

Tratamento das vulvovaginites na gravidez

Treatment of vulvovaginitis in pregnancy

Guilherme Negrão de Souza¹
Teresa Cristina Souza Barroso Vieira²
Ana Aurélia Salles Campos²
Alessandra Plácido Lima Leite¹
Eduardo de Souza³

Palavras-chave

Gravidez
Candidíase vulvovaginal
Tricomoniase
Gardnerella vaginalis

Keywords

Pregnancy
Candidiasis, vulvovaginal
Trichomonas infections
Gardnerella vaginalis

Resumo

As vulvovaginites constituem causa frequente de queixa pré-natal. Entre as mais comuns, destacam-se a candidíase, a vaginose bacteriana e a tricomoníase. Permanece polêmico se o rastreamento e o tratamento dessas afecções seriam medidas eficazes contra o parto prematuro. Esta revisão teve como objetivo avaliar as principais opções terapêuticas dessas vulvovaginites durante a gestação, com base nas melhores evidências científicas disponíveis. A literatura recomenda, para tratamento durante a gravidez, o uso tópico de imidazólicos durante sete dias nos casos de candidíase. O metronidazol é boa opção para o tratamento da vaginose bacteriana (via oral ou vaginal por sete dias) e também para os casos de tricomoníase (via oral, dose única e tratamento do parceiro). Nas gestações de alto risco para o parto pré-termo, sobretudo no segundo trimestre, o uso do metronidazol merece cautela, visto poder aumentar este risco.

Abstract

The vulvovaginitis is frequent cause of complaints prenatal. Among the most common, stand out as candidiasis, bacterial vaginosis and trichomoniasis. It remains controversial whether screening and treatment of these conditions would be effective against premature birth. This review aimed to evaluate the main therapeutic options for these vulvovaginitis during pregnancy based on the best available scientific evidence. The literature recommends for treatment during pregnancy, topical imidazole for seven days in cases of candidiasis. Metronidazole is a good choice for the treatment of bacterial vaginosis (orally or vaginally for seven days) and also in case of trichomoniasis (orally, single dose and partner's treatment). In pregnancies at high risk for preterm delivery, especially in the second quarter, the use of metronidazole merits caution, since it may increase this risk.

¹Doutores em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM) – São Paulo (SP), Brasil.

²Mestre em Ciências pela UNIFESP/EPM – São Paulo (SP), Brasil.

³Professor Associado da UNIFESP/EPM – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Eduardo de Souza – Avenida Álvaro Ramos, 235 – CEP: 03058-060 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: eduardo.souza@unifesp.br

Introdução

As vulvovaginites constituem causa comum de queixa ambulatorial durante o pré-natal. Seu diagnóstico é feito a partir da queixa da gestante, como sensação de corrimento (umidade genital desagradável), prurido, ardor ou odor, confirmado pelo exame ginecológico da vulva, vagina e colo uterino. Exames complementares podem ser úteis, principalmente nos casos de clínica duvidosa, como o exame a fresco do conteúdo vaginal, bacterioscopia com coloração de *Gram*, aferição do pH e teste das aminas e a cultura do corrimento¹ (B).

Entre as vulvovaginites mais comuns durante a gestação, merecem destaque a candidíase, a tricomoníase e a vaginose bacteriana. As duas primeiras são produzidas por agente etiológico específico (cândida e tricomonas, respectivamente). A vaginose bacteriana é caracterizada pela substituição da flora vaginal normal por complexa e abundante flora de bactérias anaeróbias, destacando-se a presença de *Gardnerella vaginalis*.

O objetivo deste trabalho foi buscar na literatura evidências científicas que analisaram as alternativas de tratamento para as principais vulvovaginites durante a gestação (candidíase, tricomoníase e vaginose bacteriana).

Metodologia da revisão da literatura

Realizou-se ampla pesquisa nos bancos de dados MEDLINE e Biblioteca Cochrane, na segunda quinzena do mês de fevereiro de 2012. Na primeira fonte, empregaram-se as seguintes expressões nas buscas: “*candidiasis and pregnancy and treatment*”, “*trichomoniasis and pregnancy and treatment*”, “*vaginosis and pregnancy and treatment*”, sendo apurados 518 artigos. Na Biblioteca Cochrane, a expressão utilizada foi “*pregnancy and vulvovaginitis*”, apurando-se quatro revisões.

