

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Faculdade de Medicina**

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E  
TOLERABILIDADE DO USO DE ÓVULOS  
VAGINAIS CONTENDO METRONIDAZOL E  
NITRATO DE MICONAZOL NO  
TRATAMENTO DE VAGINITES**

Fábio Costa Peixoto

Belo Horizonte  
2007

**FÁBIO COSTA PEIXOTO**

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E  
TOLERABILIDADE DO USO DE ÓVULOS  
VAGINAIS CONTENDO METRONIDAZOL E  
NITRATO DE MICONAZOL NO  
TRATAMENTO DE VAGINITES**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Saúde da Mulher.

Orientador: Professor Doutor Aroldo Fernando Camargos

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

2007

Aos três grandes amores de minha vida:

Andréa, minha esposa,  
e Fernanda e Júlia, minhas filhas,  
sem as quais nada teria sentido.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao professor Aroldo Fernando Camargos, pela oportunidade de convivência e pelos profundos ensinamentos médicos e principalmente de vida.

Aos amigos Paulo Henrique Boy Torres, Lavínia Estrela Borges e Rubens Lene C. Tavares, pela ajuda incondicional neste trabalho.

A todos do Laboratório de Reprodução Humana, especialmente à enfermeira Isabel e à secretária Vanessa, pelo apoio.

E, finalmente, ao Laboratório Schering do Brasil, pelo suporte científico.

“José Arcadio Buendía passou os longos meses de chuva fechado num quartinho que construía no fundo da casa, para que ninguém perturbasse as suas experiências... Quando se tornou perito no uso e manejo dos seus instrumentos, passou a ter uma noção do espaço que lhe permitiu navegar por mares incógnitos, visitar territórios desabitados e travar relações com seres esplêndidos, sem necessidade de abandonar o seu gabinete... De repente, sem anúncio prévio, a sua atividade febril se interrompeu e foi substituída por uma espécie de fascinação. Esteve vários dias como que enfeitiçado, repetindo para si mesmo em voz baixa um rosário de assombrosas conjeturas, sem dar crédito ao próprio entendimento.... Sentou-se à cabeceira da mesa, tremendo de febre, devastado pela prolongada vigília e pela pertinácia da sua imaginação e revelou a eles a sua descoberta:  
- A terra é redonda como uma laranja.”

Trecho do livro “Cem Anos de Solidão” de Gabriel García Márquez

## RESUMO

As infecções do trato genital inferior feminino são um dos principais motivos da consulta ginecológica e, ao longo da vida, 75% das mulheres terão pelo menos um episódio dessa afecção. Uma projeção no Brasil constatou que os custos com as vaginites chegam aos 80 milhões de dólares ao ano. O conjunto formado por vaginose bacteriana, candidíase e tricomoníase é responsável por mais de 90% das infecções vaginais. Sabe-se que o nitrato de miconazol utilizado por via vaginal apresenta excelentes resultados no tratamento de vaginites fúngicas, assim como o metronidazol de uso vaginal proporciona boa resposta no tratamento da vaginose bacteriana. O objetivo principal deste trabalho foi avaliar a eficácia e tolerabilidade da aplicação diária de óvulo vaginal contendo 750 mg de metronidazol e 200 mg de nitrato de miconazol durante sete dias, utilizados para tratamento de vaginites causadas por *Candida sp.*, *Trichomonas vaginalis* e vaginose bacteriana. Trata-se de um estudo aberto, não comparativo, prospectivo, multicêntrico, de fase III, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e Comitê Nacional de Ética em Pesquisa- CONEP, do qual participaram 92 mulheres com vaginite. Cada paciente usou um óvulo vaginal por sete dias. Foram realizadas avaliações ginecológicas e microbiológicas antes e após o uso do óvulo. Utilizou-se o teste de McNemar para as comparações das variáveis qualitativas. Para as comparações das variáveis quantitativas, utilizou-se o teste de Wilcoxon. Ocorreram reduções nos sintomas e sinais de vaginite, com melhora clínica de 87,7%. A taxa de resolução comprovada por bacterioscopia e cultura para *Candida albicans* foi de 81,8 e 73,9%, respectivamente. A taxa de resolução da vaginose bacteriana foi de 80% e a cultura para *Gardnerella vaginalis* negativou-se em 63,6% dos casos. A medicação foi bem tolerada. O uso da combinação de metronidazol 750 mg e nitrato de miconazol 200 mg em uma aplicação diária, por sete dias consecutivos, mostrou-se eficaz para o tratamento das causas mais comuns de vaginite e foi bem tolerado pelas usuárias.

Palavras-chave: Vaginite. Vaginose bacteriana. Candidíase vulvovaginal. Tricomoníase. Metronidazol. Miconazol.

