

CICLOPIROX OLAMINA

DROGA DE PRIMEIRA ESCOLHA CONTRA CANDIDÍASE CUTÂNEA

Ciclopirox Olamina é um antifúngico tópico do grupo das hidroxipiridonas. Estes agentes são considerados bloqueadores da fase G1/S do processo mitótico de alguns microorganismos, sendo ativos contra leveduras, dermatófitos e fungos filamentosos. O Ciclopirox em específico, age adicionalmente como inibidor do transporte de certos substratos essenciais (aminoácidos por exemplo) para o interior das células fúngicas, e interfere na biossíntese de proteínas, RNA e DNA das células fúngicas em crescimento. Eficaz contra candidíase genital, pitíriase versicolor e outras micoses cutâneas, Ciclopirox exerce efeito fungicida contra *Cândida albicans*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mantagrophytes* e *T. rubrum*. Além disto, ele inibe o crescimento do *Pityrosporum orbiulare* (antigamente chamado de *Malassezia furfur*).

Niewerth et al (2002) acreditam que o mecanismo de ação do Ciclopirox contra a *Cândida albicans*, em particular, ocorra por meio da quelatão de íons metálicos. Conseqüentemente a efetividade antimicótica desse agente reduz a viabilidade geral da levedura ou aumenta a sua sensibilidade ao sistema imunológico humano ou ainda reduz a capacidade da *C. albicans* de produzir fatores virulentos específicos que são indispensáveis para a infecção. O metabolismo do ferro parece exercer papel importante no efeito do Ciclopirox Olamina contra *C. albicans*.

Foram registradas taxas de cura com Ciclopirox Olamina para as dermatomicoses e infecções por *cândida* que variam de 81 a 94%.

Comprovação científica

Altmeyer et al (2004) analisaram o tratamento da dermatite seborréica com Ciclopirox em 203 pacientes num estudo veículo controlado, duplo-cego e randomizado com duração de quatro semanas. Três concentrações do antifúngico foram incorporadas em uma base de xampu, a saber, 0,1, 0,3 e 1,0%, cada qual aplicado duas vezes por semana. Os principais parâmetros de eficácia avaliados foram baseados em seis escalas ordinárias de pontuação que descreviam os sinais da doença e seus sintomas (descamação, inflamação e coceira), assim como o estado e as alterações globais da doença. Quanto menor o escore, menores os sintomas. Foi observada uma tendência de melhora a partir da linha de base para o dos os grupos tratados. A melhora mais pronunciada foi encontrada no grupo que aplicou o Ciclopirox a 1%, o qual passou da média de 8,3 na linha de base para 4,4 no final do estudo. Em adição o índice terapêutico mostrou



eficácia crescente com o incremento na concentração do Ciclopirox Olamina. O estudo suporta o uso de um xampu contendo 1,0% do ativo no tratamento da dermatite seborréica, embora cada uma das concentrações avaliadas tenha demonstrado segurança de uso e boa tolerabilidade.

Chosidow et al (2003) ainda comparou o efeito do Ciclopirox Olamina e do cetozonazol na dermatite seborréica. Em seu estudo clínico randomizado placebo controlado e duplo-cego, 303 pacientes com dermatite seborréica suave a moderada foram divididos em dois grandes grupos. Cento e cinquenta e quatro foram tratados duas vezes ao dia com um creme contendo 1% de Ciclopirox Olamina, ao passo que 149 utilizaram um gel espumante com 2% de cetozonazol duas vezes por semana. Após 28 dias, foi prescrita uma nova posologia de manutenção, com a qual o grupo do Ciclopirox Olamina passou a administrar o creme uma vez ao dia com intervalo de um dia e o segundo grupo passou a administrar o gel espumante uma vez por semana. As lesões avaliadas foram aquelas localizadas nos vincos nasolabiais e/ou sobrancelhas. O principal parâmetro de eficácia foi a proporção de pacientes que apresentaram o completo desaparecimento do eritema e da descamação nas lesões avaliadas e do prurido em todas as lesões no final da fase inicial (28 dias ou menos). Na linha de base, ambos os tratamentos foram similares em termos de dados dermatográficos e estado lesional. No final da fase inicial, os pacientes responsivos não apresentaram resposta inferior com o tratamento a base de Ciclopirox comparado com o cetozonazol. Trinta e sete por cento do primeiro grupo responderam ao Ciclopirox nessa fase, ao passo que 34% responderam com o cetozonazol. Ao final da fase de manutenção a resposta produzida pelo Ciclopirox (57%) foi maior do que aquela produzida pelo Cetozonazol (44%). A tolerância local e a aceitabilidade global foram melhores com o Ciclopirox Olamina do que com o cetozonazol. Os pesquisadores concluíram que o creme de Ciclopirox a 1% não é inferior ao gel espumante contendo cetozonazol a 2% no tratamento da dermatite seborréica suave a moderada. Visto que o Cetozonazol tópico é considerado o tratamento padrão para dermatite seborréica, o Ciclopirox Olamina em creme pode ser igualmente considerado.

