



## José Eleutério Junior

Professor Adjunto do Departamento de Saúde Materno-infantil e do Programa de Pós-graduação Strictu Senso em Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará

Doutor em Tocoginecologia pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Membro da Academia Internacional de Citologia

Presidente da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia - Capítulo do Ceará

GYNOTRAN® - METRONIDAZOL E NITRATO DE MICONAZOL. RG MS-1.7056.0079 INDICAÇÃO: TRATAMENTO TÓPICO DE CANDIDÍASE VAGINAL, VAGINITE CAUSADA POR TRICHOMONAS, VAGINOSE BACTERIANA E INFECÇÕES VAGINAIS MISTAS DEVIDO A PATÓGENOS RESPONSÁVEIS PELA VAGINOSE BACTERIANA, CANDIDÍASE VAGINAL E VAGINITE POR TRICHOMONAS. CONTRAINDICAÇÕES: EM DISTÚRBIOS GRAVES DA FUNÇÃO HEPÁTICA (INCLUSIVE PORFÍRIA), DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E PERIFÉRICO E ALTERAÇÕES DA HEMATOPOIESE. DEVE-SE AVALIAR CUIDADOSAMENTE A RELAÇÃO RISCO/BENEFÍCIO DO USO DO MEDICAMENTO. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: NÃO SE DEVE INGERIR ÁLCOOL DURANTE OU 24 - 48 HORAS APÓS O TRATAMENTO, DEVIDO À POSSIBILIDADE DE OCORRÊNCIA DE REAÇÕES DO TIPO DISSULFIRAM. NAS PACIENTES COM TRICOMONÍASE, O PARCEIRO DEVE SER TRATADO SIMULTANEAMENTE. A UTILIZAÇÃO DE DIAFRAGMAS E PRESERVATIVOS DEVE SER FEITA COM CAUTELA, UMA VEZ QUE PODE OCORRER REAÇÃO ENTRE OS COMPONENTES DO ÓVULO E O LÁTEX. GYNOTRAN® PODE SER UTILIZADO APÓS O PRIMEIRO TRIMESTRE DE GRAVIDEZ (CATEGORIA C). A AMAMENTAÇÃO DEVE SER INTERROMPIDA, PODENDO SER RESTABELECIDA EM CERCA DE 24 A 48 HORAS APÓS O TÉRMINO DO TRATAMENTO. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: DEVIDO À ABSORÇÃO DE METRONIDAZOL, PODEM OCORRER INTERAÇÕES COM OS SEGUINTE FÁRMACOS: ÁLCOOL (REAÇÃO DO TIPO DISSULFIRAM), ANTIAGULANTES ORAIS, FENITOÍNA, FENOBARBITAL, DISSULFIRAM, CIMETIDINA, LÍTIO, ASTEMIZOL E TERFENADINA. POSOLOGIA: DEVE-SE APLICAR UM ÓVULO VAGINAL À NOITE, DURANTE 7 DIAS. REAÇÕES ADVERSAS: GYNOTRAN® APRESENTA BAIXA INCIDÊNCIA DE EFEITOS ADVERSOS SISTÊMICOS E, DE MODO GERAL, O TRATAMENTO COM O ÓVULO VAGINAL É BEM TOLERADO, DEVIDO À INFLAMAÇÃO DA MUCOSA VAGINAL PRODUZIDA PELA VAGINITE, PODE SE MANIFESTAR IRRITAÇÃO (ARDOR, PRURIDO) DA VAGINA DESDE A ADMINISTRAÇÃO DO PRIMEIRO ÓVULO ATÉ CERCA DO TERCEIRO DIA DE TRATAMENTO. ESSES EFEITOS DESAPARECEM COM A CONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO; EM CASO DE IRRITAÇÃO INTENSA, A UTILIZAÇÃO DOS ÓVULOS DEVERÁ SER DESCONTINUADA. OUTROS EFEITOS ADVERSOS INCLUEM: SABOR METÁLICO, VÔMITO, NÁUSEAS, CEFALÉIA, NEUROPATIA PERIFÉRICA (EM CASOS DE SUPERDOSE OU USO PROLONGADO), CONVULSÕES, ERUPÇÕES CUTÂNEAS E LEUCOPENIA. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. SAC 0800 7021241. VE0211-1203.

