

VAGINOSE BACTERIANA RECORRENTE: ATUALIDADES NO MANEJO TERAPÊUTICO

RECURRENT BACTERIAL VAGINOSIS: UPDATES IN THERAPEUTIC MANAGEMENT

Evaldo César Macau Furtado Ferreira¹, Tamily Rawane França Ferreira¹, Tamara Santiago Mascarenhas¹, Joyce Pinheiro Leal Costa¹, Luciane Maria Oliveira Brito², Maria Bethânia da Costa Chein² e Haissa Oliveira Brito³

Resumo

Introdução: A Vaginose Bacteriana (VB) é uma enfermidade comum e muito prevalente. Decorre do desequilíbrio da flora vaginal, com redução populacional de Lactobacilos e colonização por bactérias patogênicas. Apresenta recorrência significativa com o tratamento convencional monoterápico e necessita de maior compreensão fisiopatogênica para melhor terapêutica. **Objetivo:** Demonstrar os principais regimes terapêuticos para o tratamento da vaginose bacteriana, enfocando as terapias mais recentes para o controle da recorrência. **Métodos:** Estudo bibliográfico a partir dos termos: vaginose bacteriana, vaginose bacteriana recorrente e tratamento da Vaginose Bacteriana. **Resultados:** Apesar dos regimes terapêuticos confiáveis com antibióticos, como Metronidazol[®] e Clindamicina[®], percebe-se falha importante no controle da enfermidade, atribuída ao desenvolvimento de resistência bacteriana. Outros fatores podem ser incluídos, como predisposição genética, hábitos sexuais, mas nenhum é suficientemente convincente para explicar a fisiopatogênese da doença. A maioria das terapias combinadas com os antibióticos tradicionais apresenta bons resultados na diminuição da recorrência. Os probióticos, em especial *Lactobacillus*, mostraram-se eficazes na prevenção da Vaginose Bacteriana recorrente quando em associação ao antibiótico tradicional. Os prebióticos também são substâncias que podem melhorar o sucesso na terapia de casos recorrentes. **Conclusão:** Não obstante a recomendação de monoterapia para o tratamento a utilização de outras substâncias, como os probióticos, é recomendada para adição ao arsenal terapêutico, considerando a diminuição significativa da recorrência de Vaginose Bacteriana em pacientes tratadas com terapia combinada.

Palavras-chave: Vaginose bacteriana. Antibióticos. Terapêutica. Probióticos.

Abstract

Introduction: Bacterial vaginosis (BV) is a common and very prevalent disease. It is an imbalance of the vaginal flora with a reduction of Lactobacilli concentration and colonization by pathogenic bacteria. It presents significant recurrence with conventional monotherapy and that is why its physiopathogenicity needs to be more understood for a better therapy. **Objective:** To demonstrate the main therapeutic approaches for the treatment of Bacterial vaginosis, focusing on newer therapies for the control of recurrence. **Methods:** A literature review using the terms: bacterial vaginosis, recurrent bacterial vaginosis and treatment of bacterial vaginosis. **Results:** Despite the reliable therapeutic approaches with antibiotics such as metronidazole and clindamycin, it is still seen failure in controlling this disease because of bacterial resistance. Other factors may be included, such as genetic predisposition, sexual habits. However, none of these factors is sufficiently convincing to explain the pathophysiology of the disease. The majority of combined therapy with traditional antibiotics presents good results in the reduction of recurrence. The probiotics, especially lactobacillus, were effective in preventing recurrent BV when in combination with traditional antibiotics. The prebiotics are also substances that can improve the success of therapy in recurrent BV. **Conclusion:** Despite the recommendation of monotherapy for the treatment of Bacterial vaginosis, the use of other substances, such as probiotics, is recommended for addition to the therapeutic arsenal because of the significant reduction in the recurrence of BV in patients treated with combined therapy.

Keywords: Bacterial vaginosis. Antibiotics. Therapeutics. Probiotics.

