

CETOCONAZOL

Antifúngico imidazólico

SINÔNIMOS: Ketoconazol; Kétoconazole; Ketoconazolum; Ketokonazol; Ketokonazolas.

CAS: 65277-42-1.

PESO MOLECULAR: 531,4.



INTRODUÇÃO

O cetoconazol (Figura 1) de nome químico *cis*-1-acetil-4-[4-[[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazolil-metil) 1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]piperazina, sintetizado em 1979, foi o primeiroazol a ser administrado oralmente para tratamento de infecções sistêmicas por fungos (Pandeewaran & Elango, 2009).

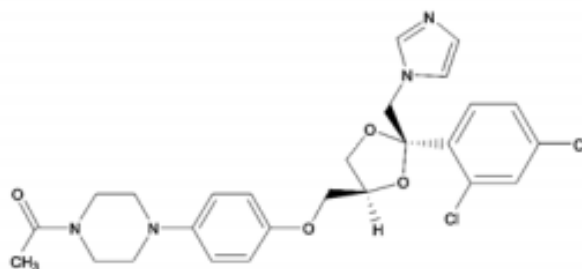


Figura 1: Estrutura química do cetoconazol (CAS 65277-42-1).

Nos últimos 30 anos, houve um aumento constante nas infecções fúngicas sistêmicas. Um dos fatores deste 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 foi o aumento do número de indivíduos com redução das respostas imunes devido à síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) ou, em alguns casos, à ação de fármacos imunossupressores e agentes

quimioterápicos, que levaram à prevalência maior das infecções oportunistas, isto é, infecções por fungos que são normalmente inócuos ou facilmente dominados em indivíduos imunologicamente competentes (Castro-Puyana et al., 2005; Maninder & Usha, 2008; Ekiert & Krzek, 2009).

DESCRIÇÃO

Cetoconazol é um agente antifúngico imidazólico que dependendo da concentração, pode ser fungicida. Além de inibir a biossíntese do ergosterol (ou outros esteróis), o Cetoconazol também inibe a biossíntese de triglicerídios e fosfolipídios dos fungos e a atividade enzimática oxidativa e peroxidativa, o que resulta na formação intracelular de concentrações tóxicas de peróxido de hidrogênio, contribuindo para deterioração e necrose celular.

PROPRIEDADES

O Cetoconazol inibe a biossíntese do ergosterol, impedindo a proliferação dos fungos. Em altas doses pode afetar também a biossíntese de colesterol no fígado e nas adrenais, fato já evidenciado em ratos e cães.

ESTUDOS

Efeito do cetoconazol sobre a farmacocinética de axitinibe em voluntários saudáveis.

É um inibidor oral, potente e seletivo de receptores de crescimento endotelial vascular fator 1, 2, e 3, é metabolizado principalmente pelo citocromo P450 (CYP) 3A, com contribuições menores de CYP1A2, CYP2C19 e glucuronidação . Co-administração com inibidores do CYP pode aumentar a exposição sistêmica ao axitinibe e alterar seu perfil de segurança. Este estudo avaliou alterações nos parâmetros de plasma axitinibe farmacocinéticas e avaliada a segurança e tolerabilidade em indivíduos saudáveis, após axitinibe co-administração com cetoconazol, potente inibidor CYP3A.

Neste estudo randomizado cruzado, duplo-cego, de duas vias, 32 voluntários saudáveis receberam placebo, seguido por uma dose de 5 mg oral única de axitinibe, administrado por si só ou no quarto dia de dosagem com cetoconazol oral (400 mg / dia durante 7 dias).

A exposição axitinibe foi significativamente aumentadas na presença de cetoconazol, com uma razão da média geométrica da área sob a curva de concentração plasmática-tempo desde o tempo zero até ao infinito de 2,06 (intervalo de confiança de 90% [CI]: 1,84-2,30) e uma geométrico média das razões para a concentração máxima no plasma (C (max)) de 1,50 (90% CI: 1,33-1,70). Para axitinibe

sozinho ou com cetoconazol, C (max) ocorreu 1,5 e 2,0 h após a dose, respectivamente. Os eventos adversos foram predominantemente leve, os mais comumente relatados relacionados com o tratamento eventos adversos foram dor de cabeça e náuseas.

A exposição do plasma axitinibe e as concentrações máximas foram aumentadas após a administração concomitante de axitinibe e cetoconazol em voluntários saudáveis. Axitinibe isoladamente e em combinação com cetoconazol foi bem tolerada. Estes resultados fornecem uma exposição superior para as concentrações plasmáticas axitinibe esperados na presença de inibição metabólica potente.

A seleção gradual de resistência cetoconazol induz upregulation de C14-demetilase (CYP51) em *Leishmania amazonensis*.

Tipo de Publicação: Artigo de Revista; Research Support, Non-US Gov't

Cetoconazol é um agente antifúngico que clinicamente seguro também inibe o crescimento de *Leishmania* spp. Um estudo foi realizado para determinar se parasitas *Leishmania* são propensas a se tornar resistente ao cetoconazol por up regulating C14-demetilase após pressão farmacológica stepwise.

Promastigotas de *Leishmania amazonensis* [concentração inibitória (IC) $50 = 2^{-8} M$] foram sujeitas a seleção por etapas com o cetoconazol e duas linhagens resistentes foram obtidos, LA8 (IC₅₀ 8 uM) e LA10 (CI₅₀ = 10 uM). Como resultado, verificou-se que o nível de resistência era diretamente proporcional ao nível de expressão de mRNA C14-desmetilase; observamos também que os níveis de expressão foram seis e 12 vezes mais elevado em LA8 e LA10, respectivamente.

