

Review Article/Artigo de Revisão

Anti-fungal treatment with azole compounds for uncomplicated vulvovaginal candidiasis

Derivados azólicos no tratamento da Candidíase vulvovaginal não Complicada

Cláudia Barbosa*, Gustavo Fernandes**, Carolina Quintas***, M. Ester Teixeira*, João Pedro Neves****

Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados Barão de Nova Sintra

ABSTRACT

Background: Vulvovaginal candidiasis is the second most frequent cause of genital infection. Although several anti-fungal treatments are available, oral or topic azole compounds are the most frequently used.

Objective: To compare the effectiveness and safety of the azole compounds available in Portugal used in the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis in nonpregnant women with no co-morbidities.

Methods: Search in The Cochrane Library, Índice de Revistas Médicas Portuguesas and PubMed database using MeSH terms: Candidiasis, Vulvovaginal, of articles published between January 2005 and June 2010, in either Portuguese, English or Spanish. The Strength of Recommendation Taxonomy of the American Family Physician Journal was used to assess the Level of Evidence.

Results: Six review articles were included, all of them consistently referring the similar effectiveness of different azole compounds. There is not enough evidence to state the relative safety of azole compounds.

Conclusion: The decision to prescribe an azole compound for the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis should take into account safety, cost and treatment preferences, since all the available compounds have equivalent effectiveness.

Keywords: Candidiasis; Vulvovaginal

INTRODUÇÃO

A Candidíase vulvovaginal (CVV) é a segunda causa mais frequente de infecção genital, sucedendo à vaginose bacteriana¹.

Segundo estatísticas dos Estados Unidos da América (EUA) 70 a 75% das mulheres têm um episódio de CVV durante a vida e 40 a 50% recorrem¹.

A *Candida albicans* é o agente etiológico mais frequente, isolado em 80 a 95% das culturas em mulheres com infecção activa². A *Candida glabrata* é responsável por menos de 5% das infecções e tende a ser mais resistente ao tratamento antifúngico².

Nos Estados Unidos da América, o diagnóstico e tratamento da CVV, em conjunto com a perda de produtividade associada à infecção, é responsável por custos anuais na

* Interna de Formação Específica de Medicina Geral e Familiar, UCSP Barão de Nova Sintra

** Assistente de Medicina Geral e Familiar, USF Arca d'Água

*** Assistente de Medicina Geral e Familiar, USF Nova ERA

**** Interno Complementar de Ginecologia/Obstetrícia do Centro Hospitalar de São João, EPE

ordem dos mil milhões de dólares¹ pelo que uma correcta abordagem terapêutica desta patologia se reveste de grande importância económica.

A recente publicação da circular informativa da Administração Regional de Saúde do Norte relativa a orientações terapêuticas para resultados complementares de colpocitologia de rastreio do cancro do colo do útero recomenda o uso de derivados azólicos para o tratamento da CVV, sem referir existirem diferenças entre eles³. Estão disponíveis no mercado outras opções terapêuticas, nomeadamente ácido bórico, formulações contendo *Lactobacillus acidophilus* e tampões impregnados com óleos naturais⁴, no entanto estas não são objecto de análise desta revisão. Os derivados azólicos são os mais frequentemente utilizados no tratamento da CVV, administrados por via oral ou tópica, pelo que esta revisão tem por objectivo comparar os diferentes derivados azólicos disponíveis em Portugal para o tratamento da CVV não recorrente, em mulheres não grávidas, sem co-morbilidades, em termos de eficácia e segurança.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *PubMed* e *Índex de Revistas Médicas Portuguesas*, de artigos publicados entre Janeiro de 2005 e Junho de 2010.

Admitiram-se artigos escritos em língua portuguesa, inglesa e espanhola e utilizaram-se as palavras-chave (Termos *MeSH*) *Candidiasis*, *Vulvovaginal*. No *Índex de Revistas Médicas Portuguesas* utilizaram-se as palavras-chave *Candidíase Vulvovaginal*.

Os critérios de inclusão utilizados foram os seguintes:

- Mulheres não grávidas
- Mulheres sem co-morbilidades
- Candidíase não recorrente
- Tratamento com fluconazol ou itraconazol via oral ou derivados azólicos tópicos disponíveis em Portugal (clotrimazol, econazol, fenticonazol, miconazol e sertaconazol).