Introdução

A microflora vaginal constitui a primeira linha de defesa contra organismos invasores patogênicos¹. Os primeiros estudos a respeito, realizados por Doderlein em 1892, identificaram os *Lactobacillus* como constituintes da flora saudável². As recentes técnicas de amplificação, clonagem e subsequente análise da sequência de genes bacterianos têm demonstrado que nem sempre os *Lactobacillus acidophilus* correspondem à espécie bacteriana dominante da vagina, haja vista que, de fato, existe uma flora com características transitórias e residentes. Em geral, as espécies do gênero *Lactobacillus* agem acidificando o meio, todavia existem diferenças no espectro

do pH ácido relacionado a diferentes espécies^{3,4}.

A disfunção do equilíbrio proporcionada pelos microorganismos saprófitas da flora vaginal, tais como os *Lactobacillus*, é denominada de vaginose bacteriana. Tal enfermidade ginecológica é caracterizada pelo decréscimo do número de lactobacilos, principalmente os produtores de H₂O₂, associado ao desenvolvimento oportunista de bactérias que se desenvolvem em pH mais alcalino, como *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria Gonorrhoeae*, anaeróbios, entre outros⁵. A apresentação clínica da VB é, geralmente, caracterizada por corrimento abundante, de cor branco acizentada e odor fétido que rapidamente se volatiliza em pH elevado produzindo mal cheiro⁶.

¹ Graduando do Curso de Medicina. Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

² Mastologista. Docente da Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

³ Farmacêutica-bioquímica.

Contato: Luciane Maria Oliveira Brito. E-mail: lucianebrito@ufma.br

A Vaginose Bacteriana também está relacionada a alterações mórbidas como parto prematuro, aborto, infertilidade, infecção urinária, endometriose, aumento do risco de contaminação e de transmissão por HIV, além da própria recorrência^{7,8}.

O desenvolvimento dessa patologia está estreitamente relacionado a vários fatores de risco. Os principais são tabagismo, baixo nível de escolaridade, uso de ducha vaginal com sabonete perfumado início precoce de atividade sexual, múltiplos parceiros sexuais, parceiro sexual novo, entre outros^{9,10}.

O diagnóstico é realizado mediante os critérios de Nugent, critérios de Amsel e método de Gram. O primeiro tem como fundamento a presença ou não de lactobacilos. Já os critérios de Amsel determinam que devem existir três das seguintes ocorrências: corrimento vaginal branco-acizentado, pH vaginal maior que 4,5, teste de aminas positivo e presença de *clue cells* ao exame bacterioscópico. O método de Gram é usado para determinar a concentração relativa de *Lactobacillus*, cocos e bastonetes Gram-variáveis (*G. vaginalis*, *Prevotella*, *Porphyromonas*) e Gram-negativos³.

Quanto à terapia, a maioria dos casos são resolvidos através de tratamentos tópicos ou orais com antibióticos direcionados, como penicilinas, macrolídeos e imidazólicos, como o metronidazol, sendo esse último o mais utilizado¹¹. Apesar dos tratamentos apresentarem taxas relevantes de melhora clínica inicial, cerca de 80% das pacientes apresentarão novo episódio de VB em 1 ano. As causas da alta recorrência dessa enfermidade ainda são obscuras e não convincentes. A compreensão da fisiopatogênese do processo ainda precisa ser investigada para melhorar a terapêutica¹².

Dessa maneira, o presente estudo tem como objetivo demonstrar os principais regimes terapêuticos para o tratamento da Vaginose Bacteriana e dos quadros recorrentes e expor as terapias mais atuais para o controle da recorrência.

Métodos

Trata-se de um estudo de revisão orientado por pesquisa bibliográfica, considerando como critério de inclusão as publicações que respeitavam as questões investigadas, bem como os idiomas português e inglês. Os descritores utilizados em língua portuguesa foram: Vaginose Bacteriana, Vaginose Bacteriana Recorrente, e em inglês: Recurrent Bacterial Vaginosis. A busca se concentrou nas bases de dados do Scielo, Bireme e PubMed, por artigos nacionais e internacionais, elegendo os que apresentavam maior relevância ao tema e evidências científicas. Priorizaram-se os artigos mais recentes, totalizando 54 artigos encontrados, dos quais 26 foram analisados.