## ABSTRACT

Infections of the lower female genital tract are one of the principal reasons for women to seek gynecological care. Throughout their lifetime, 75% of women will have at least one episode of this affliction. A projection for Brazil estimates that the costs resulting from vaginitis are close to 80 million dollars annually. Bacterial vaginosis, candidiasis and trichomonas are together responsible for more than 90% of all vaginal infections. Vaginal applications of miconazole nitrate are known to give excellent results in the treatment of fungal vaginitis, and vaginally applied metronidazole is effective in the treatment of bacterial vaginosis. The principal objective of this study was to evaluate the efficacy and tolerability of a vaginal pessary containing 750 mg of metronidazole and 200 mg of miconazole nitrate used daily for seven days in the treatment of vaginitis caused by *Candida sp.*, *Trichomonas vaginalis* and bacterial vaginosis. An open, non-comparative, prospective, multicenter, phase III trial was carried out in five research centers in Brazil. The protocol of the study was approved by the internal review board of each center and by the National Ethics Committee of the Brazilian Ministry of Health (CONEP). Ninety-two women with vaginitis participated in this study and inserted one vaginal pessary daily for seven days. Gynecological and microbiological evaluations were carried out prior to and following treatment. McNemar's test was used for comparison of qualitative variables. Wilcoxon's test was used for the comparison of quantitative variables. Reductions occurred in symptoms and signs of vaginitis. Clinical cure rate was 87.7%, while the cure rates according to microscopy and *Candida albicans* culture were 81.8% and 73.9%, respectively. The cure rate for bacterial vaginosis was 80% and culture of *Gardnerella vaginalis* turned negative in 63.6% of cases following treatment. The medication was well-tolerated. Use of the combination of 750 mg of metronidazole and 200 mg of miconazole in one single daily application was found to be effective in the treatment of the most common causes of vaginitis and was well-tolerated.

**Keywords:** Vaginitis. Bacterial vaginosis. Vulvovaginal candidiasis. Trichomonal vaginitis. Metronidazole. Miconazole.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC	<i>The Center for Disease Control and Prevention</i>
CONEP	Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
DIU	Dispositivos intra-uterinos
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Desvio-padrão
FDA	<i>Foods and Drugs Administration</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HSV	Vírus herpes simples
PCR	Reação em cadeia de polimerase
RNA	Ácido ribonucléico
SF 0,9%	Solução fisiológica 0,9%



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### **Figura**

Figura 1 - Fluxograma de exclusão de pacientes no estudo.....	50
---	----

### **Gráficos**

Gráfico 1 – Frequência de diagnóstico clínico.....	51
--	----

Gráfico 2 – Eventos adversos apresentados pelas pacientes e sua relação com o uso do medicamento.....	58
---	----

Gráfico 3 – Intensidade dos eventos adversos apresentados pelas participantes do estudo e sua relação com o uso do medicamento.....	58
---	----

Gráfico 4 – Relação causal dos eventos adversos apresentados pelas participantes do estudo.....	59
---	----

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

### Quadros

Quadro 1 - Classificação da candidíase vulvovaginal.....	18
Quadro 2 - Critérios de Amsel para o diagnóstico de vaginose bacteriana.....	25
Quadro 3 - Critérios de Nugent para o diagnóstico de vaginose bacteriana.....	25
Quadro 4 - Tratamentos recomendados pelo CDC ( <i>Center for Disease Control and Prevention</i> ) para candidíase vulvovaginal não complicada.....	29
Quadro 5 - Tratamentos recomendados pelo CDC ( <i>Center for Disease Control and Prevention</i> ) para vaginose bacteriana.....	35
Quadro 6 – Classificação de risco dos medicamentos na gestação.....	40

### Tabelas

Tabela 1 - Evolução dos sintomas de vaginite antes (basal) e no 9º-10º e no 22º dia após o tratamento.....	52
Tabela 2 - Evolução das alterações físicas genitais indicativas de vulvovaginite antes (basal), no 9º-10º e no 22º dia após o tratamento.....	53
Tabela 3 - Evolução das características físicas do corrimento genital antes (basal), no 9º-10º e no 22º dia após o tratamento.....	54
Tabela 4 - Evolução das avaliações do pH, teste do cheiro e duração do corrimento genital antes (basal), no 9º-10º e no 22º dia após o tratamento....	55
Tabela 5 - Evolução das avaliações do esfregaço cérvico-vaginal antes (basal), no 9º-10º e no 22º dia após o tratamento.....	56
Tabela 6 - Evolução das avaliações microbiológicas do conteúdo vaginal antes (basal), no 9º-10º e no 22º dia após o tratamento.....	57

## SUMÁRIO

1 REVISÃO DA LITERATURA.....	12
1.1 Introdução.....	12
1.2 Etiologia.....	16
1.2.1 Candidíase.....	16
1.2.2 Vaginose bacteriana.....	18
1.2.3 Tricomaníase.....	20
1.3 Diagnóstico.....	20
1.3.1 Candidíase.....	22
1.3.2 Vaginose bacteriana.....	23
1.3.3 Tricomoníase.....	27
1.4 Tratamento.....	28
1.4.1 Candidíase.....	28
1.4.2 Vaginose bacteriana.....	34
1.4.3 Tricomoníase.....	39
1.5 Tratamento associado.....	41
2 OBJETIVOS.....	45
3 METODOLOGIA.....	46
3.1 Pacientes.....	46
3.2 Métodos.....	47
3.3 Análise estatística.....	49
4 RESULTADOS.....	50
5 DISCUSSÃO.....	60
6 CONCLUSÃO.....	63
REFERÊNCIAS.....	64
ANEXO E APÊNDICE.....	74

# 1 REVISÃO DA LITERATURA

## 1.1 Introdução

Vaginite é um termo geral e inespecífico que se refere à inflamação da vagina e pode ser definida como um espectro de condições que causam variados sintomas vulvovaginais. Como a superfície epitelial vaginal é variavelmente úmida, as manifestações clínicas das afecções vaginais são diversas<sup>1</sup>. A vaginite é descrita como uma condição não debilitante, autolimitada e que pode ser efetivamente tratada com antibióticos<sup>2</sup>.