A pesquisa resultou num total de 103 artigos. Excluíram-se 52 artigos por abordarem a etiologia, patogenia ou diagnóstico da CVV, 19 por avaliarem outros tratamentos, 5 por serem repetidos, e após leitura do abstract, 10 por incluírem mulheres grávidas ou com co-morbilidades (diabetes, fibrose quística ou infecção por HIV) e 11 por avaliarem o tratamento da CVV recorrente. Obtiveram-se deste modo 6 artigos de revisão.

Para atribuir o nível de evidência e força de recomendação utilizou-se a escala *Strenght of Recommendation Taxonomy* (SORT) da American Family Physician (quadro I).

RESULTADOS

Foram analisados 6 artigos, cujos principais resultados estão sumariados no quadro II.

Eficácia

Derivados azólicos tópicos

Uma revisão⁵ incluiu 17 ensaios clínicos aleatorizados (ECA) relativos ao tratamento da CVV com fenticonazol. Destes, apenas cinco avaliam tratamentos com formulações disponí-

Quadro I –Escala Strength of Recommendation Taxonomy da American Family Physician

Nível de Evidência 1	Estudos de boa qualidade, evidência orientada para o doente;
Nível de Evidência 2	Estudos de qualidade limitada, evidência orientada para o doente;
Nível de Evidência 3	Outra evidência;
Força de Recomendação A	Consistente, de boa qualidade e orientada para o doente;
Força de Recomendação B	Inconsistente ou qualidade limitada, evidência orientada para o doente;
Força de Recomendação C	Outra evidência, consensos, evidência orientada para a doença.

veis em Portugal (óvulo vaginal, 200 mg)⁵. Quatro estudos comparam diferentes dosagens de fenticonazol e apenas um compara o fenticonazol com outro derivado azólico - o miconazol. Todos estes ensaios foram realizados sem ocultação. Os autores concluíram que a administração intravaginal de fenticonazol é tão eficaz quanto à de miconazol em pacientes com CVV, possuindo um início de acção rápido, dias após o início do tratamento⁵. *Nível de evidência 3* É necessário ressaltar, contudo, que o *outcome* primário dos estudos incluídos era a eficácia micológica⁵, pelo que não constituem *patient oriented evidence medicine*. Além disso a *Candida albicans* é frequentemente encontrada por rotina em mulheres assintomáticas (entre 20 a 40%)⁴ pelo que a cura micológica não é a melhor forma de avaliar a eficácia terapêutica⁶.

Outra revisão⁷ incluiu três ECA comparando derivados imidazólicos tópicos: um duplamente cego, comparando sertaconazol (300 mg, em aplicação única ou em 2 aplicações com 1 semana de intervalo) com econazol (150 mg, 2 aplicações com 1 semana de intervalo) não mostrando diferenças estatisticamente significativas entre os dois regimes. Outro ECA, avaliando sertaconazol (500 mg, comprimido vaginal, toma única) *versus* econazol (150 mg, comprimido vaginal, uma toma diária, 3 dias) mostrou que o sertaconazol atinge maior (95 vs 39% p=0.004) e mais rápida taxa de cura clínica que o econazol. No entanto este é um ensaio sem ocultação e de pequeno tamanho amostral (n=19 e 18). Outro ensaio comparou sertaconazol (500 mg, comprimido vaginal, toma única) e fenticonazol (600 mg, comprimido vaginal, toma única)⁷ no entanto esta última formulação não está disponível em Portugal, pelo que estes resultados não foram considerados nesta revisão. *Nível de evidência 2*

Outra revisão¹ afirma não existir evidência de que determinado derivado azólico tópico seja superior e resulte numa melhor taxa de cura. No conjunto, apresentam taxas de cura de 80 a 90%¹. *Nível de evidência 2*

Derivados azólicos orais

Uma metanálise⁸ analisando seis ECA, incluiu 1092 pacientes não grávidas, com CVV não complicada, cujo diagnóstico foi confirmado por microscopia ou cultura e procurou avaliar a eficácia e segurança do itraconazol oral (200 mg, duas tomas diárias, 7 dias; 200 mg, duas tomas diárias, 1 dia ou 200 mg, uma toma diária, 3 dias) face ao fluconazol oral (150 mg, toma única) não detectando diferenças entre os dois tratamentos⁸. *Nível de evidência 1*

Derivados azólicos orais *versus* tópicos

Uma revisão sistemática⁶ incluindo 19 ECA cujo *outcome* primário era a taxa de cura clínica, analisou 22 compara-