Resultados e Discussão

Em muitas mulheres, o quadro clínico de VB resolve-se sem intervenção farmacológica. Quando necessário, o tratamento padrão inclui agentes antimicrobianos na forma oral ou tópica, como ampicilina, penicilina, clindamicina e metronidazol³. A posologia recomendada para mulheres sintomáticas é de 500mg de Metronidazol por via oral, duas vezes ao dia por 7

dias, ou aplicação de Metronidazol Gel a 0,75% por via intravaginal, uma vez ao dia durante cinco dias. Também pode ser usada Clindamicina creme a 2% aplicado via intravaginal por sete dias¹¹. Como regimes alternativos, estão disponíveis: Tinidazol 2g por via oral, uma vez ao dia durante dois dias; Tinidazol 1g por via oral, uma vez ao dia durante 5 dias; Clindamicina 300mg via oral, duas vezes ao dia por sete dias ou Clindamicina óvulos 100mg para uso intravaginal, uma vez ao dia durante cinco dias. No caso de gestantes, os regimes medicamentosos recomendados consistem em Metronidazol 500mg, via oral, duas vezes ao dia por sete dias; Metronidazol 250mg, via oral, três vezes ao dia durante sete dias ou Clindamicina 300mg, via oral, duas vezes por dia ao longo de sete dias^{13,14}.

Cerca de 80% das mulheres apresentarão novo episódio de VB dentro de 1 ano, mesmo com uso da terapia padrão com Metronidazol. Várias causas tem sido apontadas como o principal fator de recorrência, como número de parceiros sexuais, utilização de DIU, uso de espermicidas, antibióticos de largo espectro, hábitos de higiene, hábito de ducha vaginal, frequência de coito, tratamento do parceiro sexual, falta de uma resposta imune vaginal, contaminação de lactobacilos por partículas infectantes causadoras de sua morte. Todavia, nenhuma dessas teorias foi suficientemente convincente para explicar a fisiopatologia do processo e rebuscar a terapêutica¹².

No entanto, as recorrências de VB consequente ao uso de antimicrobianos sintéticos são comuns e podem ser atribuídas, em parte, ao desenvolvimento de resistência bacteriana. Bradshaw e colaboradores observaram em um estudo que 15 a 30% das mulheres apresentam novos sintomas entre 30 e 90 dias após a terapia com antibióticos, e que 70% delas apresentam VB recorrente em até 9 meses¹⁵. Nagaraja¹⁶, em um estudo microbiológico, demonstrou que 68% de *G. vaginalis* coletadas de 50 mulheres com história de VB recorrente apresentavam resistência ao Metronidazol.

Alguns autores têm sugerido que haveria uma predisposição genética de um grupo de mulheres para o desenvolvimento, proteção ou melhor resposta farmacológica, demonstraram que mulheres portadoras de polimorfismo no códon do alelo 54 no gene *mannose-binding lectin* apresentavam uma frequência maior de VB recorrente do que o grupo controle ($p=0,009$)^{12,17}.

Na busca de evitar recorrências, Bahamondes *et al.*,¹⁸ sugerem o uso de ácido láctico associado a sabão líquido lácteo após o término da terapêutica via oral com Metronidazol, caso esta tenha proporcionado remissão completa. Em um estudo duplo-cego randomizado com mulheres grávidas, Shahin *et al.*,¹⁹ mostraram que o uso N-acetil cisteína em pacientes com boa resposta ao metronidazol acarretou em menor taxa de parto pré-termo do que nas mulheres que tomaram apenas metronidazol. Krasnolposki *et al.*,²⁰ em estudo russo com mulheres portadoras de VB recorrente, demonstraram que o uso regular de 250mg ácido ascórbico por dia durante 6 meses depois de tratamento antibiótico bem sucedido reduziu a taxa de recorrência de VB de 32,4% para 16,2% ($p=0,024$).

A terapêutica coadjuvante para a VB recorrente tem se baseado, atualmente, no uso de probióticos. Os

probióticos melhoram a terapia antibiótica tradicional e reduzem a adesão e o crescimento de bactérias, através da elevação de bacteriocinas, propriedades imunomoduladoras de proteção e aumento da integridade da barreira epitelial intestinal. Todas essas ações promovem ganho imunológico significativo, reduzem as taxas de infecção e proporcionam equilíbrio na flora microbiológica do organismo²¹.