O Ciclopirox também foi comparado com o nitrato de ecozanol e o cloridrato de butenafina num estudo *in vitro* envolvendo um método de microdiluição adaptado a partir do Comitê Nacional para Padrões Clínicos Laboratoriais [National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)]. Neste estudo Kokjohn et al (2003) compararam a concentração mínima inibitória (MIC) dos três agentes antifúngicos contra dermatófitos e leveduras (n=39) e bactérias (n=45) retiradas de micoses cutâneas e infecções bacterianas. Todos os três antifúngicos demonstraram atividade semelhante contra os dermatófitos testados (tabela).

Tabela: MIC dos antifúngicos contra diversos dermatófitos.

Antifúngico	MIC (mcg/ml)
-------------	--------------

Ciclopirox Olamina	0,03 – 0,25
Ecozanol Nitrato	<0,001 – 0,25
Butenafina Cloridrato	0,03 – 0,25

Fonte: Kokjohn, K. et al. *Int J Dermatol*, 42 (suppl. 1): 11 – 17, 2003.

Referente aos fungos testados, Ciclopirox Olamina mostrou atividade contra todas as cepas isoladas com uma faixa de MIC entre 0,001 a 0,25mcg/ml, ao passo que o ecozanol somente demonstrou a mesma atividade com concentrações maiores (0,125 a 0,5mcg/ml ou mais). Já a butenafina manifestou atividade limitada contra *Cândida albicans* e nenhuma atividade contra *Malassezia furfur*. Quanto as bactérias, o Ciclopirox demonstrou atividade antibacteriana contra todas as cepas testadas numa faixa de MIC entre 0,06 a 2,0mcg/ml. O ecozanol mostrou atividade somente contra as bactérias gram-positivas (0,004 a 0,25mcg/ml) e a butenafina somente exerceu efeito contra *Streptococcus* do grupo A e *Corynebacterium*. Nem o ecozanol nem a butenafina demonstraram efeito contra as cepas gram-negativas avaliadas. Os pesquisadores concluíram que Ciclopirox Olamina possui a mais ampla atividade in vitro contra bactérias, leveduras e dermatófitos quando comparado com o nitrato de ecozanole o cloridrato de butenafina. Esses resultados podem contribuir com o modo de uso desses agentes antimicóticos no tratamento de infecções cutâneas múltiplas nas quais bactérias e fungos estão presentes juntamente com dermatófitos.

O desenvolvimento de novos agentes antifúngicos contra ambos fungos e leveduras criou a necessidade de comparar as potencias dessas substâncias entre si e esclarecer a escassez de resposta clínica ou eficácia terapêutica dos mesmos nas infecções crônicas (Gupta et al, 2003). Para determinar a susceptibilidade in vitro do Ciclopirox, terbinafina, cetoconazol e itraconazol, Gupta e seus colegas (2003) definiram a MIC de cada uma das substâncias em questão contra 133 cepas de microorganismos patogênicos, incluindo 110 cepas de dermatófitos (98 das quais eram do gênero *Tricophyton ssp.*), 14 cepas de *andida ssp.* E 9 cepas de fungos não dermatófitos. As faixas de MIC testadas foram de 0,003 a 2,000mcg/ml para Ciclopirox e a terbinafina, e 0,06 a 32,00mcg/ml para o cetoconazol e o itraconazol. O teste de susceptibilidade in vitro foi conduzido segundo o Comitê Nacional para Padrões Clínicos Laboratoriais [National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)]. Para os agentes imidazólicos (cetoconazol e itraconazol), a menor MIC inibiu 80% do crescimento. Já a MIC encontrada para terbinafina e para Ciclopirox exerceu 100% de inibição sobre o crescimento dos microorganismos (vide tabelas 1, 2 e 3 para maiores detalhes).

