

CETOCONAZOL

ANTIFÚNGICO

FÓRMULA MOLECULAR

 $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$

PESO MOLECULAR

531,43 g/mol

CAS

65277-42-1

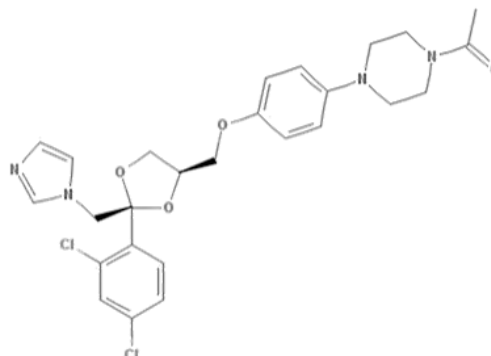
DCB

01956

CLASSE

Antifúngico imidazólico

ESTRUTURA QUÍMICA



INDICAÇÃO

É usado em cães, gatos e em alguns animais exóticos para o tratamento da dermatofitose e de micoses sistêmicas. Também demonstrou eficácia para o tratamento da dermatite por *Malassezia*. Tem sido utilizado para a redução das doses de ciclosporina (apresenta efeito sobre a enzima P-450, inibindo o metabolismo). Devido à inibição da biossíntese do esteroide P-450, tem sido utilizado para o tratamento do hiperadrenocorticismismo canino, contudo, alguns especialistas acreditam que o cetoconazol não é efetivo no tratamento a longo prazo da Síndrome de Cushing.

MECANISMO DE AÇÃO

Interfere na síntese do ergosterol na membrana celular fúngica, inibindo a desmetilação do lanosterol, que é um precursor do esterol. O acúmulo do lanosterol altera vários sistemas enzimáticos e a permeabilidade da membrana micótica, conduzindo a difusão de potássio intracelular e a morte celular. Adicionalmente, interfere na síntese de ácidos graxos, triglicerídeos e ácidos nucleicos, além de inibir enzimas oxidativas e o citocromo C peroxidativo, o que leva o aumento intracelular da geração de produtos derivados do oxigênio.

FARMACOCINÉTICA

Quando administrado oralmente, apresenta absorção variável, dependendo do pH gástrico. Em meio ácido, sua biodisponibilidade aumenta, devendo ser preferencialmente administrado após a alimentação. Após sua absorção, apresenta ampla distribuição em todos os órgãos e líquidos corporais, à exceção do líquido seminal, cefalorraquidiano e humores aquoso e vítreo. É metabolizado pelo fígado em produtos inativos, sendo eliminado predominantemente por via biliar. Sua meia-vida em cães é entre 1 a 6 horas (média 2,7 horas).

EFEITOS ADVERSOS

Anorexia, náusea e vômitos dose-dependente.

Elevação sérica sintomática e transitória das aminotransferases e fosfatase alcalina hepáticas.

Hepatotoxicose e/ou insuficiência hepática (mais comum em felinos).

Farmacodermias.

Depressão e anormalidades neurológicas são raramente descritas.

Pode produzir disfunções endócrinas por suprimir as concentrações basais do cortisol sérico, a resposta à estimulação pelo hormônio adrenocorticotrófico e a síntese de testosterona.

Pode produzir discreta descoloração dos pelos em alguns animais.

CETOCONAZOL

CONTRAINDICAÇÕES

Não administrar a gestantes e lactantes.

Não administrar a animais com insuficiência hepática.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Fármacos antissecretórios gástricos, como os anti-histamínicos antagonistas de receptores H₂ ou bloqueadores da bomba de prótons podem reduzir a biodisponibilidade do cetoconazol (a absorção necessita de um meio ácido).

O cetoconazol é um potente inibidor das enzimas do citocromo P-450, inibindo o metabolismo de outros medicamentos como anticonvulsivantes, ciclosporina, warfarina e cisaprida.

Cetoconazol pode inibir o metabolismo dos corticosteroides, potencializando seus efeitos adversos.

O uso concomitante com ivermectina pode aumentar o risco de neurotoxicidade.

O cetoconazol inibe a conversão do colesterol em cortisol e, portanto, pode afetar a dosagem de trilostano e mitotano em cães que estão a ser tratados simultaneamente para hiperadrenocorticismos.

DOSES

CÃES: 10-15mg/kg, via oral, a cada 8-12 horas.