Sintomas vaginais são muito comuns na população geral e são uma das razões mais frequentes das consultas ginecológicas<sup>3</sup>. Ao longo da vida, quase 75% das mulheres apresentarão pelo menos um episódio de infecção do trato genital inferior<sup>4,5</sup> e 40 a 50% duas ou mais ocorrências<sup>6</sup>. Mesmo tomando por base números subestimados de vaginite, os custos com cuidados a essas pacientes chegam a 80 milhões de dólares por ano no Brasil<sup>7</sup>. A vaginite pode ter conseqüências importantes em termos de desconforto e dor, absenteísmo na escola ou trabalho, reflexos sociais e emocionais negativos e ainda problemas sexuais e reprodutivos<sup>8</sup>. Está associada a doenças sexualmente transmissíveis e a outras infecções do trato genital, incluindo o vírus da imunodeficiência humana<sup>9</sup>, bem como prognósticos reprodutivos adversos em mulheres grávidas ou com desejo de engravidar<sup>10</sup>.

A avaliação inicial dos sintomas vaginais requer a compreensão do corrimento vaginal fisiológico. Secreções de glândulas sebáceas e sudoríparas da vulva e glândulas de Bartholin e Skene, assim como transudato das paredes vaginais (90-95% de água associada

a eletrólitos, proteínas, glicoproteínas, ácidos graxos orgânicos e carboidratos), células epiteliais descamadas, muco cervical e secreções da cavidade endometrial e das tubas uterinas constituem o resíduo fisiológico da vagina<sup>11</sup>.

O conteúdo vaginal sofre modificações fisiológicas dependendo da idade (pré-puberal, reprodutiva e pós-menopausa), de fatores hormonais (contracepção hormonal, alterações cíclicas hormonais e gravidez), fatores psicológicos (excitação sexual, estado emocional) e ainda de fatores locais (menstruação, pós-parto, tumores, sêmen e hábitos pessoais e de higiene)<sup>12</sup>.

A vagina tem elementos estruturais que mantêm seu próprio ecossistema, o qual é dinâmico. A composição e a densidade populacional dos microorganismos podem variar de mulher para mulher e numa mesma mulher, em diferentes condições fisiológicas (como pré-puberdade, menarca, fase do ciclo menstrual, gravidez, menopausa). Na criança, a flora vaginal provém das regiões anal e perianal e menos freqüentemente da urinária, predominando espécies microbianas como anaeróbios, enterobactérias e difteróides<sup>12-16</sup>.

Com a chegada da menarca e aumento do aporte de estrogênio ao tecido vaginal, ocorre elevação da produção de glicogênio pelas células epiteliais, com conseqüente colonização da vagina pelos lactobacilos. Na pós-menopausa, o ambiente vaginal é muito semelhante ao do período pré-pubere, incluindo microorganismos da flora fecal e pele. Todas essas alterações ocorrem devido a variações hormonais. O estrogênio promove maturação e diferenciação do epitélio escamoso, ou seja, das células basais e parabasais em células intermediárias, que contêm glicogênio, e células superficiais. O progesterona aumenta o número de células basais e parabasais, enquanto diminui as células intermediárias, afetando a disponibilidade de glicogênio e modificando o pH e também o ecossistema vaginal<sup>12-16</sup>.

Outros fatores que alteram a flora vaginal normal são o uso de contraceptivos orais e de barreira, uso de dispositivos intra-uterinos (DIU), frequência sexual, número de parceiros sexuais, uso de absorventes vaginais internos, espermicidas, doenças metabólicas e utilização de antibióticos de largo espectro que modificam a flora vaginal, bem como hábitos e práticas de higiene como ducha vaginal<sup>12-16</sup>.

Define-se a flora normal vaginal como um grupo variado de microorganismos que colonizam a vagina sem ocasionar doença. A flora bacteriana vaginal pode incluir patógenos oportunistas que não ocasionam doença nos tecidos saudáveis do hospedeiro. Os *Lactobacillus sp* somam 90% das bactérias presentes na flora vaginal de uma mulher sadia em idade reprodutiva, sem vaginite ou cervicite. Outros microorganismos diferentes dos lactobacilos correspondem a menos de 10% do total de bactérias vaginais. Entre eles, incluem-se: *Stafilococcus epidermidis*, *Streptococcus sp*, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* e bactérias anaeróbias<sup>17</sup>.

