

Evidência Farmacoterapêutica

Informação independente para o uso racional de medicamentos

Ano II Nº 01 - 2004

Butoconazol

★★ Não Apresenta Novidade: fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes

Evidências clínicas: A candidíase vulvovaginal (CVV) é predominantemente causada pelo fungo *Candida albicans* e, ocasionalmente, por outras espécies. Estima-se que 75% das mulheres terão pelo menos um episódio de CVV durante a vida; entre 10 e 20% terão a forma complicada da doença. Os compostos imidazólicos são os mais efetivos no tratamento da CVV, promovendo alívio dos sintomas/sinais e cura microbiológica em 80 a 90% das pacientes. As formulações tópicas para tratamento de curto-prazo (1 e 3 dias) tratam adequadamente a forma não-complicada de CVV. A candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR) e outras formas graves requerem tratamento tópico de maior duração (7 a 14 dias). Em estudo envolvendo 709 pacientes, Brown D et al. (1986) compararam o butoconazol (creme vaginal, 1 e 2%, por 3 e 6 dias) ao miconazol (creme vaginal, 2%, por 6 dias) e ao placebo, com seguimento de até 30 dias após o tratamento. Este estudo não apresentou diferença estatisticamente significativa na eficácia dos antifúngicos. O butoconazol 2%, administrado por 6 dias, apresentou para o índice terapêutico combinado (cura microbiológica + clínica): *NNT = 21,7 (**IC 95%: 15,7–29,9); ***RR = 0,9 (IC 95%: 0,65–1,24; p = 0,527). Em 1999, Brown D et al. publicaram resultado de outro estudo que comparou o butoconazol 2% creme vaginal, em dose única, ao miconazol 2% creme vaginal, por 7 dias. Neste estudo o butoconazol apresentou eficácia inferior ao miconazol e os dados obtidos também não foram estatisticamente significativos. Ambos os estudos apresentaram deficiências metodológicas importantes. O uso do butoconazol, em creme a 2%, por 3 ou 6 dias, é eficaz no tratamento da CVV (recomendação grau B); contudo, ainda não há evidências suficientes de sua equivalência ou superioridade terapêutica em relação a outros imidazólicos já disponíveis. Embora apresente melhor comodidade posológica, que pode influenciar na observância ao tratamento, a formulação para dose única (Gynazole-1[®]) não foi suficientemente testada e apresenta custo de tratamento 75% a 338% superior às demais alternativas disponíveis, que incluem produtos genéricos do miconazol e clotrimazol.

*NNT = Número Necessário para Tratar

**IC = intervalo de confiança

***RR = Risco Relativo

Classificação ATC: G01AF15 – Antiinfeciosos ginecológicos (antifúngico).^{1,2}

Registro no Brasil: Gynazole-1[®] (Sigma Pharma Ltda); creme vaginal 2%, embalagem com um aplicador com 5 g.³

Registro em outros países: A formulação para aplicação em dose única (Gynazole-1[®]) está disponível apenas no Brasil e nos EUA. A formulação para administração em 3 e 6 dias está disponível em diversos países: Femstal[®] (México), Femstat[®] (Argentina, Chile, Equador), Gynomyk[®] (Bélgica, Holanda, França, Marrocos).^{1,4,5}

Descrição: O butoconazol é um agente antifúngico imidazólico.^{4,5,14,15,16}

Indicações: O butoconazol está indicado no tratamento de candidíase vulvovaginal.^{5,6,14,15,16,17,18}

Precauções: O uso do butoconazol deve ser interrompido se ocorrer irritação ou sensibilização no local da aplicação. O butoconazol não deve ser administrado em caso de dor local, febre ou presença de secreção de odor desagradável. As preparações intravaginais de butoconazol podem danificar contraceptivos de látex, masculino ou feminino, requerendo o uso de outras medidas contraceptivas adicionais durante sua administração.^{4,5,6}

Contra-indicações: Hipersensibilidade ao butoconazol ou a qualquer dos excipientes do produto, diabetes, teste positivo para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou portador da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e gravidez (1^o trimestre).⁵