Infecção por *Malassezia*: 5mg/kg, via oral, a cada 24h, durante 3 semanas.

Hiperadrenocorticismos: Iniciar com 5mg/kg, via oral, a cada 12 horas, aumentar após 7 dias para 12-15 mg/kg, via oral, a cada 12 horas.

Uso tópico: 0,1 a 2%.

GATOS: 10-15mg/kg, via oral, a cada 8-12 horas.

Uso tópico: 0,1 a 2%.

FARMACOTÉCNICA

Sugestão de excipientes:

Cápsulas: estearato de magnésio 0,5%, aerosil 1%, lauril sulfato de sódio 1%, amido 30%, celulose q.s.p.

Suspensão: Triturar com ácido ascórbico 0,1%, celulose microcristalina 4,2% e aerosil 0,42%, adicionar 5% de glicerina e 30% de xarope e levigar, completar o volume com suspensão aquosa de CMC 2%. É aconselhável a utilização de um sistema antioxidante em preparações que esteja solubilizado para o aumento da estabilidade.

Shampoo: deve-se solubilizar o cetoconazol em água acidificada com ácido cítrico (pH próximo de 3,5). Em seguida, adiciona-se ao shampoo. Após a preparação o pH da formulação deve ser elevado novamente e ajustado para próximo de 6,0. A coloração avermelhada que aparece no shampoo 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.

Conservação do produto manipulado:

Cápsulas: Temperatura ambiente em recipiente bem fechado, protegido da luz.

Suspensão: Em frasco âmbar sob refrigeração.

Shampoo: Temperatura ambiente em recipiente âmbar bem fechado, protegido da luz.

CETOCONAZOL

MODO DE CONSERVAÇÃO

Conservar em temperatura ambiente de 15 a 30°C, ao abrigo da luz direta e da umidade.

REVISÃO DE LITERATURA

BARBOSA et al., 2016

Utilizaram cetoconazol no tratamento de uma cadela, sem raça definida, de aproximadamente 15 anos, diagnosticada com hiperadrenocorticismo e raspado de pele com presença de grande quantidade de bactérias e *Malassezia* sp. O tratamento com cetoconazol demonstrou ser uma boa opção, pois seu duplo efeito atuando tanto na diminuição dos níveis de cortisol no organismo, como também no tratamento de afecções fúngicas cutâneas diagnosticadas no raspado de pele do animal, além de ser uma alternativa de baixo custo, o que facilita a realização do tratamento, em casos onde o tutor apresenta baixo poder aquisitivo, conferindo ao animal uma sobrevida com melhor qualidade.

NASCENTE, 2006

Testaram uma formulação comercial a base de cetoconazol, durante 21 dias no tratamento de otites, obtendo 100% de cura em otites experimentais por *Malassezia pachydermatis* e 86,7% de cura em otites por infecção natural.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária: consulta rápida**. 1 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. 569 p.
- BARBOSA, Y.G.S., et al. Hiperadrenocorticismo em cão: Relato de caso. **Pubvet**. v.10, n.6, p. 460-465, 2016.
- GABARDO, C. M.; PIAZERA, R. D. A.; CAVALCANTE, L. **Manual da Farmácia Magistral Veterinária**. 1 ed. Cambé: Segura Artes Gráficas, 2019. 509 p.
- HSU, W. H. **Handbook of Veterinary Pharmacology**. 1 ed. USA, Wiley-Blackwell, 2008.
- NASCENTE, P. S. **Estudo da população de Malassezia pachydermatis em otite externa canina e avaliação da sensibilidade in vitro e in vivo frente a antifúngicos**. 2006. 135 f. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.
- PAPICH, M. G. **Papich Handbook of Veterinary Medicine**. 5. ed. St. Louis: Elsevier, 2020. 1026 p.
- PAPICH, M. G. **Manual Saunders Terapia Veterinária - Pequenos e Grandes Animais**. Tradução: Sílvia M. Spada et. al. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 858 p.
- PLUMB, D. C. **Veterinary Drug Handbook**. 7ª ed. Stockholm: Pharma Vet., 2011. 4053 p.
- TRISSEL, L.A. **Stability of Compounded Formulations**. 2ª ed. Washington: American Pharmaceutical Association, 2000.
- VIANA, F. A. B. **Guia Terapêutico Veterinário**. 4 ed. Lagoa Santa: CEM, 2019, 528 p.