O tratamento de VB a base de probióticos feito por via oral ou tópica deve ser escolhido de acordo com os seguintes fatores: a produção de ácido láctico, a produção de peróxido de hidrogênio, a adesão da espécie ao epitélio e a produção de compostos antimicrobianos. A partir desses fatores é que se pode escolher qual espécie do gênero *Lactobacillus* deve ser usada²².

A dose recomendada é de 10 a 20 x 10⁹ CFU® por dia durante mais que cinco dias, sendo oferecidos por uma a três semanas além do tratamento convencional com o antibiótico²³.

Em um estudo na China, Ya *et al.*,²⁴ mostraram que, em 30 dias, a associação de cápsulas vaginais de probiótico *Lactobacillus* com metronidazol resultou em uma menor prevalência de VB recorrente do que o grupo que recebeu apenas o antibiótico (16% vs 45%; p<0,001). Larsson *et al.*,²⁵ em um estudo prospectivo, demonstraram que a associação da terapêutica antibiótica combinada de Metronidazol e Clindamicina, juntamente com o emprego de cápsulas vaginais contendo diferentes tipos de *Lactobacillus* promoveu a cura em 74,6% das mulheres num período de 6 meses.

Mulheres grávidas com sintomas podem ser tratadas com ingestão de iogurtes contendo *L. acidophilus* e realização de ducha vaginal continuamente por uma semana com repetição após intervalo de uma semana³. Esse tipo de tratamento pode auxiliar na redução do corrimento vaginal além dos efeitos da recolonização dos *Lactobacillus*²².

Em adição à eficácia dos probióticos, têm-se os prebióticos. Os prebióticos são substâncias que promovem o crescimento de um número potencial de microorganismos benéficos, modulando a composição do ecossistema natural. O uso de prebióticos pode estar associado ao crescimento da flora vaginal de *Lactobacillus*. Coste *et al.*,²⁶ mostraram que o uso de prebióticos tópicos à base de *trifolium pratense* e GOS-alpha foi relevante na reconstituição da flora vaginal.

A vaginose bacteriana ainda constitui uma entidade clínica de difícil manejo terapêutico devido a sua elevada taxa de recorrência, mesmo com o uso de antibioticoterapia direcionada e boa sensibilidade bacteriana, apesar dos casos relatados de resistência.

A terapêutica da VB recorrente tem apresentado avanços significativos após a introdução de substâncias alternativas como complementos na terapia, em especial os probióticos. Não obstante a monoterapia antibiótica tradicional ainda seja a recomendação para o tratamento da VB, percebe-se, tanto no meio científico como na prática clínica, que a associação terapêutica com outros métodos é essencial para se obter resultados efetivos.