Reações adversas: Nos ensaios clínicos com Gynazole-1[®], em dose única, das 314 pacientes tratadas, 18 (5,7%) relataram queixas como ardência vulvar/vaginal, prurido, edema, dor ou câibra pélvica ou abdominal, ou uma combinação de dois ou mais destes sintomas/sinais. Em 3 pacientes (1%), estas queixas foram correlacionadas ao tratamento. Cinco das 18 pacientes que relataram eventos adversos interromperam o estudo. As reações adversas mais relatadas com o uso intravaginal do butoconazol creme a 2%, por 3 e 6 dias, foram: queimadura vulvar/vaginal (2,3%), prurido vulvar (0,9%), eliminação de secreção, dor e edema (0,2%). Nove pacientes (1,6%) deixaram o estudo devido a eventos adversos. Um odor desagradável foi relatado em até 20% das pacientes.^{4,5,14,15,17,18}

Gravidez e lactação: King et al. (1998) relataram uma incidência de 2,9% de malformações em 1167 exposições ao butoconazol durante o primeiro trimestre da gravidez. Nenhum efeito adverso foi observado nas mães ou fetos,

com o uso do antifúngico por 3 a 6 dias, em estudos clínicos envolvendo 200 grávidas, no segundo ou terceiro trimestre da gravidez. A FDA, EUA, enquadra o butoconazol na categoria C quanto ao risco na gravidez.⁵

Interações medicamentosas: O efeito inibitório dos antifúngicos imidazólicos sobre o citocromo P450 3A pode promover potencialização dos efeitos dos benzodiazepínicos. Embora não haja relato de problema desta natureza relacionado ao uso do butoconazol tópico, esta possibilidade não deve ser descartada.⁵

Mecanismo de ação: O butoconazol produz seu efeito antifúngico pela ação na membrana celular, inibindo a biossíntese do ergosterol ou outros esteróis, alterando a permeabilidade, o que resulta na redução da resistência osmótica e viabilidade dos fungos. Ensaio *in vitro* demonstraram atividade contra *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida* spp, *Trichophyton* spp, *Microsporin* spp e *Epidermophyton* spp⁵

Farmacocinética: A resposta terapêutica inicial, em candidíase vaginal, ocorre em 3 a 5 dias. A *absorção* pela mucosa vaginal é da ordem de 5,5%. Cerca de 2,7% da dose administrada são *excretadas* na urina e 2,8% nas fezes. Sua *meia-vida de eliminação* varia entre 21 e 24 horas.^{4,5}

Posologia: A dose recomendada de butoconazol, creme a 2%, para tratar candidíase vaginal é de 5 g, pela via intravaginal, ao deitar, por 3 dias. Se necessário, este esquema pode ser repetido. Em gestantes (2º e 3º trimestres), a duração do tratamento deve ser de 6 dias.^{4,5} O fabricante do Gynazole-1[®] recomenda a aplicação do produto em dose única.¹⁹

Referências bibliográficas

1. Butoconazole. In: Hutchison TA & Shahan DR (Eds): INDEX NOMINUM®. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, Vol. 119, 2004.