ções de derivados azólicos orais e tópicos, em mulheres com CVV não complicada. Os autores concluem da eficácia equivalente dos derivados azólicos tópicos e orais, no follow-up a curto e a longo prazo. A taxa de cura micológica a longo prazo foi superior com o tratamento oral, contudo a relevância deste achado é incerta, dado que a *Candida albicans* é encontrada por rotina em mulheres assintomáticas e esta diferença não se traduziu na taxa de cura clínica. Os autores referem ainda que os regimes de toma única são tão eficazes como os de múltiplas tomas⁶. *Nível de evidência 1*

Do mesmo modo, outras duas revisões analisadas^{1,9} referem que estudos recentes sobre eficácia não encontram diferenças significativas entre as duas modalidades de tratamento⁹ (*Nível de evidência 3*) com os derivados azólicos orais atingindo taxas de cura similares ao tratamento tópico¹. *Nível de evidência 2*

Segurança

Derivados azólicos tópicos

Um artigo⁵ refere que o fenticonazol foi bem tolerado, sendo o efeito lateral mais frequente o ardor vaginal, referido em até 7.3% das pacientes. Num dos estudos incluídos é apresentada uma taxa de aceitação e tolerância ao tratamento classificada como “boa” e “excelente” por 92 a 98% das doentes, contudo o peso desta evidência é limitado pela subjectividade que encerra⁵. *Nível de evidência 3*

Num ensaio⁷ o sertaconazol foi bem tolerado, havendo apenas registo de irritação local após inserção do óvulo vaginal (sertaconazol vs econazol: 8.7% vs 13.4% de ardor e irritação local, diferença não estatisticamente significativa). No entanto, afirmam que os ensaios clínicos reportam os efeitos adversos de um modo sobretudo descritivo⁷ o que limita a sua validade estatística. *Nível de evidência 2*

Alguns autores referem que os derivados azólicos tópicos são bastante seguros e bem tolerados¹ (*Nível de evidência 2*) sendo que uma revisão sistemática⁶ refere que estes se associam mais frequentemente a reacções locais (irritação, ardor, prurido). Contudo, efeitos sistémicos foram também descritos com o uso desta via de administração⁶. *Nível de evidência 1*

Estas reacções locais podem levar à descontinuação da terapêutica ou à interpretação errónea de persistência da infecção⁹. Os excipientes habitualmente presentes nos produtos tópicos podem ser responsáveis por efeitos adversos. É de notar ainda que o uso de anti-fúngicos vaginais pode danificar os preservativos ou outros métodos contraceptivos intra-vaginais (p.ex: anel vaginal)⁹. *Nível de evidência 3*

Quadro II – Principais resultados dos artigos incluídos (IC: intervalo de confiança; ECA: ensaios clínicos aleatorizados; OL open-label; § *P* não reportados; * diferença não estatisticamente significativa; † diferença estatisticamente significativa)

Referência	Intervenção /população	Resultados	Nível de evidência
Sobel 2007	Derivados azólicos via oral e via tópica	Os derivados azólicos tópicos são seguros e bem tolerados. Não existe evidência de superioridade em termos de taxas de cura com formulações específicas ou determinado derivado azólico. Taxas de cura globais 80-90%, com tratamento via oral a atingir taxas marginalmente maiores que o tratamento via tópica, embora uma metanálise de 17 ECA demonstre igual eficácia na CVV não complicada	2
Veraldi 2008	17 ECA com fenticonazol, avaliam eficácia microbiológica 5 ECA, OL, avaliam formulações disponíveis em PT	1 ECA fenticonazol 200 mg vs miconazol 400 mg (eficácia satisfatória em 97.5% em ambos os grupos) [§] 1 ECA fenticonazol vs fenticonazol – dose não referida (cura microbiológica em 92% dos doentes) [§] 1 ECA fenticonazol creme vs fenticonazol 200 mg vs fenticonazol 200 mg + creme (microscopia negativa em 80.6%, 83.1% e 83.8%, respectivamente) [§] 1 ECA fenticonazol creme a 2% vs fenticonazol 200 mg (microscopia negativa em 82.6% vs 70.0%, respectivamente) [§] 1 ECA fenticonazol creme a 2% vs fenticonazol 200 mg (microscopia negativa em 100% ao 7º dia) [§]	3
das Neves 2008	Derivados azólicos via oral e via tópica	Eficácia similar Via tópica com cura micológica e clínica em 80-90%; menor potencial de interações medicamentosas, associada a irritação local	3
Pitsouni 2008	6 ECA, avaliam eficácia e segurança do itraconazol vs fluconazol	Cura clínica (OR, IC a 95%, a curto prazo: 0.94 [0.6 a 1.48] §; a longo prazo: 1.09 [0.68 a 1.75] §) Cura micológica (OR, IC a 95%, a curto prazo: 0.73 [0.31 a 1.7] §; a longo prazo: 0.71 [0.49 a 1.03] §)	1
Croxtall 2009	2 ECA sertaconazol vs econazol 1 estudo prospectivo sertaconazol vs fenticonazol	Taxa de cura clínica ao 7º dia: 95 vs 39% p=0.004 Taxa de cura clínica a um mês: 65.5% vs 65.4% [§] Taxa de cura clínica a um ano: 1 ECA 83.8% vs 84.6% [§] ;	2
Nurbhai 2009	19 ECA, avaliando 22 comparações de derivados azólicos via oral vs via tópica, cujo outcome primário era a cura clínica	Cura clínica (OR, IC a 95%, a curto prazo: 0.94 [0.75 a 1.17]*; a longo prazo: 1.07 [0.82 a 1.41] *) Cura micológica (OR, IC a 95%, a curto prazo: 1.15 [0.94 a 1.42]*; a longo prazo: 1.29 [1.05 a 1.60] †)	1