**CONTRA-INDICAÇÕES:** DISTÚRBIOS GRAVES DA FUNÇÃO HEPÁTICA. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** ÁLCOOL (REAÇÃO DO TIPO DISSULFIRAM).

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:** 1. WITKIN SS, LINHARES IM, GIRALDO PC. BACTERIAL FLORA OF THE FEMALE GENITAL TRACT: FUNCTION AND IMMUNE REGULATION. BEST PRAC RES CLIN OBST GYNAECOL 2007; 2: 347-354. 2. AROUTOCHVA AA, SIMÕES JA, BEHBAKH K, FARO S. GARDNERELLA VAGINALIS ISOLATED FROM PATIENTS WITH BACTERIAL VAGINOSIS AND FROM PATIENTS WITH HEALTHY VAGINAL ECOSYSTEMS. CLIN INF DISEAS 2001; 33: 1022 - 1027. 3. PATTERSON JL, STULL-LANE A, GIERED PH, JEFFERSON KK. ANALYSIS OF ADHERENCE, BIOFILM FORMATION AND CYTOTOXICITY SUGGESTS A GREATER VIRULENCE POTENTIAL OF GARDNERELLA VAGINALIS RELATIVE TO OTHER BACTERIAL-VAGINOSIS-ASSOCIATED ANAEROBES. MICROBIOL 2010; 156: 392 - 399. 4. BRADSHAW CS, TABRIZI SN, FAIRLEY CK, MORTON AN, RUDLAND E, GARLAND SM. THE ASSOCIATION OF ATOPOBIVUM VAGINAE AND GARDNERELLA VAGINALIS WITH BACTERIAL VAGINOSIS AND RECURRENCE AFTER ORAL METRONIDAZOLE THERAPY. J INFECT DISEAS 2006; 194: 828 - 836. 5. SCHWENKE JR, DESMOND RA. A RANDOMIZED TRIAL OF THE DURATION OF THERAPY WITH METRONIDAZOLE PLUS OR MINUS AZITHROMYCIN FOR TREATMENT OF SYMPTOMATIC BACTERIAL VAGINOSIS. CLIN INFECT DISEAS 2007; 44: 213 - 219. 6. KOLMANS EH, MARKOWITZ LE, HOGAN V, CDC BY WORKING GROUP. INDICATIONS FOR THERAPY AND TREATMENT RECOMMENDATIONS FOR BACTERIAL VAGINOSIS IN NONPREGNANT AND PREGNANT WOMEN: A SYNTHESIS OF DATA. CLIN INFECT DISEAS 2002; 35: S152 - S172. 7. BRADSHAW CS, MORTON AN, HOCKING J, GARLAND SM, MORRIS MB, MOSS LM, HORVATH LB, KLIZEVSKA I, FAIRLEY CK. HIGH RECURRENCE RATES OF BACTERIAL VAGINOSIS OVER THE COURSE OF 12 MONTHS AFTER ORAL METRONIDAZOLE THERAPY AND FACTORS ASSOCIATED WITH RECURRENCE. J INFECT DISEAS 2006; 193: 1478 - 1486. 8. BRADSHAW CS, PIROTTA M, GUINGAND D, HOCKING JS, MORTON AN, GARLAND SM, FEHLER G, MORROW A, WALKER S, VODSTROIL LA, FAIRLEY CK. EFFICACY OF ORAL METRONIDAZOLE WITH VAGINAL CLINDAMYCIN OR VAGINAL PROBIOTIC FOR BACTERIAL VAGINOSIS: RANDOMISED PLACEBO-CONTROLLED DOUBLE-BLIND TRIAL. PLOS ONE, JAN 2012; 7: E34540. 