A seleção inicial dos artigos foi realizada com base em seus títulos e resumos e, quando efetivamente relacionados ao tema, buscou-se o texto completo. As publicações anteriores a 2005 foram excluídas. Aquelas mais recentes, e de maior relevância quanto ao nível de evidência, foram priorizadas. Para escrever a presente revisão, foram selecionados 31 artigos; o grau de recomendação e a força de evidência foram expressos conforme as regras editoriais em:

- A) Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência (metanálises ou ensaios clínicos randomizados).
- B) Estudos experimentais ou observacionais de menos consistência (outros ensaios clínicos não randomizados ou estudos observacionais ou estudos caso-controle).
- C) Relatos ou série de casos (estudos não controlados).
- D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Os medicamentos propostos para o tratamento das vulvovaginites na gravidez foram classificados em cinco categorias, de acordo com a tabela de Yankowitz e Niebyl², que é uma reformulação bastante prática daquela adotada pela *Food and Drug Administration*, desde 1980.

- A) Estudos controlados não mostraram risco.
- B) Não há evidência de risco no humano.
- C) O risco não pode ser afastado; evitar.
- D) Há evidência positiva de risco.
- X) Contraindicados na gravidez.

Discussão

As vulvovaginites têm adquirido importância em Obstetrícia devido, principalmente, à possível correlação direta com casos de trabalho de parto prematuro, rotura prematura de membranas, conceitos de baixo peso e corioamnionites, denotando estratégias preventivas e terapêuticas para evitar esse efeito. Permanece bastante polêmica, entretanto, na literatura, a associação entre essas infecções genitais e o parto prematuro; muitos dados são conflitantes, tornando muito discutível a implantação de programas de rastreamento rotineiro em gestantes consideradas de baixo ou de alto risco para a prematuridade³⁻⁷ (B, B, C, B, A).

Revisão sistemática da Biblioteca Cochrane, contudo, evidenciou que a pesquisa e o tratamento para candidíase, tricomoníase e vaginose bacteriana antes de 20 semanas de gestação reduziram a incidência de nascimentos prematuros e de recém-nascidos de baixo peso. É salientada, nessa revisão, que futuros estudos deverão estabelecer o real valor de cada tipo de infecção genital nesse tipo de parturição, bem como as vantagens de um programa de rastreamento⁸ (A).

Candidíase

A prevalência de candidíase em grávidas é elevada, mesmo quando assintomática, podendo atingir de 12,5 a 33%⁹⁻¹¹ (B).

O tratamento local com cremes ou óvulos antimicóticos durante cinco a sete dias aliviam muito os sintomas¹⁰ (B). As substâncias mais utilizadas são a nistatina e clotrimazol (risco B), butoconazol e terconazol (risco C/B), e miconazol (risco C).

O tratamento por via oral, utilizando-se fluconazol (risco X/C) ou itraconazol (risco D/C), tem sido considerado seguro durante a gestação, mesmo no primeiro trimestre, por alguns autores¹²⁻¹⁴ (B). Entretanto, há relatos isolados de teratogenicidade com o uso do fluconazol¹⁵ (C).

Há muita infecção recorrente durante a gravidez, favorecida pela carga hormonal da gestação e pelos elevados níveis de glicogênio; geralmente após o parto a incidência diminui. Como a *Candida albicans* é extremamente sensível principalmente ao

fluconazol, cetoconazol (risco C), itraconazol e nistatina, se for constatada falha no tratamento e também nas infecções crônicas e recidivantes, deve-se suspeitar da presença da *Candida glabrata*, sendo necessário exame específico para comprovação⁹ (B).

O uso de butoconazol, em dose única, em gestantes com candidíase recorrente também foi considerado muito efetivo, com término da colonização em 87,5% das grávidas¹⁶ (B).

Revisão sistemática da Biblioteca Cochrane, analisando dez estudos randomizados para avaliar o tratamento da candidíase sintomática durante a gravidez, concluiu pela maior eficácia no uso de imidazólicos tópicos durante sete dias, em comparação com a nistatina e esquemas mais curtos¹⁷ (A).