Derivados azólicos orais

Uma metanálise⁸ constata não existirem diferenças entre o fluconazol e o itraconazol via oral quanto ao abandono do tratamento por efeitos adversos severos (OR: 0.72, IC a 95% [0.16-3.32]) nem em relação aos efeitos adversos notados nos sistemas nervoso e digestivo (OR: 1.07, IC a 95% [0.42-2.73]

e OR: 1.84 IC a 95% [0.3-11.27] respectivamente). No entanto este resultado baseou-se em dados de apenas três ECA. Os efeitos adversos mais frequentemente relatados foram cefaleias, vertigens e tonturas, náuseas e alterações a nível da pele e tecido subcutâneo. Os autores concluem que ambos os regimes são igualmente seguros⁸. *Nível de evidência 1.*

Derivados azólicos orais versus tópicos

Não podem ser retiradas conclusões definitivas no que concerne a segurança relativa das terapêuticas oral e tópica no tratamento da CVV não complicada, em parte porque os estudos incluídos reportam de forma insuficiente os dados referentes aos efeitos secundários⁶. *Nível de evidência 1*

As interações medicamentosas frequentemente observadas com o tratamento oral, dado que todos estes agentes inibem o citocromo P450 em diferentes graus¹⁰, são raras com o tratamento tópico⁹. *Nível de evidência 3*

DISCUSSÃO

Assim, pode afirmar-se que não existe evidência que mostre a superioridade, em termos de eficácia, de um determinado agente ou esquema terapêutico no tratamento da CVV não complicada. *Força de Recomendação A*

Os estudos analisados permitem afirmar que os derivados azólicos são fármacos em geral bem tolerados. *Força de Recomendação B* No entanto, fornecem informação limitada acerca da incidência de efeitos laterais, e dada a diversidade de efeitos com as duas vias de administração,

Quadro III – Custo (preço de venda ao público, em euros)^[11] dos tratamentos disponíveis em Portugal para a CVV e para os quais foi encontrada evidência. (**id** – uma toma diária; **bd** – duas tomas diárias)

	Princípio activo	Posologia recomendada	Preço total do tratamento
ORAL	Fluconazol	50 mg id, 3 dias ^[6]	0.79 – 17.52
		50 mg id, 6 dias ^[6]	10.79 – 17.52
		150 mg toma única ^[1, 4, 6, 8]	6.2 -14.37
		200 mg toma única ^[6]	40.29
ORAL	Itraconazol	200 mg id, 3 dias ^[1, 6, 8]	9.64 –19.26
		200 mg bd, 1 dia ^[6, 8]	4.82 – 9.63
		200 mg bd, 7 dias ^[8]	14.05 – 26.25
INTRA - VAGINAL	Clotrimazol	100 mg bid, 3 dias ^[1, 4, 9]	3.6
		100 mg id, 6 dias ^[6]	3.6
		100 mg id, 7 dias ^[1, 4, 6, 9]	7.2
		500 mg toma única ^[1, 6, 9]	3.86
		500 mg toma única + creme vaginal a 1% (5g) ^[6]	6.31
		Creme vaginal a 1%, 5g/dia, 7 a 14 dias ^[1, 4, 9]	4.9 - 8.14
	150 mg id, 3 dias ^[1, 6, 9]	4.79	
INTRA - VAGINAL	Fenticonazol	200 mg, id, 1 dia ^[5]	8.59
		200 mg, id, 3 dias ^[5, 9]	8.59
INTRA - VAGINAL	Econazol	150 mg, id, 3 dias ^[1, 6, 7, 9]	6.10
		150 mg, id, ao 1º e 8º dia ^[7]	6.10
INTRA - VAGINAL	Miconazol	Creme vaginal a 2%, 5g id, 7 dias ^[1, 9]	5.14
INTRA - VAGINAL	Sertaconazol	300 mg id ao 1º e 8º dia ^[7]	7.0 – 7.74
		300 mg toma única ^[1, 7]	3.5 – 3.87

