de cultura e sintomas quando os pacientes foram selecionados e após 15 e 30 dias de tratamento. Uma melhora significativa já foi observada no segundo exame. Entre os sintomas, especialmente a inflamação diminuiu rapidamente. Este fenômeno pode estar relacionado ao efeito anti-inflamatório do cetoconazol. A tolerância foi muito boa e apenas um caso de prurido foi observado (GALIANO, 1990).

Um estudo realizado para avaliar a segurança e eficácia do cetoconazol creme 2%, aplicado uma vez ao dia, no tratamento de Tinea pedis, cruris e corporis, envolveu 256 pacientes, dos quais 232 foram elegíveis para avaliação de eficácia através de evidências micológicas (*Trichophyton sp.*, *Microsporum sp.*, *Epidermophyton floccosum*). Os sintomas foram avaliados após 4 e 8 semanas de tratamento; recidivas foram avaliadas 4 semanas após o fim do tratamento. Os sintomas diminuiriam significativamente durante o tratamento. Uma resposta boa ou excelente foi observada em 82% dos casos. Ao final do tratamento, 113 pacientes tiveram todos os seus sintomas classificados como ausentes ou leves (LESTER, 1995).

Por meio de um ensaio clínico comparativo duplo-cego, os pacientes foram randomicamente escolhidos para usar cetoconazol 2% ou placebo creme uma vez ao dia. No final do tratamento, 98% dos pacientes usando cetoconazol ($P < 0,0001$) e 28% daqueles usando placebo responderam clinicamente. Houve uma cura micológica total de 84% nos pacientes utilizando cetoconazol creme 2% e de 10% naqueles utilizando placebo ($p < 0,0001$). Os pacientes tratados com cetoconazol, os quais estavam curados ao final do tratamento, permaneceram curadas semanas depois. Por contraste, 75% daqueles que responderam ao placebo tiveram reincidência (SAVIN, 1986).

Administração oral

A eficácia do cetoconazol foi avaliada em 45 pacientes com dermatofitoses, 12 com candidíase, 2 com esporotricose cutânea, 1 com criptococose cutânea primária e 1 com aspergilose pulmonar. Os pacientes receberam 200 mg de cetoconazol diariamente até a cura completa, exceto aqueles com vulvovaginites, os quais receberam 400 mg/dia durante 5 dias. Todos os pacientes com dermatofitoses obtiveram a cura entre 20 e 40 dias. Não foram observadas



recidivas no acompanhamento pós-terapia. Todos os pacientes com candidíase foram curados, com apenas uma recidiva. Os pacientes com micoses profundas recuperaram-se, exceto um com esporotricose cutânea, o qual demonstrou ligeira melhora (DIFONZO, 1986).

Um estudo multicêntrico duplo-cego foi conduzido utilizando o cetoconazol e um grupo controle para o tratamento de dermatomicoses. Dos 130 casos (127 pacientes) avaliados, 66 foram tratados com uma dose única diária de 200mg de cetoconazol e 64 com uma dose única diária do controle durante 2 a 16 semanas. A remissão observada com o uso do cetoconazol (61%) foi significativamente maior ($p = 0,02$) do que a observada com o grupo controle (39%) e a proporção de recidivas dentro de dois meses foi significativamente menor ($p < 0,01$) no grupo tratado com cetoconazol (9%) em comparação com o grupo controle (43%) (JOLLY, 1983).

Em um estudo prospectivo, controlado por placebo, 74 mulheres com candidíase vaginal recorrente foram tratadas com cetoconazol oral (400 mg/dia/14 dias) e foram randomicamente escolhidas para receber placebo, cetoconazol profilático (400 mg/dia/5 dias) ou dose baixa de cetoconazol (100 mg/dia/6 meses). No final de 12 meses de acompanhamento, 42,9% das pacientes tratadas com cetoconazol para profilaxia ($p < 0,05$) e 52,4% daquelas tratadas com a dose baixa ($p < 0,05$) permaneceram assintomáticas, em comparação com 23,8% daquelas do grupo placebo (SOBEL, 1986).