Vaginose bacteriana

A prevalência de vaginose bacteriana em gestantes assintomáticas é muito variável, de 3,5 a 35,5%^{11,18} (B). É uma entidade múltipla, composta por conjunto de diferentes comunidades bacterianas ou de perfis de maior diversidade microbiana¹⁹ (D), caracterizada por uma desordem ecológica da flora vaginal²⁰ (B), com substituição dos lactobacilos produtores de peróxido de hidrogênio por uma variedade de micoplasmas e bacilos *Gram*-negativos²¹ (B). Deve ser considerada como uma síndrome que resulta em sintomas diversos e respostas diferentes a regimes antibióticos. Associa-se a vários efeitos adversos à saúde, incluindo o parto prematuro e a aquisição de doenças sexualmente transmissíveis, tornando-se um problema de saúde pública^{20,22,23} (B, B, D, A).

Todas estas características e a falta de rotina dos obstetras, no que se refere ao rastreamento da vaginose bacteriana, demonstram a fragilidade das gestantes perante esta alteração microflora vaginal.

Na gravidez, o tratamento visa aliviar os sintomas locais, minimizar os riscos de complicações e de infecção por outras doenças sexualmente transmissíveis. Indica-se o tratamento em todas as gestantes sintomáticas para alívio da infecção local e naquelas com achados epidemiológicos positivos, no diagnóstico clínico e laboratorial²⁴ (A).

A droga mais utilizada para tratamento da vaginose bacteriana na gravidez é o metronidazol (risco X/B), um dos fármacos mais estudados e de menor custo financeiro; é a droga de escolha por atividade antimicrobiana e antiprotzoário, porém a posologia e a via de administração são controversas. A administração oral seria a melhor opção, pois trata simultaneamente o trato genital superior e inferior, porém a via vaginal tem a mesma eficácia terapêutica, evitando seus efeitos colaterais do uso oral (reação gástrica, dor abdominal e gosto metálico) e maior satisfação e adesão das pacientes. Lembramos que a eficácia semelhante do uso vaginal deve-se à maior biodisponibilidade dos preparados locais e aumento da vascularização

e absorção vaginal na gravidez²⁴ (A). O tratamento pode ser feito com metronidazol (500 mg) por via oral, 2 vezes ao dia, durante 7 dias. Outra opção seria usar o medicamento em geleia, também por sete a dez dias; ou ainda, clindamicina (risco B) na forma de creme vaginal, durante sete dias, à noite.

Outros autores também demonstraram que o tratamento da vaginose bacteriana em gestantes, realizado com metronidazol, tem eficácia semelhante quando o medicamento é ministrado por via oral ou vaginal²⁵ (A).

Com relação ao tratamento do parceiro, não apuramos estudos que defendam essa postura, durante a gravidez, como forma de obter melhora da resposta terapêutica ou diminuição de recorrências.

O tratamento da vaginose bacteriana durante a gravidez, por meio de antibióticos, mostrou-se efetivo em revisão da Biblioteca Cochrane. Entretanto, destacou-se pequena evidência de que o rastreamento e tratamento de todas as gestantes assintomáticas possa prevenir o parto prematuro, principalmente com terapêutica antes de 20 semanas de gestação²⁶ (A).

Tricomoniase

A tricomoníase é considerada doença sexualmente transmissível; a sua prevalência na gestação encontra-se em torno de 3 a 5%^{18,27,28} (B).

A estratégia terapêutica é antiga e baseia-se fundamentalmente na utilização de metronidazol (risco X/B), com sucesso de 90% dos casos; a resistência à terapia medicamentosa é rara e pode ser resolvida com altas doses ou outros imidazólicos; deve-se lembrar que parceiros não tratados e falha na terapêutica completa são as principais causas de falha no tratamento. A via de administração, tipo de fármaco, classificação de risco e posologia são semelhantes a terapia para vaginose bacteriana, inclusive na dificuldade de manuseio por recaídas frequentes, devendo-se considerar como critério de cura, a reavaliação da paciente um mês após o término do tratamento. Lembramos que a erradicação do desequilíbrio vaginal não diminuiu o risco de parto prematuro e deve-se evitar o tratamento no primeiro trimestre²⁹ (A).