não são comparáveis, pelo que não se pode afirmar da segurança relativa dos diferentes fármacos.

Uma grande variedade de preparações orais e intra-vaginais estão disponíveis em Portugal para o tratamento da CVV, como podemos constatar no quadro III.

Dada a sua equivalência em termos de eficácia, a decisão de prescrever ou recomendar determinado derivado azólico por via oral ou tópica deverá ter em consideração, além da segurança, outros parâmetros, nomeadamente a preferência da mulher (relativamente à via de administração) o custo e as contra-indicações⁶.

Uma revisão sistemática mostrou que todos os estudos que referiram a preferência das mulheres favoreceram o tratamento oral⁶ sendo que num dos artigos incluídos⁹, entre 1348 mulheres, 58% preferiu o tratamento oral. Outro artigo refere que, embora não tenha sido objecto da sua revisão, é consensual que as mulheres mostram preferência por regimes terapêuticos mais simples e de curta duração⁸.

Relativamente aos custos, constata-se que em geral os derivados azólicos tópicos têm custo inferior aos orais⁶. Em Portugal, como se pode observar no quadro III, verifica-se que de facto os tratamentos tópicos são em geral mais baratos, embora estejam disponíveis tratamentos como fluconazol oral a preços similares aos de algumas terapêuticas tópicas.

Assim, deverá ser dada à mulher informação completa sobre as características e custo efectivo do tratamento para que esta possa também ser um elemento activo na decisão terapêutica⁶, uma vez que esta revisão demonstra que, em termos de eficácia, os tratamentos são similares. Uma boa regra será o melhor tratamento ao melhor preço^[9]. Seguindo esta perspectiva, poder-se-ão recomendar dois regimes em particular, pelo corpo de evidência sustentando o seu uso: o fluconazol, 150 mg, via oral, toma única, e o clotrimazol, comprimido vaginal, 500 mg, aplicação única. Dada a sua equivalência em termos de

eficácia, comodidade posológica e preço, facultar-se à mulher a possibilidade de escolher o regime terapêutico que melhor se lhe adequa.

Os autores declaram não possuir conflitos de interesses

BIBLIOGRAFIA

1. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*. 2007 Jun 9;369(9577):1961-71
2. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, Rompalo A, Sperling M, Livengood C 3rd, Horowitz B, Von Thron J, Edwards L, Panzer H, Chu TC. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med*. 2004 Aug 26;351(9):876-83
3. Circular informativa da Administração Regional de Saúde do Norte nº6 de 11-05-2010 [Internet] © 2010 Direção-Geral da Saúde [Acedido a 9 de Agosto de 2010] disponível em <http://dgs.pt>.
4. Candida vulvovaginitis [Internet] Versão 1.8: © 2010 UpToDate, Inc, [Acedido a 23 de Setembro, 2010] disponível em <http://uptodate.com>.
5. Veraldi S, Milani R. Topical fenticonazole in dermatology and gynaecology: current role in therapy. *Drugs*. 2008;68(15):2183-94
6. Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M, Bond C, Mollison J, Ludbrook A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD002845
7. Croxtall JD, Plosker GL. Sertaconazole: a review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynaecology. *Drugs*. 2009; 69(3):339-59
8. Pitsouni E, Iavazzo C, Falagas ME. Itraconazole vs fluconazole for the treatment of uncomplicated acute vaginal and vulvovaginal candidiasis in nonpregnant women: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Feb;198(2): 153-60.
9. das Neves J, Pinto E, Teixeira B, Dias G, Rocha P, Cunha T, Santos B, Amaral MH, Bahia MF. Local treatment of vulvovaginal candidosis: general and practical considerations. *Drugs*. 2008;68(13):1787-802
10. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Mar 1;48(5):503-35
11. Prontuário Terapêutico Online [Internet] © Ministério da Saúde, Infarmed, 2010 [Acedido a 23 de Setembro de 2010] disponível em <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php>