Posologia / Concentração usual

USO HUMANO

Via tópica: Indicada na forma de xampu, creme ou spray nas concentrações de 2% (20mg/g).

Via oral:

Adultos – inicialmente 200mg/dia a 400mg em infecções graves.

Crianças (> 2 anos) – 6mg/dia como dose única diária.

USO VETERINÁRIO

Administração tópica: Cetoconazol na forma de xampu ou spray (2%) possui atividade fungistática e é utilizado em cães e gatos, como auxiliar no tratamento de infecções fúngicas superficiais e cutâneas em pelos, unhas e pele como as relacionadas a seguir: Dermatites (*Malassezia pachidermatis*); Dermatofitose (*Trichophyton* sp., *Epidermophyton* sp. e *Microsporum* sp.); Candidíase cutânea e de mucosas (*Candida albicans* e outras espécies do mesmo gênero).

Obs.: Molhar o animal e aplicar Cetoconazol Banho 2% principalmente nas áreas afetadas. Friccionar levemente para obtenção de espuma, deixar o produto agir por alguns minutos e enxaguar bem.

Administração oral: indicado na forma de suspensão oral. A critério do médico veterinário, a dose diária total pode ser fracionada em 2 tomadas. A duração do tratamento não deve ser inferior a 40 dias e a cura deve ser verificada através de exames laboratoriais.

Canino – 20 - 40mg/kg

Felino - 10 mg/kg

Indicações e aplicações

USO HUMANO

Via tópica: utilizado na forma de creme ou xampu, no tratamento da *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor*, candidíase cutânea, dermatite seborréica.

Via oral: tratamento de infecções fúngica suscetíveis (candidíase, monilíase oral, blastomicose, histoplasose, paracoccidioidomicose, coccidioidomicose, cromomicose, candidúria, candidíase mucocutânea crônica, dermatofitoses recalcitrantes).

USO VETERINÁRIO

Administração oral: Cetoconazol na forma de suspensão oral (20%) possui atividade fungistática e é utilizado em cães e gatos, como auxiliar no tratamento de infecções fúngicas locais na pele, pelos, unhas, mucosas ou sistêmicas, como as relacionadas a seguir: Dermatites (*Malassezia pachidermatis*); Dermatofitose (*Trichophyton* sp, *Epidermophyton* sp e *Microsporum* sp); Candidíase cutânea e de mucosas (*Candida albicans* e outras espécies do mesmo gênero).



Administração tópica: Cetoconazol na forma de xampu ou spray (2%) possui atividade fungistática e é utilizado em cães e gatos, como auxiliar no tratamento de infecções fúngicas superficiais e cutâneas em pelos, unhas e pele como as relacionadas a seguir: Dermatites (*Malassezia pachidermatis*); Dermatofitose (*Trichophyton* sp., *Epidermophyton* sp. e *Microsporum* sp.); Candidíase cutânea e de mucosas (*Candida albicans* e outras espécies do mesmo gênero).

Informações de Segurança

USO HUMANO

Efeitos colaterais na administração tópica: sensação de picada, dermatite de contato, impetigo, irritação intensa cutânea, reação alérgica, sensação de queimação local.

Efeitos colaterais na administração oral: prurido, náusea, vômito, dor abdominal. Raras: anemia hemolítica, calafrios, cefaléia, depressão, diarreia, febre, fotofobia, ginecomastia, hepatotoxicidade, impotência, leucopenia, protrusão da fontanela, sonolência, tontura, trombocitopenia.

Contraindicações: hipersensibilidade, acloridria ou hipocloridria, alcoolismo, insuficiência hepática e durante a gestação e lactação.

Cetoconazol não pode ser usado na conjuntiva, não estando indicado para infecções oftálmicas. Se coadministrado com um corticosteróide tópico, para prevenir o efeito rebote após parada abrupta de um tratamento prolongado com corticosteróide tópico, recomenda-se continuar a aplicação com um corticosteróide de menor potência pela manhã e aplicar cetoconazol à noite, e subsequentemente e gradualmente retirar o tratamento com o corticosteróide tópico após um período de 2 a 3 semanas.

