

Continue



























farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. A tolerância local e sistémica de clotrimazol em diferentes formas de dosagem foi avaliada em estudos micrômicos subagudos em coelhos. Não houve evidência de efeitos adversos locais ou sistêmicos relacionados ao tratamento em nenhum desses estudos. A toxicidade oral do clotrimazol foi bem estudada. Após uma única administração oral, o clotrimazol foi ligeiramente a moderadamente tóxico em animais experimentais, com valores de DL50 de 761 a 923 mg/kg de peso corpóreo para camundongos, 95 a 114 mg/kg de peso corpóreo para ratos recém-nascidos e 114-718 mg/kg de peso corpóreo para ratos adultos, > 1000 mg/kg de peso corpóreo para coelhos e > 2000 mg/kg de peso corpóreo para cães e gatos. Em estudos orais de dose repetida realizados em ratos e cães, o fígado foi o principal órgão afetado pela toxicidade. Isto foi evidenciado por um aumento da atividade da transaminase sérica e o aparecimento de vacuolação hepática e depósitos de gordura a partir de 50 mg/kg no estudo crônico (78 semanas) em ratos e 100 mg/kg no estudo subcrônico (13 semanas) em cães. O clotrimazol tem sido extensivamente estudado in vitro e em ensaios de mutagenicidade in vivo, e não foi encontrada evidência de potencial mutagénico. Um estudo de dose oral de 78 semanas com clotrimazol em ratos não demonstrou qualquer efeito carcinogénico. Em um estudo de fertilidade em ratos, grupos de ratos FB30 receberam doses orais de clotrimazol até 50 mg/ kg de peso corpóreo, durante 10 semanas antes do acasalamento e, ou ao longo de um período de acasalamento de 3 semanas (apenas para machos) ou, para as fêmeas, até o dia 13 de gestação ou 4 semanas pós-parto. A sobrevida neonatal foi reduzida em 50 mg/kg de peso corpóreo do grupo. O clotrimazol em doses até 25 mg/kg de peso corpóreo não prejudicou o desenvolvimento dos filhotes. O clotrimazol em todas as doses não afetou a fertilidade. Nenhum efeito teratogénico foi demonstrado em estudos em camundongos, coelhos e ratos, dadas doses orais de até 200, 180 e 100 mg/kg, respectivamente. Um estudo com 3 ratas lactantes que administrou 30 mg/kg de clotrimazol intravenoso demonstrou que a droga foi excretada para o leite em níveis mais elevados do que no plasma por um fator de 10 a 20 em 4 horas após a administração, seguido por um declínio com um fator de 0,4 por 24 horas. Dada a absorção sistémica limitada da droga após a administração tópica, nenhum risco é esperado a partir da utilização de clotrimazol tópico. Dexametasona Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais em humanos, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. Não existem dados sobre os efeitos reprodutivos após o uso dérmico, mas estudos têm mostrado efeitos no desenvolvimento com altas doses de dexametasona sistemicamente administrada. A toxicidade oral de dexametasona foi bem estudada. Após administração oral de dose repetida de dexametasona em ratos e cães em estudos de toxicidade de curto prazo, os principais órgãos afetados foram o timo e a glândula supra-renal. As concentrações de corticoide no plasma e glicogénio hepático foram reduzidos, enquanto que os níveis de lípidos séricos foram aumentados. Em ratos que receberam dose oral com 0,3, 1, 3, 10, 30 ou 100 µg/dia durante 90 dias, a involução do timo e alterações morfológicas na glândula supra-renal e uma diminuição da corticosterona e contagem de células brancas do sangue foram observadas em ratos macho e fêmea em doses acima de 10 mg/dia. Devido à diminuição na contagem de glóbulos brancos em ratos fêmea com 3 µg/dia, esta dose foi considerada um nível de efeito marginal. Em um estudo com ratos por via oral com doses de 0,5, 1, 2 ou 4 µg/dia durante 7 dias, a concentração de corticosterona foi reduzida no grupo da dose mais elevada e a atividade de tirosina aminotransferase no fígado foi aumentada na forma dose-dependente em 2 e 4 µg/dia. O NOEL neste estudo foi de 1,5 µg/dia. Não há estudos disponíveis de toxicidade reprodutiva com dexametasona dermicamente administrada, mas existem estudos sobre embriotoxicidade e teratogenicidade após a exposição sistémica. Um aumento na perda de pré e pós-implantação e uma redução no peso dos fetos foram observados em estudos teratogenicidade em camundongos, ratos e coelhos que receberam dexametasona por injeção. Nestes estudos, malformações como hidropisia fetal, fenda palatina, anencefalia e encefalocele foram observados em níveis de doses tóxicas maternas. Em estudos de carcinogenicidade orais com ratos, utilizando os níveis de dose que variam 10-1250 µg/dia, toxicidade materna foi de 50 µg/dia e acima. Na dose de e acima de 1000 µg/dia, dexametasona provocou malformações estruturais. Involução do timo e uma diminuição no peso corpóreo foi observado em fetos, resultando em um NOEL geral para embriotoxicidade em ratos de 10 µ/dia. A dexametasona foi testada negativamente por mutações genéticas em bactérias e em células de mamíferos in vitro, assim como no teste de micronúcleos de camundongos in vivo. Dados de toxicidade/carcinogenicidade a longo prazo não estavam disponíveis. No entanto com base em sua longa história de uso seguro, a falta de semelhança estrutural com os agentes cancerígenos conhecidos e testes de genotoxicidade negativos, não há preocupação com potencial carcinogénico da dexametasona.