9. POLATTI F. BACTERIAL VAGINOSIS, ATOPOBIVUM VAGINAE AND NIFURATEL. CUR CLIN PHARMACOL 2012; 7: 36-40. 10. CDC, 2010; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. (SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES TREATMENT GUIDELINES, 2010). MMWR 2010;59(12) 11. DOTA KFD, FREITAS AR, CONSOLARO MEL, SVIDZINSKI TE. A CHALLENGE FOR CLINICAL LABORATORIES: DETECTION OF ANTIFUNGAL RESISTANCE IN CANDIDA SPECIES CAUSING VULVOVAGINAL CANDIDIASIS. SCIENCE 211: 42: 87-93. 12. ACHKAR JM, FRIES BC. CANDIDA INFECTIONS OF THE GENITOURINARY TRACT. CLIN. MICROBIOL. REV 2010; 23: 253 - 273. 13. ASTICCIOLI S, SACCO L, DATURI R, MATTI C, NUCLEO E, ZARA F, PAGANI L. TRENDS IN FREQUENCY AND IN VITRO ANTIFUNGAL SUSCEPTIBILITY PATTERNS OF CANDIDA ISOLATES FROM WOMEN ATTENDING THE STD OUTPATIENTS CLINIC OF A TERTIARY CARE HOSPITAL IN NORTHERN ITALY DURING THE YEARS 2002-2007. N MICROBIOL 2009; 32: 199-204. 2009 14. SOBEL JD, WIESENFIELD HC, MARTENS M, DANNA P, HOOTON TM, ROMPALO A, SPERLING M, LIVENGOD 3RD C, HOROWITZ B, VON THRON J, EDWARDS L, PANZER H, CHU TC MAINTENANCE FLUCONAZOLE THERAPY FOR RECURRENT VULVOVAGINAL CANDIDIASIS. N ENGL J MED 2004; 351: 876-83. 15. MARCHAIM D, LEMANEK L, BHEEMREDDY S, KAYE KS, SOBEL JD. FLUCONAZOLE-RESISTANT CANDIDA ALBICANS VULVOVAGINITIS. OBSTET GYNECOL. 2012;120:1407-14. 16. FIDEL PL, JR., VAZQUEZ JA, SOBEL JD CANDIDA GLABRATA: REVIEW OF EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS, AND CLINICAL DISEASE WITH COMPARISON TO C. ALBICANS. CLIN. MICROBIOL. REV 1999; 12: 80 - 96. 17. ZHOU X, WESTMAN R, HICKEY R, HANSMANN A, KENNEDY C, OSBORN TW, FORNEY LJ. VAGINAL MICROBIOTA OF WOMEN WITH FREQUENT VULVOVAGINAL CANDIDIASIS. INFECT. IMMUN. 2009; 77: 4130 - 4135. 18. FALAGAS ME, BETSI GI, ATHANASIOU S. PROBIOTICS FOR PREVENTION OF RECURRENT VULVOVAGINAL CANDIDIASIS: A REVIEW J. ANTIMICROB. CHEMOTHER 2006; 58: 266 - 272.