USO VETERINÁRIO

Não deve ser administrado em animais com insuficiência renal ou hepática. Evitar a ingestão concomitante de leite ou outras substâncias como antiácidos, anticolinérgicos e anti-histamínicos bloqueadores H2 que diminuem a secreção gástrica e a absorção do cetoconazol.

Os efeitos colaterais do cetoconazol somente ocorrem após uso oral e são raros por administração tópica. Podem ser observadas alopecia, prurido e clareamento do pelo, reversíveis com o final do tratamento ou supressão do mesmo.

Os efeitos colaterais mais comuns em cães e gatos incluem inapetência, prurido, alopecia e um clareamento reversível do pelo. Gatos são mais sensíveis ao cetoconazol do que cães e sinais de intoxicação incluem anorexia, febre, depressão e diarreia.

Cetoconazol atravessa a barreira placentária e os tecidos fetais e tem efeito embriotóxico não devendo ser administrado em fêmeas prenhas e lactantes.

Interações medicamentosas

USO HUMANO

Administração tópica: Informações não encontradas nas literaturas consultadas

Administração oral: O cetoconazol é metabolizado principalmente através do CYP3A4. Outras substâncias que também dividem essa via metabólica ou que modificam a atividade de CYP3A4 podem influenciar a farmacocinética de cetoconazol. De forma semelhante, o cetoconazol pode modificar a farmacocinética de outras substâncias que dividem a mesma via metabólica. O cetoconazol é um potente inibidor do CYP3A4 e um inibidor da glicoproteína-P. Quando usar outra medicação concomitante, a bula correspondente deve ser consultada para informação sobre a rota de metabolismo e sobre a possível necessidade de ajuste de doses. Estudos de interação foram realizados apenas em adultos. A relevância dos resultados desses estudos em pacientes pediátricos é desconhecida.

Álcool: possível reação tipo dissulfiram.

Administrar o medicamento 2 horas antes de antiácidos para prevenir a redução da absorção devido ao alto pH dos conteúdos gástricos.

USO VETERINÁRIO

Informações não encontradas nas literaturas consultadas

Recomendações farmacotécnicas

Excipientes compatíveis: álcool cetílico, álcool estearílico, água purificada, benzoato de sódio, miristato de isopropila, petrolato líquido, propilenoglicol, estearato de sorbitana, sulfito de sódio e polissorbato 60.



Informações de armazenamento

Verificar a informação no rótulo e no certificado de análise do produto.

Referências bibliográficas

Difonzo EM., et al. Therapeutic Experience with Ketoconazole. *Drugs Exp Clin Res.*, 1986; 12(5): 97-403, 1986.

Ferreira RCS, Yoshimatsu GS, Duarte LF, Sato LV, Gonçalves RFF. *Bulário explicativo de Medicamentos*, São Paulo, ed. Rideel, 2013.

Galiano P., et al. ketoconazolo crema 2% nesl trattamento di dermatomycosis a varia etiologia. *Studio in singolo cieco su 34 pazienti, Dermatologo* 1990; 12(6): 6-7.

<https://www.vetsmart.com.br/bulario/produto?cetoconazol-suspensao-oral-20&id=499&app=DC> – último acesso: 04/12/2017.

Jolly HW., et al. A Multicentre Double-blind Evaluation of Ketoconazole in the Treatment of Dermatomycoses. *Cutis.*, 1983; 31(2): 208-10.

Lester M. Ketoconazole 2% cream in the treatment of Tinea pedis, Tinea cruris, and Tinea corporis. *Cutis* 1995; 55(3): 181-183.

Savin RC, Horwitz SN. Double-blind comparison of 2% ketoconazole cream and placebo in the treatment of *tinea versicolor*. *J Am Acad Dermatol.* 1986; 15(3): 500-3.

Sobel JD. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. A Prospective Study of the Efficacy of Maintenance Ketoconazole Therapy. *N Engl J Med.* 1986; 315(23): 1455-8.

Última atualização: 25/07/2019.