Revisão sistemática da Biblioteca Cochrane concluiu que o tratamento da tricomoníase durante a gravidez pode ser feito de forma efetiva com dose única de metronidazol, via oral (2 g). Salienta, ainda, que o tratamento do parceiro poderá determinar melhores índices de cura²⁹ (A).

O tratamento da tricomoníase na gestação não tem influenciado no desfecho da gestação, não diminuindo os riscos de parto prematuro, mesmo em população considerada de elevado risco^{27,29-31} (B, A, A, B).

Há evidência consistente de que o uso de metronidazol no segundo trimestre em gestantes de alto risco para o parto prema-

turo, até proporcionou aumento nesse risco³² (A). Segundo esses autores, nessa época da gestação é preferível utilizar macrolídeos ou clindamicina.

Considerações finais

Como permanece polêmico se o rastreamento e tratamento das vulvovaginites constituem medidas eficazes na prevenção da prematuridade, parece-nos evidente que a gestante sintomática deve ser tratada em qualquer momento da gestação. O tratamento da grávida assintomática, contudo, deve ser individualizado.

No tratamento da candidíase, o uso tópico de imidazólicos durante sete dias é uma boa opção, aliviando os sintomas rapidamente. O fluconazol por via oral constitui também alternativa segura, prática e eficiente de tratamento.

A identificação do tipo específico de levedura é importante diante de frequentes recidivas e/ou resistência a esses tratamentos.

Os casos sintomáticos de vaginose bacteriana durante a gestação podem ser tratados, com a mesma eficácia, com metronidazol via oral (500 mg, cada 12 horas, durante 7 dias) ou geleia vaginal (mais indicada naquelas grávidas com intolerância gástrica ao medicamento). O tratamento do parceiro não deve ser rotineiro.

Os casos diagnosticados de tricomoníase na gravidez devem ser tratados com dose única de metronidazol (2 g por via oral). Preferentemente, o parceiro deve ser incluído na terapêutica.

Evidências de aumento na incidência de parto prematuro associado ao uso de metronidazol, no segundo trimestre das gestações de alto risco para parto pré-termo, merecem cautela no tratamento da vaginose bacteriana e tricomoníase com este fármaco. Diante dessa situação seria mais prudente utilizar macrolídeos ou clindamicina.