Potência sistêmica em aplicação local

## Coceira, irritação, mau odor e incômodo?

**CHEGOU GYNOTRAN®, A SOLUÇÃO TÓPICA COM POTÊNCIA SISTÊMICA E AMPLO ESPECTRO DE AÇÃO¹.**

- ▶ Apresentação óvulo, com formato e consistência inovadores;
- ▶ Tratamento eficaz em 7 dias;''
- ▶ Rápido alívio dos sintomas;''
- ▶ Boa tolerância e alta eficácia;''
- ▶ Ação Sistêmica próxima a terapia oral. ''



MATERIAL DE USO EXCLUSIVO PELO REPRESENTANTE BAYER PARA PROMOÇÃO JUNTO AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE. L\_BR.WH.2013-XX-XX-XXXX XXXXXXX

SAC 0800 7021241  
sac@bayerhealthcare.com  
Respeito por você

**Gynotran®**  
metronidazol  
nitrato de miconazol  
Potência sistêmica em aplicação local

## Vulvovaginites: recidivas e tratamento das recidivas



150 Years  
Science For A  
Better Life



# Vulvovaginites: Recidivas e tratamento das recidivas

José Eleutério Jr., M.D., M.Sc., Ph.D., M.I.A.C.

O ambiente vaginal é um microbioma de grande complexidade que envolve um processo de interação entre o hospedeiro e numerosos microorganismos comensais ou não que se expõem a um grande dinamismo relacionado a influências endógenas e ambientais. Com relação especificamente a população de microorganismos que habitam a vagina, considera-se que a maioria das mulheres no menacme tem um microambiente vaginal dominado por espécies de *Lactobacillus*. No entanto, em algumas mulheres saudáveis o microbioma vaginal pode ser dominado por outras bactérias, podendo haver diferenças étnicas e raciais e mesmo individuais dependente de características genéticas (polimorfismos genéticos) associadas a imunidade inata. Assim, as conseqüências de um microbioma vaginal específico, nem sempre lactobacilar, e o uso de medicamentos para modificar sua constituição têm que ser avaliados em bases individuais<sup>1</sup>.

Dentre os distúrbios do microbioma vaginal mais freqüentes, estão a vaginose bacteriana e a candidíase vulvovaginal. Um dos grandes paradigmas é abordagem de casos recidivantes destas duas condições.

## Vaginose Bacteriana Recidivante

A vaginose bacteriana, conceitualmente, trata-se de uma condição de desequilíbrio do microbioma vaginal caracterizado por intenso crescimento de bactérias anaeróbias em relação às aeróbias. Clinicamente se apresenta na forma de corrimento acinzentado bolhoso com odor, pH vaginal alcalino e sem sinais de colpíte ao exame clínico. Na atualidade são utilizados os critérios de Amsel e o escore de Nugent como forma de diagnóstico da vaginose bacteriana (VB), bem como para identificação de sua recorrência.

Mais recentemente a VB tem sido estudada na tentativa de se identificar o real papel de cada um dos agentes envolvidos, como *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus sp* e *Atopobium vaginae*. Em um estudo em 117 mulheres Aroutcheva et al<sup>2</sup> utilizando-se de cultura e PCR observaram que *G. vaginalis* foi observada em amostras de 87,5% das mulheres com VB, de 34% daquelas com flora intermediária e de 26,4% de mulheres com ecossistema vaginal saudável. Dentre as pacientes com *G. vaginalis* o estudo de biótipos demonstrou que tipos 7 e 8 foram isolados de 32% e 20% das pacientes com VB e flora intermediária, respec-

tivamente. Já o biotipo 5 foi predominantemente associado com ecossistema vaginal saudável. Ao mesmo tempo os biótipos 5 e 7 foram os mais resistentes ao metronidazol. No entanto, o estudo concluiu que não há nenhum fenótipo específico ou genótipo de *G. vaginalis* que cause VB. Mais recentemente se demonstrou que esta bactéria é mais virulenta que as demais anaeróbias associadas a VB e que muitas das espécies freqüentemente isoladas de VB podem ser relativamente avirulentas e oportunistas colonizando a vagina após a *G. vaginalis* ter iniciado a infecção<sup>3</sup>.

Apesar de um enfoque na *G. vaginalis*, alguns outros pesquisadores têm demonstrado importante papel do *Atopobium vaginae* em especial em casos de recorrência da VB, onde se observou que mulheres com ambos os microorganismos tiveram maior taxa de recorrência de VB (83%) do que mulheres infectadas apenas por *G. vaginalis* (38%)<sup>4</sup>. Apesar deste complexo panorama a terapia da vaginose bacteriana parece ter mudado pouco nos últimos 20 anos e as terapias atualmente recomendadas são subótimas com taxas de cura inferiores a 80% e com muitas mulheres tendo recorrência. Supõe-se que os melhores resultados são obtidos por terapias mais longas por cerca de 10 a 14 dias e quando o escore de Nugent é de 8<sup>5</sup>.

Os benefícios da terapia de VB são basicamente: o alívio de sintomas e sinais, a redução do risco de complicações infecciosas

pós-cirúrgicas e pós-aborto, a redução de riscos na gestação e de adquirir DST e HIV. O índice de recorrência é variável podendo ocorrer após 2 semanas para regimes de 7 dias de metronidazol entre 15 a 27%. Para metronidazol 2 g (via oral) entre 35 a 41%.; para óvulos de clindamicina em torno de 13%; para metronidazol gel em torno de 18% e para clindamicina creme na faixa de 20%<sup>6,7,8</sup>.