Entretanto, evidências atuais indicam que apenas uma pequena fração da microflora vaginal pode ser demonstrada por meio dos métodos disponíveis de cultivo *in vitro*. Isto leva a erro qualquer conclusão sobre a constituição da flora vaginal. São necessários mais estudos sobre a flora normal, com novas tecnologias para melhorar a detecção dos microorganismos, para expandirem-se os conhecimentos sobre a complexa microbiologia vaginal. Além disso, o estudo da flora vaginal depende da população selecionada (gestantes, pós-menopausa, indígenas, etc.)<sup>18,19</sup>.

Os lactobacilos são bacilos gram positivos que produzem vários metabólitos com propriedades microbicidas, incluindo o ácido láctico, bacteriocinas e o peróxido de hidrogênio. Os lactobacilos ou bacilos de Döderlein utilizam o glicogênio ou produtos de sua hidrólise, produzem ácido láctico, levam à diminuição do pH vaginal e tornam a vagina inóspita para algumas espécies bacterianas<sup>3,20</sup>.

O pH normal da vagina situa-se entre 3,5 e 4,5 em mulheres na menacme, não grávidas e em não lactantes. Aquelas na pós-menopausa e outras condições de hipoestrogenismo e meninas pré-púberes têm o pH vaginal elevado (4,7 ou mais). Alguns fatores podem elevá-lo, como muco cervical, sêmen, sangue menstrual, alterações hormonais diversas - como gravidez e menopausa - doenças sexualmente transmissíveis e crescimento excessivo de outros microorganismos da flora vaginal como resultado do uso de duchas internas e antibióticos<sup>20,21</sup>.

Sintomas vaginais estão entre as causas mais comuns de consulta médica<sup>3,4</sup>. Em aproximadamente 30% das mulheres com sintomas vaginais não se consegue detectar qualquer patógeno<sup>22,23</sup>. Uma possível explicação para esse fato é a interpretação de processos fisiológicos como evidência da doença. Levanta-se, então, a questão sobre como as pacientes e os médicos decidem o que é normal e o que é doença<sup>23</sup>.

Existe ampla variação do que é normal e alguns sintomas relacionados à vaginite são encontrados em mulheres sadias. Por outro lado, a maioria daquelas com corrimento vaginal fisiológico não tem outros sintomas associados e apresenta resíduo vaginal com pouco ou nenhum odor fétido - embora, para algumas, esse odor possa ser considerado desagradável. Cada uma tem seu próprio senso de normalidade e sabe o que lhe é aceitável ou excessivo<sup>23</sup>. Além disso, os sintomas de vaginite são inespecíficos - nem sempre o autodiagnóstico nem o diagnóstico do médico são compatíveis com a confirmação laboratorial. Mesmo na ausência de qualquer patógeno, aproximadamente um terço das mulheres apresenta sintomas irritativos que sugerem vulvovaginite<sup>22,23</sup>.

Em contraste, o corrimento patogênico pode aderir às paredes vaginais e é freqüentemente acompanhado de sintomas como irritação e prurido vulvar e/ou vaginal, odor fétido e sintomas urinários<sup>24</sup>. Embora a inervação cutânea da vagina tenha limitada capacidade de transmissão de dor, a inflamação vaginal é freqüentemente sintomática. O

conteúdo vaginal drena-se para a vulva, que é bastante sensível, levando a sensações de queimação, irritação, ardor e prurido<sup>1</sup>.

## 1.2 Etiologia

As causas de corrimento vaginal anormal incluem as infecciosas, como fúngicas, vaginose bacteriana e tricomoníase, cervicites e doenças sexualmente transmissíveis - como gonorréia e clamídia - e ainda infecções de etiologia viral<sup>3</sup>. O conjunto formado por vaginose bacteriana, candidíase e tricomoníase é responsável por mais de 90% das infecções e infestações vaginais. Outras causas de corrimento vaginal são de etiologia não infecciosa, como alérgica, química, atrófica, citolítica e traumática, como a presença de corpos estranhos<sup>23,25</sup>. Essa doença tem ampla lista de diagnóstico diferencial e o tratamento correto depende de diagnóstico acurado<sup>3</sup>.

Grande parte das vaginites não é passível de diagnóstico etiológico. Considerando apenas as causas mais frequentes de vulvovaginite, 22-50% são devidas à vaginose bacteriana, 17-39% à candidíase vulvovaginal e, como terceira causa, a tricomoníase (4-35%); e 7-72% das mulheres com vaginite permanecem sem diagnóstico<sup>25</sup>.