Referências

1. Ma B, Fourny LJ, Ravel J. Vaginal Microbiome: Rethinking health and Disease. *Annu Rev Microbiol*, 2012; 66: 371-389.
2. Linhares IM, Giraldo PC, Baracat EC. Novos conhecimentos sobre a flora bacteriana vaginal. *Ver Assoc Med Bras*, 2010. 56(3): 370-374.
3. Kumar N, Behera B, Sagiri SS, Pal K, Ray SS, Roy S. Bacterial vaginosis: etiology and modalities of treatment - A brief note. *J Pharm Bioallied*, 2011; 3(4): 496-503.
4. White BA, Creedon DJ, Nelson KE, Wilson BA. The vaginal microbiome in health disease. *Trends Endocrinol Metab*, 2011; 22(10): 389-393.
5. Leite SRRF, Amorim MMR, Calábria WB, Leite TNF, Oliveira VS, Ferreira Júnior JAA, *et al.* Perfil clínico e epidemiológico de mulheres com vaginose bacteriana. *Ver Bras Ginecol Obstet*, 2010; 32(2): 82-87.
6. Mota DA, Monteiro CA, Monteiro SG, Figueirêdo PMS. Prevalência de vaginose bacteriana em pacientes que realizaram bacterioscopia de secreção vaginal em laboratório de saúde pública. *Revista Brasileira de Clínica Médica*, 2012; 10(1): 15-18.
7. Cohen CR, Lingappa JR, Baeten JM, Ngayo MO, Spiegel CA, Hong T *et al.* Bacterial Vaginosis Associated with Increased Risk of Female-to-Male HIV-1 Transmission: A prospective Cohort Analysis among African Couples. *PLoS Med*, 2012; 9(6): e1001251.
8. Darwish A, Elshar EM, Hamadeh SM, Makarem MH. Treatment opinions for bacterial vaginosis in patient at high risk of preterm labor and premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Res*, 2007; 33(6): 781-787.
9. Vestraelen H, Verhelst R, Vanechoutte M, Temmerman M. The epidemiology of bacterial vaginosis in relation to sexual behaviour. *BMC Infectious Disease*, 2010; 10: 81.
10. Prevalence and risk factors of bacterial vaginosis during the first trimester of pregnancy in a large French population-based study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2012; 163(1): 30-34.
11. Bradshaw CS, Pirota M, Guingad DD, Hocking JS, Morton AN, Garland SM, *et al.* Effect of Oral Metronidazole with Vaginal Clindamycin or Vaginal Probiotic for Bacterial Vaginosis: Randomised Placebo-Controlled Double Blind Trial. *PLoS ONE*, 2012; 7(4): e34540.
12. Giraldo PC, Passos MRL, Bravo R, Varella RQ, Campos WNA, Amaral RL *et al.* O frequente desafio do entendimento e do manuseio da vaginose bacteriana. *J Bras Doenças Sex Transm*, 2007; 19(2): 84-91.
13. CDC. *Diseases Characterized by Vaginal Discharge*. STD, 2010.
14. Menard JP, Bretelle F. How can the treatment of bacterial vaginosis be improved to reduce the risk of preterm delivery? *Womens Health*, 2012; 8(5): 491-493.
15. Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, Garland SM, Morris MB, Moss LM *et al.* High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrences. *J Infect Dis*, 2006; 193(11): 1478-1486.
16. Nagaraja P. Antibiotic Resistance of Gardnerella vaginalis in recurrent bacterial vaginosis. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 2008; 26(2): 155-157.

17. Giraldo PC, Babula O, Gonçalves AK, Linhares IM, Amaral RL, Ledger WJ *et al.* Mannose-binding lectin gene polymorphism, vulvovaginal candidiasis, and Bacterial Vaginosis. *Obstetrics & Gynecology*, 2007; 109(5): 1123-1128.
18. Bahamondes MV, Portugal PM, Brolazo EM, Simões JA, Bahamondes L. Use of a lactic acid plus lactoserum intimate liquid soap for external hygiene in the prevention of bacterial vaginosis recurrence after metronidazole oral treatment. *Rev Assoc Med Bras*, 2011; 57(4): 415-420.
19. Shahin AY, Hassanin IM, Ismail AM, Kruessel JS, Hirschhain J. Effect of oral N-acetyl cysteine on recurrent preterm labor following treatment for bacterial vaginosis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2009; 104(1): 44-48.
20. Krasnopolsky VN, Prilepskaya VN, Polatti F, Zarochentseva NV, Bayramova GR, Caserini M *et al.* Efficacy of Vitamin C Tablets as Prophylaxis for Recurrent Bacterial Vaginosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Med Res*, 2013; 5(4): 309-315.
21. Reid G. Probiotics to prevent the need for, and augment the use of antibiotics. *Can.J.Infect. Dis. Med.Microbiol*, 2006; 17(5): 291-295.
22. Mclean N, Rosenstein IJ. Characterisation and selection of a Lactobacillus species to re-colonise the vagina of woman with recurrent bacterial vaginosis. *J Med Microbiol*, 2000; 49(6): 543-552.
23. Boyanova L, Mitov I. Coadministration of probiotics with antibiotics: why, when and for how long? *Exper Rev Anti Infect*, 2012; 10(4): 407-409.
24. Ya W, Reifer C, Miller LE. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2010; 203(2): 120e1-120e6.
25. Larsson PG, Brandsborg E, Forsum U, Pendharkar S, Andersen KK, Nasic S *et al.* Extended antimicrobial treatment of bacterial vaginosis combined with human lactobacilli to find the best treatment and minimize the risk of relapses. *BMC Infectious Diseases*, 2011; 11: 223.
26. Coste I, Judlin P, Lepargneur JP, Sami Bou-Antoun. Safety and Efficacy of Intravaginal Prebiotic Gel in the prevention of Recurrent Bacterial Vaginosis: a randomized Double-blind study. *Obstetrics and Gynecology International*, 2012; 2012: 7.