Tabela1: MIC dos antifúngicos contra diversos dermatófitos.	
Antifúngico	MIC (mcg/ml)
Ciclopirox Olamina	0,04±0,02

Terbinafina	0,04±0,23
Itraconazol	2,28±7,42
Cetoconazol	0,83±1,99

Fonte: Gupta,A.K. et al Br. J Dermatol.,149:296-305, 2003.

Tabela2: MIC dos antifúngicos contra diversas leveduras.	
Antifúngico	MIC (mcg/ml)
Ciclopirox Olamina	0,05±0,02
Terbinafina	1,77±0,58
Itraconazol	0,18±0,27
Cetoconazol	0,56±0,60

Fonte: Gupta,A.K. et al Br. J Dermatol.,149:296-305, 2003.

Tabela3: MIC dos antifúngicos contra diversos fungos não dermatófitos.	
Antifúngico	MIC (mcg/ml)
Ciclopirox Olamina	1,04±2,62
Terbinafina	1,04±0,95
Itraconazol	17,87±16,75
Cetoconazol	10,69±13,09

Fonte: Gupta,A.K. et al Br. J Dermatol.,149:296-305, 2003.

Os pesquisadores também realizaram um estudo de sinergia entre os agentes em questão, no qual 29 cepas de espécies não dermatófitas foram avaliadas. As concentrações testadas foram de 0 e 0,06 a 32,00mcg/ml para o itraconazol, e 0 e 0,003 a 4,000mcg/ml para ambos a Terbinafina e o Ciclopirox. O modo de interação entre as drogas foi classificada como sinérgica, aditiva, antagônica ou indiferente, termos estes baseados nos valores do índice da fração da concentração inibitória (índice de FIC). A combinação de Ciclopirox e terbinafina foi principalmente sinérgica ou aditiva; não foram observados casos de antagonismo. Já na combinação do ciclopirox com o itraconazol, ocorreram casos aditivos ou sinérgicos, mas a maioria dos testes com essas duas drogas foi indiferente; não ocorreram casos de antagonismo. O teste de susceptibilidade in vitro indica que o Ciclopirox pode possuir um amplo espectro antimicrobiano, incluindo dermatófitos, leveduras e outros não dermatófitos. A sua associação com a terbinafina sugere casos de sinergia e aditivismo, contudo o Ciclopirox com o itraconazol pode produzir casos indiferentes, sinérgicos ou aditivos.

Concentração de uso e indicação

Usado sob a forma de olamina, Ciclopirox é o fármaco de primeira escolha no tratamento tópico de *candidíase cutânea*, *Tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea pedis* e *tinea versicolor*.

O ativo pode ser incorporado em qualquer tipo de base nas concentrações de 0,1 a 1,0%. O paciente deve friccionar suavemente o produto sobre a região afetada duas vezes ao dia (manhã e noite). O tratamento deve durar duas a quatro semanas ou mais. Produtos industrializados disponibilizam o Ciclopirox Olamina em soluções (10mg/ml) ou cremes (10mg/g).

Informações Complementares

Após ser aplicado a pele em base cremosa, o Ciclopirox penetra pela epiderme até a derme, mas, mesmo sob oclusão, 1,5% são absorvidos para a circulação sistêmica. Como a meia vida dessa substância é de 1,7 horas, não tende a haver acúmulo sistêmico com o uso tópico. O fármaco penetra os folículos pilosos e as glândulas sebáceas.

Algumas vezes o Ciclopirox pode gerar hipersensibilidade.
Não há descrição de toxicidade tóxica para Ciclopirox Olamina.

Referências Bibliográficas

1. Altmeyer, P. et al. Int J Dermatol, 43 (suppl.1): 09 - 12, 2004.
2. Kokjohn, K. et al. Int J Dermatol, 42 (suppl.1): 11 - 17, 2003.
3. Gupta, A. K. et al. Br. J. Dermatol., 149: 296 - 305, 2003.
4. Chosidow, ° et al. Dermatology. 206 (3):233 - 240, 2003.
5. Niewerth, M. et al. Mycoses, 45 (suppl. 1): 63 - 68, 2002.
6. Carrilo-Muñoz, A. J. et al. Int. J. Antimic. Ag., 20(5): 375-379, 2002.
7. Korolkovas, A. Dicionário Terapêutico Guanabara, 2002.
8. Goodman&Gilman, As bases Farmac. da Terapêutica, 9ªedição, 1996.