Esta é a primeira demonstração de que a *L. amazonensis*, pode-se regular-C14-demetilase em resposta à pressão da droga e este relatório contribua para a compreensão dos mecanismos de resistência do parasita.

INDICAÇÕES

Cetoconazol é indicado no tratamento de infecções fúngicas da bexiga e do trato urinário; candidíase cutânea, mucocutânea crônica, orofaríngea, e vulvovaginal, dermatite seborréica, onicomicose, pneumonia fúngica, septicemia fúngica, síndrome de Cushing, *tinea barbae*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea pedis* e *tinea versicolor*; na profilaxia de micoses em pacientes imunodeprimidos.

Referência

<http://pesquisa.bvsalud.org/regional/resources/mdl-22510839#> acessado em fevereiro de 2013

CONCENTRAÇÃO RECOMENDADA

Via oral: em adultos: inicialmente 200mg 1x/dia; em infecções muito graves, ou se a resposta clínica é insuficiente, 400mg 1x/dia. Crianças: 3mg/kg peso diariamente ou 50mg p/ crianças de 1 a 4 anos e 100mg p/crianças de 5 a 12 anos. O tempo mínimo para tratamento da candidíase é de 1 a 2 semanas; na candidíase mucocutânea crônica geralmente é necessária terapia de manutenção; na candidíase vaginal, 200mg/dia, durante 5 dias, c/ tratamento simultâneo do parceiro sexual. Para as demais formas de micoses sistêmicas é indicado período de 6 meses de tratamento. Para as onicomicoses pode ser necessário tratamento prolongado, de até 6 meses; no uso profilático em pacientes imunodeprimidos, 400mg/dia p/adultos e 6mg/kg/dia p/crianças.

O fármaco deve ser administrado juntamente com alimentos de modo a reduzir as náuseas e vômitos e facilitar sua absorção.

Via tópica: aplicação diária de uma dose única nas áreas afetadas.

RECOMENDAÇÕES FARMACOTÉCNICAS

Sua solubilização em preparações farmacêuticas é otimizada pela adição de qsp de um acidificante (ex.: ácido láctico). É aconselhável a utilização de um sistema antioxidante em preparações que esteja solubilizado para o aumento da estabilidade. O pH de estabilidade no shampoo é de 6 – 8.

Em preparações sólidas, como cápsulas e comprimidos deve ser utilizado em agente dessecante (ex.: aerosil).

Aditivação do Cetoconazol em Diferentes Formas Farmacêuticas

• Soluções

Aquosa: dissolver em água acidificada a um pH 4,0 utilizando um ácido, como o ácido láctico ou glicólico para baixar o pH.

Alcoólica: dissolver diretamente no álcool.

Hidroalcoólica: dissolver o cetonazol no álcool e em seguida adicionar a água. Caso não se solubilize completamente, podendo ser incluído um sistema solubilizante formado por propilenoglicol/ gliceroformal. As soluções com cetoconazol devem ser embaladas em frasco de vidro ou PET âmbar.

• **Suspensões:** levigar com propilenoglicol até formar uma pasta fina e incorporar o veículo suspensor. A embalagem recomendada seria frasco de vidro ou PET âmbar.

• **Pastas aquosas:** reduzir o cetoconazol a um pó fino, misturando com os outros componentes da pasta em forma de pó e em seguida elaborar a pasta.

• **Emulsões e pomadas (cremes e loções cremosas):** levigar o cetoconazol com quantidade suficiente de propilenoglicol e incorporar geometricamente a base. Embalar em bisnaga de alumínio revestida.

• **Shampoo:** para a produção deste tipo de shampoo, deve-se antes solubilizar o cetoconazol em água acidificada com ácido cítrico, ácido láctico ou ácido clorídrico (acidificar em pH próximo de 2,0 a 4,0). Em seguida, adicionam-se os tensoativos e demais componentes do shampoo. A fórmula de shampoo base pode ser por exemplo uma fórmula de xampu para cabelos oleosos, na qual se mudará simplesmente a técnica de produção, onde parte da água será destinada à solubilização do cetoconazol (com a acidificação). Após a preparação o pH da formulação deve ser elevado novamente e ajustado para próximo de 6 com uma solução de NaOH. A coloração avermelhada que aparece no xampu deve-se à oxidação parcial do cetoconazol, porém a quantidade de cetoconazol oxidada não é suficiente para eliminar a eficácia do produto. É recomendável a adição de um corante vermelho nestas formulações para mascarar as alterações ocorridas com o tempo. Embalar em frasco plástico PET ou PVC âmbar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FERNÁNDEZ-MONTES, E.A. *Manual de Formulación Magistral Dermatológica*. 1ª ed. Madrid: E. Alía, 1998.

GOODMAN AND GILMAN. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 9ed. McGrawHill. Interamericana. Rio de Janeiro, 1996.

MARTINDALE. *The Complete Drug Reference*. 35. Ed. PhP: Londres, 2007.

MONOGRAFIAS FARMACÊUTICAS. 1ª edição. Colégio Oficial de Farmacêuticos de La Provincia de Alicante, 1998.

P.R.VADE-MÉCUM. Disponível em: <http://www.prvademecum.com>. Acesso em 11/05/2013.

RANG, H.P., DALE, M.M., RITTER J.M. *Pharmacology*. 3ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 1997.

TRISSEL, L.A. *Stability of Compounded Formulations*. 2 ed. Washington: American Pharmaceutical Association, 2000.

Disponível em: http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/612/801.

Acessado em fevereiro de 2013



Revisão nº: 01	Data: 13/11/2013
Elaborado por: Tatiana Domingos	Conferido por: Jéssica Coslovich