Um aspecto que tem sido bastante estudado é o biofilme. A presença de biofilme habilita as células bacterianas a alcançarem mais altas concentrações (até 10<sup>11</sup> bactérias/mL) e aumenta sua resistência tanto a resposta do sistema imune quanto a antimicrobianos. De fato as drogas não alcançam adequadamente as bactérias que estão dentro do biofilme em um estado quiescente, levando a uma queda da atividade antimicrobiana muito importante. Esta observação dá subsídios para explicar as altas taxas de recorrência. A persistência de um biofilme contendo *G. vaginalis* e *A. vaginae* parece ser a principal razão para a falha no tratamento da VB<sup>9</sup>.

Segundo Witkin et al<sup>1</sup> o futuro aponta para a necessidade de melhorar os critérios para definição do que é um microbioma vaginal alterado, bem como de identificar que fatores endógenos do hospedeiro influenciam o retorno a um ecossistema vaginal saudável após um insulto exógeno induzir um desequilíbrio temporário.

## Candidíase Vulvovaginal Recorrente

Aproximadamente 75% das mulheres adultas têm pelo menos 1 episódio de candidíase vulvovaginal (CVV) em suas vidas e 40 a

50% terão novos episódios<sup>10, 11</sup>. Conceituase como candidíase vulvovaginal recorrente quando acontecem 4 ou mais episódios

de infecção vaginal em 1 ano, o que ocorre em cerca de 5% das mulheres acometidas<sup>11</sup>. A CVV é classificada como complicada ou não complicada. A CVV complicada inclui casos de CVV severa, não albicans, associada a gravidez ou outras condições como diabetes não controlada e imunossupressão e CVV recorrente em mulher imunocompetente. Um alta percentagem de espécies não albicans tem sido isolada de mulheres com CVV recidivante em relação a mulheres com CVV (32 a 40% contra 11 a 20%)<sup>12</sup>.

Cultura de conteúdo vaginal deve ser realizada nestes casos para identificar a espécie de *Candida* associada, em especial para identificar espécies incomuns e mais resistentes aos agentes terapêuticos como a *C. glabrata*<sup>11</sup>. O arsenal terapêutico disponível para tratar quadros de candidíase vulvovaginal é restrito a: imidazólicos, triazólicos e poliênicos<sup>10</sup>. As duas primeiras opções são mais utilizadas para o tratamento, mas tem sido reportado desenvolvimento de resistência especialmente de *C. não albicans*, que parecem ser menos sensíveis a estas classes<sup>10</sup>. Muito embora a *C. albicans* permaneça como a espécie mais freqüentemente isolada, cepas mais resistentes a terapia vêm aumentando como *C.krusei* e *C. glabrata*<sup>13</sup>.

## Conclusão

Quadros recorrentes de vaginose bacteriana e candidíase vulvovaginal são relativamente frequentes, no entanto, são ainda pouco compreendidos. As diversas abordagens demonstram uma efetividade abaixo do adequado. O entendimento destes complexos quadros só poderá ocorrer basendo-se em pesquisa não só sobre os agentes envolvidos, mas levando-se em conta as características individuais da hospedeira.

A terapia anti-fúngica supressiva de longo tempo comumente é requerida para controlar a CVV recorrente e há recorrência em até 40 a 50% após a descontinuação da terapia supressiva<sup>12</sup>. Uma opção tem sido o uso de fluconazol 150 mg por semana por 6 meses<sup>14</sup>. No entanto, mais recentemente foi observado resistência da *C. albicans* ao fluconazol reportada em 25 casos, indicando um problema emergente. Neste estudo se observou que todas as pacientes haviam ingerido fluconazol nos últimos 6 meses<sup>15</sup>.

Dentre opções que fogem as três categorias já descritas está uso de cápsulas de ácido bórico nos casos de falha terapêutica com os azólicos<sup>16</sup>. Probióticos também têm sido sugeridos como terapia, no entanto, Zhou et al<sup>17</sup> fazendo estudo genético de população bacteriana associada a candidíase não evidenciou comunidade bacteriana alterada ou incomum na vagina de mulheres com CVV comparado a mulheres sem CVV. Assim, diferente do que ocorre na vaginose bacteriana, na CVV não haveria benefício no uso de probióticos<sup>18</sup>. Está bem estabelecido que o quadro de recorrência está associado não só a uma questão inerente à droga utilizada, mas também a resposta imune da hospedeira quer celular, humoral, de hipersensibilidade ou de resposta imune inata<sup>12</sup>.