### 1.2.1 Candidíase

A candidíase vulvovaginal acometerá pelo menos 75% das mulheres em algum período de sua vida, 50% delas apresentarão mais de um episódio e 5% terão candidíase recorrente ou reinfecções frequentes<sup>26</sup>. A incidência estimada é de 25% da população geral,



ocupando o segundo lugar entre as infecções cérvico-vaginais, precedida apenas pela vaginose bacteriana<sup>27</sup>. Alguns autores consideram a candidíase a causa mais comum de vaginite aguda em países tropicais<sup>28</sup>. A estimativa de prevalência é baseada principalmente em diagnósticos realizados pelos médicos com base na história clínica e exame físico e rotineiramente não há a utilização da microscopia ou cultura<sup>2</sup>. A candidíase é causada pela *Candida*. Esse gênero inclui aproximadamente 200 espécies, das quais em torno de 20 estão associadas a infecções em seres humanos, sendo a *C. albicans* a principal espécie patogênica, responsável por 90% das infecções. Outras espécies incluindo *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* e *Candida krusei* são responsáveis pelo restante<sup>29</sup>.

O desequilíbrio entre o fungo e seu hospedeiro poderá levar ao aparecimento da candidíase vulvovaginal, conseqüente de uma falha em um ou mais mecanismos envolvidos na defesa da vagina. Estes mecanismos são representados pela mucosa vaginal e ação estrogênica, muco cervical, flora vaginal equilibrada, pH vaginal, resposta imune humoral (imunoglobulinas A, G e M) e celular inespecífica e específica<sup>30</sup>. Certos fatores propiciam essa infecção, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), diabetes *mellitus* e uso recente de antibióticos de largo espectro, mas desconhecem-se os marcadores de risco da maioria dos episódios de candidíase aguda<sup>31</sup>. Embora a candidíase vulvovaginal esteja associada a fatores sexuais, como sexo oral receptivo e sexo anal, não é considerada doença sexualmente transmissível<sup>32</sup>. Outros fatores devem estar implicados no aparecimento dos sintomas, porque elevado número de mulheres colonizadas (10-20%) não apresenta sintomas. A candidíase parece ser resultado da associação entre o elevado número de microorganismos e a resposta inflamatória a esses microorganismos<sup>33</sup>.

A candidíase é classificada em complicada ou não, baseado na apresentação clínica, frequência dos episódios, microbiologia, fatores do hospedeiro e resposta ao

tratamento<sup>3,34</sup>. A maioria das mulheres saudáveis com candidíase não complicada não apresenta fatores precipitantes identificáveis. Aproximadamente 10-20% das pacientes apresentarão candidíase complicada, levando a considerações especiais diagnósticas e terapêuticas. Essa classificação tem implicação no tratamento porque a candidíase complicada apresenta menos resposta ao uso do medicamento<sup>35</sup>.

### QUADRO 1

#### Classificação da candidíase vulvovaginal<sup>34</sup>

<b>Não complicada</b>
Episódios esporádicos ou infreqüentes
Sinais e sintomas leves a moderados
Suspeita de infecção pela <i>Candida albicans</i>
Mulheres não grávidas sem doenças concomitantes
<b>Complicada</b>
Episódios recorrentes (quatro ou mais/ano)
Sinais e sintomas graves
Infecção suspeita ou provada por <i>Candida não-albicans</i>
Mulheres com diabetes, doenças concomitantes debilitantes, imunossupressão, outras condições vulvovaginais
Gravidez

#### 1.2.2 Vaginose bacteriana

A vaginose bacteriana é a causa mais comum de corrimento vaginal em mulheres em idade reprodutiva<sup>36</sup>, mas sua prevalência é subestimada, pois 50% delas são

assintomáticas<sup>25</sup>. Dados americanos mostram prevalência de 27,4% na população geral<sup>37</sup>. A vaginose bacteriana está associada à história de múltiplos parceiros sexuais, novo parceiro sexual, ducha vaginal e diminuição de lactobacilos vaginais. Não há relação consistente entre fatores de risco como tabagismo e baixa condição socioeconômica. Mulheres com vaginose bacteriana apresentam risco mais alto de infecção do trato urinário<sup>38-41</sup>. Apesar de vários estudos mostrarem que a ducha vaginal está relacionada à vaginose bacteriana, ainda não se sabe se ela é causa ou se a mulher a realiza para tentar melhorar os sintomas<sup>3,42</sup>.

Não está claro se a vaginose bacteriana é resultado de aquisição de algum patógeno transmitido sexualmente. Sabe-se que mulheres que nunca tiveram relação sexual também são afetadas<sup>43</sup>, embora o contato sexual íntimo sem penetração favoreça a infecção vaginal pela *G. vaginalis*<sup>44</sup>. O tratamento dos parceiros sexuais não mostrou benefícios na prevenção de recorrências<sup>34</sup>.

Essa doença não tem um único microorganismo causador, embora a *Gardnerella vaginalis* esteja presente em mais de 95% dos casos. A vaginose bacteriana é uma infecção polimicrobiana caracterizada pela diminuição de lactobacilos produtores de peróxido de hidrogênio e pelo crescimento de organismos anaeróbicos obrigatórios ou facultativos. Organismos que são achados com mais frequência e em maior quantidade incluem *G. vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Bacterioides species*, *Pesptostreptococcus species*, *Fusobacterium species*, *Mobiluncus species*, *Prevotella species*, *Atopobium vagiae* e outros anaeróbios<sup>36,45</sup>. Como esses microorganismos fazem parte da flora normal, sua detecção, especialmente *G. vaginalis*, não significa que a paciente tenha vaginose bacteriana. Todas essas espécies são detectadas por cultura e identificadas por métodos tradicionais de morfologia e bioquímica, exceto o *Atopobium vaginae*, que é identificado por técnicas de biologia molecular. Sua associação com a

vaginose bacteriana foi descrita primeiramente há dois anos, sendo uma bactéria altamente resistente ao metronidazol, o que pode explicar alguns casos de falhas no tratamento e recorrência<sup>46,47</sup>.