2. Norwegian Institute of Public Health. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2003. Acessado em 11.03.2004: <http://www.whocc.no/atcddd/>
3. PRVS. Produtos e Resoluções em Vigilância Sanitária. São Paulo: Optionline, versão 1.4.3, 2004.
4. Butoconazole. In: Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, Vol. 119, 2004.
5. Butoconazole. In: Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, Vol. 119, 2004.
6. Butoconazole nitrate. In: BIAM (Banco de dados de medicamentos da França). Acessado em março 2004: <http://www.biam2.org/www/Sub373.html>
7. Brown D, Henzl MR, Kaufman RH, Bowes W, Chichester D, Copper J, et al. Butoconazole Nitrate 2% for Vulvovaginal Candidiasis. *The Journal of Reproductive Medicine* 1999; 44(11): 933-8.
8. Nava EH, Castañeda RB, Escalona S, Gutierrez M, Lopez GZ. Nitrato de butoconazol en candidiasis vulvovaginal. Estudio comparativo con clotrimazol. *Ginecología y obstetricia de México* 1988; 56: 138-42.
9. Fiesco AL, Ruiz AA, Romo LM, Zamora G. Efficacy of butoconazole nitrate in the treatment of vulvo-vaginal candidiasis compared with clotrimazol and isoconazol. *Proc. West. Pharmacol. Soc* 1993; 36:185-8.
10. Ruf H, Vitse M. A comparison of butoconazole nitrate cream with econazole nitrate cream for the treatment of vulvovaginal candidiasis. *The Journal of International Medical Research* 1990; 18:389-99.
11. Weinstein L, Henzel MR, Tsina IW. Vaginal retention of 2% butoconazole nitrate cream: Comparison of a standard and a sustained-release preparation. *Clinical Therapeutics* 1994; 16(6): 930-4.
12. Anonymous. *The Medical Letter* 2001; 43(1095): 3-4.
13. Reef SE, Levine WC, McNeil MM, Fisher-Hoc S, Holmberg SD, Duerr A, Smith D, Sobel JD, Pinner RW. Treatment options for vulvovaginal candidiasis. *Clinical Infectious Diseases* 1995; 20 (Supplement 1): S80-S90.
14. Bradbeer CS, Mayhew SR & Barlow D: Butoconazole and miconazole in treating vaginal candidiasis. *Genitourin Med* 1985; 61:270-2.
15. Adamson GD, Brown D Jr, Standard JV et al: Three-day treatment with butoconazole vaginal suppositories for vulvovaginal candidiasis. *Journal Repr Med* 1986; 31:131-2.
16. Droegemueller W, Adamson DG, Brown D et al: Three-day treatment with butoconazole nitrate for vulvovaginal candidiasis. *Obstet & Gynecol* 1984; 64:530-4.
17. Brown D Jr, Henzl MR, LePage ME et al: Butoconazole vaginal cream in the treatment of vulvovaginal candidiasis: comparison with miconazole nitrate and placebo. *Journal Repr Med* 1986; 31:1045-8.
18. Jacobson JB, Hajman AJ, Wiese J et al: A new vaginal antifungal agent - butoconazole nitrate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64:241-4.
19. Gynazole-1[®]. In: PDR®. Physicians' Desk Reference. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, Vol. 119, 2004.
20. Associação Brasileira do Comércio Farmacêutico. Revista ABCFARMA. Ano 12, Nº 151, Março/2004.

Última Revisão: 04.05.2004

★★★★★ **Novidade Terapêutica Especial:** fármaco eficaz para uma situação clínica que não possuía tratamento medicamentoso adequado.

★★★★★ **Melhora Terapêutica de Interesse:** fármaco apresenta melhor eficácia e (ou) segurança em relação aos existentes.

★★★★ **Utilidade Eventual:** fármaco oferece modesta vantagem em relação aos existentes. Pode ser útil em alguma situação clínica eventual.

★★★ **Não Apresenta Novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.

★ **Experiência Clínica Insuficiente:** os ensaios clínicos e a literatura disponível sobre o fármaco são insuficientes e não permitem estabelecer conclusões significativas

Realização:



CEBRIM
Centro Brasileiro de
Informação sobre
Medicamentos

Apoio:

Conselho Regional de Farmácia do Distrito Federal
Conselho Regional de Medicina do Distrito Federal
Associação Médica de Brasília

O boletim Evidência Farmacoterapêutica é uma publicação bimensal elaborada pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF) - Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim). O objetivo desta publicação, de caráter orientativo, é fornecer informações independentes que favoreçam a utilização racional dos medicamentos novos. As informações contidas neste boletim devem ser submetidas à avaliação e à crítica do prescritor, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente. **Coordenação:** Dr. Rogério Hoefler. **Consultores:** Dr. Aroldo Leal da Fonseca, Dr. Carlos Cesar M. Schleicher, Dr. Carlos Cezar Flores Vidotti, Dra. Emília Vitória Silva, Dra. Isabela Judith Benseñor, Dra. Liana Holanda Leite, Dr. Marcus Tolentino Silva, Dr. Mauro Birche de Carvalho, Dr. Tarcísio José Palhano. **Estagiária:** Amanda Alves Ferreira. **Informações adicionais:** End: SBS Quadra 01 Bloco K Ed. Seguradoras 8º andar Brasília - DF 70093-900; Tel: (61) 321-0555 / 321-0691 Fax: (61) 321-0819; Correio eletrônico: cebrim@cff.org.br. **Versão eletrônica:** <http://www.cff.org.br/cebrim.html>