

Segurança de Medicamentos

Food and Drug Administration (FDA) restringe o uso de cetoconazol oral devido ao risco de ocasionar dano potencialmente fatal ao fígado, interações farmacológicas e problemas na glândula adrenal

A agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) está tomando várias medidas em relação ao uso do cetoconazol por via oral, em comprimido, incluindo a restrição do seu uso. A instituição alerta que este medicamento pode causar graves danos ao fígado, problemas na glândula adrenal e que ele pode induzir interações prejudiciais com outros medicamentos. A FDA aprovou mudanças na bula do produto e elaborou um novo guia para solucionar esses problemas relacionados à segurança do seu uso. Como resultado, o cetoconazol em comprimido por via oral não deve ser tratamento de primeira escolha para qualquer infecção fúngica. O medicamento deve ser usado para algumas infecções específicas, conhecidas como micoses endêmicas, porém, somente quando tratamentos antifúngicos alternativos não estiverem disponíveis ou não forem tolerados pelo paciente¹.

As formulações de cetoconazol para uso tópico não estão associadas com danos ao fígado, problemas adrenais ou interações com outros medicamentos. Estas formulações incluem cremes, xampus, espumas e géis aplicados na pele¹.

Hepatotoxicidade

A FDA revisou as advertências e adicionou forte recomendação contra o uso de cetoconazol em pacientes com doença hepática e incluiu nova recomendação para auxiliar e monitorar sua toxicidade sobre o fígado¹.

Grave dano hepático tem ocorrido em pacientes recebendo altas doses de cetoconazol durante curtos períodos de tempo, bem como naqueles que receberam baixas doses por longos períodos. Alguns desses pacientes não apresentavam fatores de risco óbvios para doença hepática. Por vezes, o dano hepático é reversível após a interrupção do uso do medicamento, mas isto nem sempre ocorre¹.

Por vezes, o dano hepático é reversível após a interrupção do uso do medicamento, mas isto nem sempre ocorre¹.

Problemas na glândula adrenal (insuficiência adrenal)

Cetoconazol em comprimido pode causar insuficiência adrenal pela diminuição da produção corporal de hormônios chamados corticosteroides. Os corticosteroides, produzidos pelas glândulas adrenais, afetam o balanço hidroeletrolítico corporal. Profissionais da saúde devem monitorar a função da glândula adrenal em pacientes que estejam utilizando cetoconazol na forma de comprimido. Atenção especial deve ser dada aos pacientes com problemas na glândula adrenal, àqueles que estejam sob prolongado período de estresse, que tenham passado por recente cirurgia de grande porte ou que estejam sob cuidado hospitalar intensivo¹.

Interações farmacológicas

O cetoconazol comprimido pode interagir com outros medicamentos, resultando em desfechos graves e potencialmente fatais, como problemas no ritmo cardíaco. Todos os medicamentos que o paciente estiver utilizando devem ser investigados sobre possíveis interações com cetoconazol comprimido¹.

Em resumo, a bula do medicamento cetoconazol comprimido, nos EUA, foi atualizada, com a adequação das seguintes informações:

- Limitação no uso de cetoconazol comprimido, pela remoção de indicações para as quais o risco supera os benefícios. O uso de cetoconazol comprimido em infecções por *Candida* e por dermatófitos já não é

indicado. Cetoconazol comprimido deve ser utilizado somente quando outros antifúngicos não estiverem disponíveis ou não forem tolerados pelo paciente (*nas seções: quadro de advertência, advertências, precauções e indicações de uso*);

- Cetoconazol comprimido é indicado apenas para o tratamento de blastomicose, coccidiomicose, histoplasmose, cromomicose e paracoccidiomicose, em pacientes intolerantes ou que não respondam a outros tratamentos (*na seção indicações de uso*);
- Cetoconazol comprimido não está indicado para o tratamento de infecções fúngicas na pele ou em unha;
- Uma nova contraindicação determina que cetoconazol comprimido não deve ser utilizado em pacientes com doença hepática aguda ou crônica (*seção contraindicações*);
- Atualização da informação sobre o risco de dano ao fígado ou hepatotoxicidade, com novas recomendações de monitoramento (*na caixa de advertências e nas seções advertências e precauções*).
- Uma advertência a respeito da insuficiência adrenal com recomendações para monitoramento de populações de risco (*na seção advertências*).

Na revisão da bula americana, indicações para tratamento de infecções por dermatófitos e *Candida* foram removidas e aquelas para tratamento por blastomicose, coccidiomicoses, histoplasmose, cromomicoses e paracoccidiomicoses foram mantidas apenas para pacientes nos quais outros antifúngicos não tenham produzido resposta terapêutica positiva ou não tenham sido tolerados¹.

Em 26 de julho de 2013, a Comissão para Medicamentos para Uso Humano (*Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP*) da Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency - EMA*) anunciou o balanço negativo entre risco e benefício do uso de medicamentos por via oral contendo cetoconazol no tratamento de infecções causadas por dermatófitos e leveduras, e recomendou suspensão da comercialização deste medicamento na União Europeia (*European Union - EU*). A recomendação da EMA foi publicada em documento disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146613.pdf

No Brasil, o cetoconazol está registrado

como medicamento de referência² sob o nome comercial Nizoral[®], fabricado por Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. A bula³ do medicamento Nizoral[®], no Brasil, foi atualizada em relação aos alertas sobre hepatotoxicidade, problemas na glândula adrenal e interações farmacológicas (cetoconazol pode inibir a biotransformação hepática de fármacos por interferência sobre a isoenzima CYP3A4); todavia, ainda constam as indicações para tratamento de dermatófitos e *Candida*, as quais foram abolidas nos EUA; na União Europeia, cetoconazol comprimido para via oral teve seu uso suspenso.

Já em 2006, parecer da Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (*Comare*)⁴ informava que, em estudo de Coorte com seguimento de 211 pacientes com onicomicose para avaliação de danos hepáticos, foram observadas elevação assintomática de alanina transferase e hepatite manifesta em, respectivamente, 17,5% e 2,9% dos pacientes que haviam recebido cetoconazol, e que, portanto, cetoconazol sistêmico se tornara tratamento de segunda linha para a maioria das infecções fúngicas, razões pelas quais não manteve a forma oral de cetocozol na Rename.

Referências bibliográficas

1. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: FDA limits usage of Nizoral (ketoconazole) oral tablets due to potentially fatal liver injury and risk of drug interactions and adrenal gland problems [Internet]. [citado 28 de fevereiro de 2014]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm362415.htm>
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de Medicamentos Genéricos [Internet]. 2012. [citado 28 de fevereiro de 2014]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>
3. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. NIZORAL[®] (cetoconazol) [Internet]. 2013. [citado 28 de fevereiro de 2014]. Disponível em: http://www.janssen-cilag.com.br/sites/default/files/Nizoral_Bula_Profissional_0.pdf
4. Ministério da Saúde. Relação Nacional de medicamentos Essenciais [Internet]. 2006. [citado 28 de fevereiro de 2014]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/renome/renome_2006_5ed.pdf