### 1.2.3 Tricomoníase

O *Trichomonas vaginalis* é um protozoário unicelular móvel, com quatro flagelos de tamanho pouco maior que um leucócito, que infecta o epitélio escamoso do trato genital e urinário inferior, causando a tricomoníase. A vagina é a principal área de acometimento, mas o microorganismo pode infectar também os ductos parauretrais, a uretra e as glândulas de Skene. É a doença sexualmente transmissível não viral mais comum<sup>48,49</sup>.

É considerada sexualmente transmissível, com distribuição cosmopolita, tendo sido identificada em todas as raças e grupos socioeconômicos. Sua incidência anual mundial estimada é de 170 milhões de casos e as taxas de casos assintomáticos chegam a 50%<sup>48,49</sup>. Essa incidência depende da população e vem caindo nos últimos anos, sendo responsável por 4-35% das causas de vaginite<sup>25</sup>. Dados americanos mostram prevalência de 3% na população geral<sup>27</sup>. A maioria dos estudos de incidência é baseada em microscopia ou cultura. Recente utilização da reação em cadeia de polimerase (PCR) tem mostrado casos subdiagnosticados pelas técnicas tradicionais<sup>48</sup>.

### 1.3 Diagnóstico

A avaliação da mulher com vaginite deve focar questionamentos sobre sintomas vaginais como corrimento, odor fétido, prurido, irritação, queimação, edema, dispareunia e disúria. Questões sobre localização dos sintomas (vulva, vagina e ânus), duração, relação com ciclo menstrual, resposta a tratamentos anteriores e história sexual podem esclarecer a provável etiologia<sup>25</sup>.

O exame físico deve começar com a avaliação da vulva. Durante o exame especular, devem ser colhidas amostras vaginais para a realização de exames básicos, como pH, teste da amina ou teste do cheiro e microscopia com solução salina e com solução de hidróxido de potássio a 10%<sup>3</sup>.

Com a ajuda de testes laboratoriais, a vaginite é diagnosticada corretamente na maioria das mulheres<sup>22</sup>. A causa dos sintomas vaginais pode ser melhor determinada pelo pH e exame microscópico de amostras vaginais a fresco, do que a não realização de teste adicional. O pH elevado (>4,5) é comum na vaginose e tricomoníase, mas não é muito específico, devido à presença de substâncias como sangue, muco ou sêmem. O corrimento pode ser avaliado com diluição de uma amostra do corrimento vaginal com uma ou duas gotas de soro fisiológico (SF 0,9%) e outra amostra diluída com solução de hidróxido de potássio a 10% (KOH 10%). Um odor de amina detectado imediatamente após a colocação do KOH a 10% sugere vaginose bacteriana<sup>3,22</sup>.

O exame a fresco do corrimento vaginal diluído em solução salina poderá mostrar ao microscópio *T. vaginalis* móveis ou células indicadoras (células epiteliais com bordas obscuras por pequenas bactérias), características de vaginose bacteriana. A presença de numerosos leucócitos sem evidências de tricomonas ou fungos usualmente é sugestiva de cervicite. Esporos ou hifas de espécies de *Candida* são mais facilmente identificados

com utilização do KOH a 10%. Entretanto, a ausência de tricomonas ou fungos no exame a fresco não exclui essas infecções, pois sua detecção às vezes só é possível quando se realiza reação em cadeia de polimerase (PCR) ou cultura. A cultura do tricomonas é mais sensível que a microscopia<sup>34</sup>.

Sintomas de inflamação vulvar na ausência de patógenos vaginais e pequena quantidade de corrimento vaginal sugerem a possibilidade de vulvovaginite mecânica, química, alérgica ou outras causas não infecciosas<sup>34</sup>.

### 1.3.1 Candidíase

A candidíase vulvovaginal apresenta manifestações clínicas que variam desde colonização assintomática até sintomas genitais importantes, tais como prurido, queimação, irritação, dispareunia, disúria inicial e corrimento vaginal coagulado brancacento. Nenhum desses sintomas é específico de vulvovaginite. O diagnóstico não deve ser baseado apenas na história e no exame físico<sup>25</sup>. O diagnóstico de candidíase está estabelecido quando pacientes apresentam sinais e sintomas sugestivos dessa infecção, associado a testes laboratoriais confirmatórios, tais como microscopia com visualização de esporos ou hifas no exame de esfregaço de conteúdo vaginal (a fresco com solução salina ou com KOH 10%; ou corado pelo Gram) ou, ainda, à cultura positiva para *Candida* sp de amostra vaginal<sup>34</sup>.

