

AVALIAÇÃO DA TOLERABILIDADE LOCAL DO DAPACONAZOL ADMINISTRADO VIA INTRAVAGINAL EM COELHAS¹

Renato Tiburcio de Mello Júnior², André Ricardo Ribas Freitas³, Gustavo d Mendes⁴

¹ Ensaio clínico experimental

² Centro de pós-graduação São Leopoldo Mandic

³ Faculdade de Medicina e Odontologia e Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic

⁴ Faculdade de Medicina e Odontologia e Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic

Introdução

A candidíase vulvovaginal afeta 70-75% das mulheres pelo menos uma vez durante a sua vida, e como primeira linha de tratamento são recomendados os azoles. Dapaconazol, um novo composto imidazol, apresenta ação fungicida e fungistática, com um potente efeito em uma grande variedade de fungos patogênicos.

Aproximadamente 70-75% das mulheres são afetadas pela candidíase vulvovaginal pelo menos uma vez na vida (SOBEL, 2007). As formulações tópicas lideram como a primeira linha de escolha para o tratamento da candidíase vulvovaginal devido ao maior contato com os patógenos locais, reduzida absorção sistêmica, menos efeitos colaterais e interações medicamentosas limitadas (DAS NEVES et al., 2008).

Como primeira linha de tratamento para as candidíases vulvovaginal são recomendados os azoles e são amplamente usados. Os azoles tópicos apresentam cura micológica e sintomática em 80-90% dos pacientes que completam o tratamento (CHEW; THAN, 2017; DAS NEVES et al., 2008). A atividade dos azoles consiste na inibição da biossíntese de ergosterol na membrana celular do microorganismo patogênico causando acúmulo de seus precursores (MAERTENS, 2004).

Atualmente, o tratamento tópico recomendado para a candidíase vulvovaginal pelas diretrizes de tratamento das Doenças Sexualmente Transmissíveis (STD): Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) são os imidazóis clotrimazol, miconazol, tioconazol, terconazol e butoconazol (WORKOWSKI et al., 2015).

Poucos agentes imidazóis tópicos foram desenvolvidos desde a década de 80. Recentemente, um novo composto imidazol, dapaconazol, foi sintetizado. Dapaconazol apresenta uma ação fungicida e fungistática potente em uma grande variedade de fungos

patogênicos. Mostrou uma atividade antifúngica superior contra *Tricophyton verrucosum*, *Tricophyton rubrum*, *Tricophyton mantagrophutes*, *Microsporum gypseum*, *Microsporum canis*, *Aspergillus niger* (KLEPER et al., 2015).

O tosilato de dapaconazol demonstrou eficácia e não inferioridade comparado ao cetoconazol no tratamento da *Tinea pedis* (GOBBATO et al., 2018) e *Pitíriase versicolor* (GOBBATO et al., 2015); e não inferioridade ao miconazol para o tratamento da *Tinea cruris* (GOBBATO et al., 2019).

Além disso, o tosilato de dapaconazol apresentou um perfil de segurança quando administrado oralmente e endovenosamente em cachorros beagle (PALO et al., 2018), e apresentou segurança e boa tolerabilidade local quando administrado topicamente na pele de voluntários saudáveis (de MORAES et al., 2014; GAGLIANO-JUCÁ et al., 2014) e pacientes (GOBBATO et al., 2015; GOBBATO et al., 2018).

Considerando que o dapaconazol é uma nova droga, é mandatório que seja avaliado mudanças na formulação que possam afetar a eficácia, segurança e tolerabilidade, assim como mudanças no formato dos cristais. Cristalização da substância ativa ou outro ingrediente podem ser causadas pelo lote ou variação dos excipientes usados nos produtos tópicos, como um polimorfismo (EMA, 2018).

A taxa de penetração e volatilidade dos ingredientes na fórmula, assim como o estágio de introdução do ingrediente ativo na mistura semi-sólida são importantes fatores adicionais a serem considerados. O estado físico da droga pode mudar (cristalização ou polimorfo) devido a evaporação do solvente, resultando em alteração na retenção e permeabilidade na pele (CHANG et al., 2013).

Análise microscópica pode ser realizada para avaliar a aparência do produto final (CHANG et al., 2013). Em relação a avaliação da tolerabilidade, a vagina de coelha mostrou ser um método bastante confiável para prever a toxicidade local do azol em seres humanos (CAMPOS et al., 2018).

O propósito deste estudo foi avaliar a tolerabilidade local das diferentes formulações do dapaconazol (tosilato, nitrato e base livre em três diferentes tipos de creme base vaginal), seguindo diariamente a administração intravaginal em coelhas durante 8 dias consecutivos. A análise microscópica das diferentes formulações também será realizada.

Objetivo

O objetivo deste estudo foi avaliar a tolerabilidade local de diferentes formulações do creme de dapaconazol a 2%, seguindo diariamente a administração intravaginal em coelhas durante 8 dias.

Metodologia

As coelhas (n=3) receberam 1 g de tosilato de dapaconazol, nitrato ou base livre de creme base a 2% tipo A ou B, uma vez ao dia via intravaginal por 8 dias consecutivos. Todos os animais foram submetidos a avaliação clínica, a avaliação macroscópica post mortem e foram realizadas análise microscópica dos tecidos do útero, vagina e vulva. Um ensaio fotomicrográfico de todas as formulações também foi realizado.

Resultados

Não foram observados nos animais nenhum efeito adverso ou mudanças significativas no peso corporal. Sinais locais de inflamação foram observados somente nos animais que receberam tosilato de dapaconazol creme base a 2% tipo B. Foram observadas nas formulações diversas formas de cristais. Tosilato de dapaconazol de creme base a 2% tipo B produziu uma grande quantidade de cristais finos, alongados em forma de agulha de 10-20 mM. Por outro lado, a base livre de dapaconazol de creme base a 2% tipo A produziu cristais arredondados e amorfos de aproximadamente 2-10 mM distribuídos homogeneamente. Por outro lado, a base livre de dapaconazol de creme base a 2% tipo A produziu cristais arredondados e amorfos de aproximadamente 2-10 mM distribuídos homogeneamente.

Conclusão

Por conclusão, o dapaconazol base livre em creme base a 2% tipo A apresentou o melhor perfil para ser usado na vagina de coelhas. Além disso, todas as formulações incluídas neste estudo foram bem toleradas pelas coelhas.

Palavras-chave: Dapaconazol. Antifúngico. Toxicidade. Cristal. Vagina de Coelha.