Leituras suplementares

- Campos AAS, Leite APL, Lisboa CVF, Andrade CC, Bezerra AF, Mattar R, et al. Estudo comparativo entre o teste do pH e do KOH *versus* escore de Nugent para diagnóstico da vaginose bacteriana em gestantes. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(5):209-14.
- Yankowitz J, Niebyl JR. Drug therapy in pregnancy. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
- Camargo RPS, Simões JA, Cecatti JG, Alves VMN, Faro S. Impact of treatment for bacterial vaginosis on prematurity among Brazilian pregnant women: a retrospective cohort study. *São Paulo Med J.* 2005;123(3):108-12.
- Guerra B, Ghi T, Quarta S, Morselli-Labate AM, Lazzarotto T, Pilo G, et al. Pregnancy outcome after early detection of bacterial vaginosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;128(1-2):40-5.
- Denney JM, Culhane JF. Bacterial vaginosis: a problematic infection from both a perinatal and neonatal perspective. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14(4):200-3.
- Yeganegi M, Watson CS, Martins A, Kim SO, Reid G, Challis JR, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 supernatant and fetal sex on lipopolysaccharide-induced cytokine and prostaglandin-regulating enzymes in human placental trophoblast cells: implications for treatment of bacterial vaginosis and prevention of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(5):532.e 1-8.
- Bitzer EM, Schneider A, Wenzlaff P, Hoyme UB, Siegmund-Schultze E. Self-testing of vaginal pH to prevent preterm delivery: a controlled trial. *Dtsch Arztebl Int.* 2001;108(6):81-6.
- Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Prasertcharoensook W, Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;16(2):CD006178.
- García Heredia M, García SD, Copolillo EF, Cora Eliseth M, Barata AD, Vay CA, et al. Prevalencia de candidiasis vaginal en embarazadas: identificación de levaduras y sensibilidad a los antifúngicos. *Rev Argent Microbiol.* 2006;38(1):9-12.
- Nikolov A, Shopova E, Müseva A, Dimitrov A. Vaginal candida infection in the third trimester of pregnancy. *Akush Ginekol (Sofia).* 2006;45(6):7-9.
- Akinbiyi AA, Watson R, Feyi-Waboso P. Prevalence of *Candida albicans* and bacterial vaginosis in asymptomatic pregnant women in South Yorkshire, United Kingdom. Outcome of a prospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;278(5):463-6.
- Bar-Oz B, Moretti ME, Bishai R, Mareels G, Van Tittelboom T, Kerspeelt J, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to itraconazole: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(3):617-20.
- Carter TC, Druschel CM, Romitti PA, Bell EM, Werler MM, Mitchell AA, et al. Antifungal drugs and the risk of selected birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(2):191.e1-7.
- Nørgaard M, Pedersen L, Gislum M, Erichsen R, Sogaard KK, Schønheyder HC, et al. Maternal use of fluconazole and risk of congenital malformations: a Danish population-based cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(1):172-6.
- Aleck KA, Bartley DL. Multiple malformation syndrome following fluconazole use in pregnancy: report of an additional patient. *Am J Med Genet.* 1997;72(3):253-6.
- Nikolov A, Shopova E, Mikhova M, Dimitrov A. Treatment in cases of recurrent vaginal candida infection during pregnancy. *Akush Ginekol (Sofia).* 2007;46(9):23-6.
- Young GL, Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2001;(4):CD000225.
- Msuya SE, Uriyo J, Stray-Pedersen B, Sam NE, Mbizvo EM. The effectiveness of a syndromic approach in managing vaginal infections among pregnant women in northern Tanzania. *East Afr J Public Health.* 2009;6(3):263-7.
- Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG.* 2011;118(5):533-49.
- Ling Z, Kong J, Liu F, Zhu H, Chen X, Wang Y, et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. *BMC Genomics.* 2010;11:488.
- Modak T, Arora P, Agnes C, Ray R, Goswami S, Ghosh P, et al. Diagnosis of bacterial vaginosis in cases of abnormal vaginal discharge: comparison of clinical and microbiological criteria. *J Infect Dev Ctries.* 2011;5(5):353-60.
- Koumans EH, Sternberg M, Bruce C, McQuillan G, Kendrick J, Sutton M, et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001-2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis.* 2007;34(11):864-9.
- Gillet E, Meys JF, Verstraelen H, Bosire C, De Sutter P, Temmerman M, et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2011;11:10.
- Brandt M, Abels C, May T, Lohmann K, Schmidts-Winkler I, Hoyme UB. Intravaginally applied metronidazole is as effective as orally applied in the treatment of bacterial vaginosis, but exhibits significantly less side effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;141(2):158-62.
- Mitchell CM, Hitti JE, Agnew KJ, Fredricks DN. Comparison of oral and vaginal metronidazole for treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: impact on fastidious bacteria. *BMC Infect Dis.* 2009;9:89.
- McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD000262.
- Mann JR, McDermott S, Zhou L, Barnes TL, Hardin J. Treatment of trichomoniasis in pregnancy and preterm birth: an observational study. *J Womens Health (Larchmt).* 2009;18(4):493-7.
- Perazzi BE, Menghi CI, Coppolillo EF, Gatta C, Eliseth MC, de Torres RA, et al. Prevalence and comparison of diagnostic methods for *Trichomonas vaginalis* infection in pregnant women in Argentina. *Korean J Parasitol.* 2010;48(1):61-5.
- Gülmezoglu AM, Azhar M. Interventions for trichomoniasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(5):CD000220.
- Okun N, Gronau KA, Hannah ME. Antibiotics for bacterial vaginosis or *Trichomonas vaginalis* in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2005;105(4):857-68.
- Stringer E, Read JS, Hoffman I, Valentine M, Aboud S, Goldenberg RL. Treatment of trichomoniasis in pregnancy in sub-Saharan Africa does not appear to be associated with low birth weight or preterm birth. *S Afr Med J.* 2010;100(1):58-64.
- Morency AM, Bujold E. The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007;29(1):35-44.