O pH vaginal é normal na candidíase (<4,5). O uso do KOH a 10% melhora a visualização dos fungos porque leva à disruptura de material celular, facilitando a visualização do fungo. A microscopia com exame a fresco deve ser realizada em todas as pacientes com sinais e sintomas de candidíase e, quando estas apresentarem exame

positivo, devem ser tratadas. Apenas *C. albicans* e *C. tropicalis* exibem hifas e esporos. As outras espécies revelam apenas esporos<sup>1,34</sup>.

Para as pacientes sintomáticas com microscopia negativa, deve ser considerada a realização da cultura. Se não for possível, deve ser instituído o tratamento empírico. A identificação da *Candida* em cultura em pacientes assintomáticas e com exame clínico normal não requer tratamento, porque aproximadamente 10-20% das mulheres apresentam *Cândida sp* como parte da flora vaginal<sup>3,4</sup>. A relação entre colonização da vagina e sintomas de vaginite não é conhecida. A simples presença da *Candida* não é diagnóstico patognomônico de candidíase<sup>50</sup>.

### 1.3.2 Vaginose bacteriana

Pacientes com vaginose bacteriana sintomática queixam-se de corrimento vaginal anormal e com odor fétido, principalmente após contato com substâncias alcalinas, como o sêmen durante uma relação sexual. Entre as que relatam sintomas, odor fétido vaginal é o mais sugestivo, mas não é confiável o suficiente para ser o único critério diagnóstico<sup>17</sup>. Sintomas vaginais como dor, irritação, prurido, queimação e dispareunia geralmente estão ausentes, indicando um processo não inflamatório, por isso o termo vaginose, e não vaginite. Além disso, observa-se diminuição de leucócitos polimorfonucleares na secreção vaginal de mulheres com vaginose bacteriana (relação de leucócitos polimorfonucleares/células epiteliais menor que um)<sup>48</sup>.

Nenhum sintoma ou sinal isolado tem poder preditivo suficiente para realizar o diagnóstico com acurácia. O diagnóstico clínico de vaginose bacteriana requer a presença de três dos quatro critérios de Amsel: corrimento homogêneo anormal; pH vaginal acima

de 4,5; teste da amina positiva (liberação de aminas bacterianas levando a odor fétido após contato com substâncias alcalinas como o KOH a 10%); e mais que 20% das células epiteliais apresentando-se como indicadoras (células epiteliais descamadas recobertas por *coccobacilos*, dando ao citoplasma aparência “suja”, obscurecendo as margens epiteliais e levando ao borramento das bordas)<sup>51</sup>. Este é o critério mais utilizado na prática clínica, apesar da maioria dos consultórios não ter disponível microscópio nem papel para medida de pH, não utilizando nenhum critério para diagnóstico<sup>3</sup>.

A literatura também descreve o uso dos critérios de Nugent<sup>52</sup> para diagnóstico de vaginose bacteriana, atribuindo pontuação a diferentes morfotipos bacterianos vistos na coloração pelo gram de secreção vaginal. Por esse método, determina-se a concentração relativa de lactobacilos (bastonetes gram positivos longos), bastonetes gram negativos ou gram variáveis (*G. vaginalis*, *Prevotella*, *Porphyromonas* e *peptostreptococcus*) e bastonetes curvos gram variáveis (*Mobiluncus*). É um critério muito utilizado para pesquisa e confirmação diagnóstica, mas o resultado não fica disponível imediatamente<sup>3</sup>.

Por esses motivos, a maioria das mulheres com corrimento suspeito de vaginose bacteriana é tratada empiricamente sem confirmação diagnóstica. Apesar dos critérios de Amsel serem os mais utilizados para diagnóstico clínico da vaginose bacteriana, o critério de Nugent é o padrão ouro, devido à sua boa reprodutibilidade e melhor especificidade<sup>53-56</sup>.

O pH acima de 4,5 é considerado o mais sensível e menos específico critério diagnóstico isolado. Essa baixa especificidade pode ser explicada pelo fato do pH estar aumentado na pós-menopausa ou alterado por muco cervical, sangue ou sêmen. Por outro lado, o critério mais específico é o teste da amina (teste de Whiff)<sup>54</sup>. Gutman *et al.*<sup>57</sup> compararam os critérios de Amsel e concluíram que se o pH for maior que 4,5 e se algum outro critério for positivo, o diagnóstico de vaginose bacteriana pode ser taxado.



## QUADRO 2

Critérios de Amsel para o diagnóstico de vaginose bacteriana\*

---

Corrimento homogêneo anormal  
 pH vaginal > 4,5  
 Teste da amina positivo (teste de Whiff)  
 Presença de células indicadoras na microscopia

---

\*Presença de três dos quatro indica o diagnóstico de vaginose bacteriana<sup>51</sup>.

## QUADRO 3

Critérios de Nugent para o diagnóstico de vaginose bacteriana\*

---

Sistema de pontuação (zero a sete) baseado na identificação de três morfotipos bacterianos:

A- *Lactobacillus acidophilus* (bastonetes gram positivos longos)

B- *G. vaginalis* e espécies bacterioides (bastonetes pequenos gram variáveis ou gram negativos)

C- *Mobiluncus species* (bastonetes curvos gram variáveis)

---

A pontuação total é a soma da quantidade destes três morfotipos bacterianos

Zero= nenhum morfotipo/campo

1=menos de um morfotipo/campo

2= um a quatro morfotipos /campo

3=5-30 morfotipos/campo

4=mais de 30 morfotipos/campo

---

\*após a soma de A+B+C: zero-3 (flora normal); 4-6 (indeterminado); >7 (vaginose bacteriana)<sup>52</sup>.

---

De acordo com Soper<sup>58</sup>, um pH normal (<4,5) pode afastar o diagnóstico de vaginose bacteriana. Se o pH for maior ou igual a 4,5, deve-se suspeitar de vaginose bacteriana, tricomoníase ou cervicite mucopurulenta. Se há mais de um leucócito

polimorfonuclear por célula epitelial na avaliação microscópica do fluido vaginal, devem ser considerados os diagnósticos de cervicite mucopurulenta ou tricomoníase. Como a cervicite mucopurulenta está associada à infecção por *Clamídia* ou *gonococo*, deve-se proceder à pesquisa dessas infecções<sup>58</sup>.

A cultura para *G. vaginalis* não é recomendada como ferramenta diagnóstica, pois tem baixa especificidade. O exame de Papanicolaou não tem utilidade clínica no diagnóstico, porque não é sensível o suficiente. Existem testes rápidos, como sondas de ácido desoxirribonucléico (DNA) para detecção de altas concentrações de *G. vaginalis*, kits para detecção de metabólitos e atividade enzimática da *G. vaginalis*, que podem ter utilidade clínica no diagnóstico de vaginose bacteriana<sup>34</sup>.

A vaginose bacteriana está associada a várias infecções do trato reprodutivo feminino, incluindo doença inflamatória pélvica, endometrite, infecções ginecológicas pós-procedimentos cirúrgicos tais como biópsia endometrial, histeroscopia, histerossalpingografia, inserção de DIU, cesariana e curetagem uterina e aquisição de HIV e herpes genital (HSV)<sup>59,60</sup>. Devido ao risco aumentado de complicações associadas à vaginose bacteriana, sugere-se o rastreamento e o tratamento de rotina de pacientes que serão submetidas a aborto cirúrgico eletivo e histerectomia, além da realização de profilaxia pré-operatória<sup>34</sup>. Entretanto, mais informações são necessárias para o tratamento de pacientes assintomáticas antes de outros procedimentos cirúrgicos<sup>34</sup>.

Em grávidas, a vaginose bacteriana está associada a complicações como parto pré-termo, rotura prematura de membranas amnióticas, trabalho de parto pré-termo, infecções intra-amnióticas e endometrite pós-parto<sup>34,61,62</sup>.

### 1.3.3 Tricomoníase

Mulheres sintomáticas com tricomoníase podem apresentar corrimento vaginal abundante, amarelo-esverdeado, com odor desagradável, associado a prurido vaginal, queimação ou sangramento pós-coito. Algumas apresentam disúria e dor pélvica e/ou abdominal, enquanto outras podem ter poucos ou nenhum sintoma<sup>48</sup>. Na gravidez, a tricomoníase está associada a parto pré-termo, rotura prematura de membranas e baixo peso ao nascer<sup>63</sup>, mas ainda não está claro se o tratamento da infecção pelo *T. vaginalis* durante a gravidez tem algum efeito nos resultados perinatais<sup>64</sup>. A tricomoníase também está associada ao aumento de 1,52 vez na transmissão do HIV<sup>65.66</sup>, 1,5 vezes no desenvolvimento de doença inflamatória pélvica<sup>67</sup> e 3,4 vezes em aquisição de infecção pós-operatória<sup>68</sup>.

Os sinais e sintomas no diagnóstico da tricomoníase não são confiáveis e têm baixa sensibilidade e especificidade<sup>48</sup>. O diagnóstico da tricomoníase usualmente é feito com microscopia da secreção vaginal a fresco. Pode-se observar na microscopia a presença do protozoário geralmente móvel, que possui tamanho um pouco maior que o leucócito. Os neutrófilos são abundantes (relação leucócito polimorfonuclear/célula epitelial maior que um)<sup>3</sup>. Contudo, a microscopia com esfregaço a fresco tem baixa sensibilidade (50-60%) e boa especificidade (90%) e requer avaliação imediata para melhores resultados, porque o tricomonas, em poucos minutos, perde sua forma de gota, torna-se ovalado e perde sua motilidade, dificultando sua diferenciação com leucócitos<sup>49</sup>.

Pacientes com pH > 4,5 e presença de número aumentado de leucócitos na microscopia podem ter tricomoníase. Nas mulheres com essa suspeita cuja microscopia é negativa, recomenda-se a realização de cultura. A cultura tem melhor sensibilidade (85-95%) e especificidade (>95%) entre todos os testes disponíveis, na prática clínica<sup>49</sup>. Outros

métodos como PCR e detecção do antígeno estão ainda pouco disponíveis e podem diminuir o número de casos subdiagnosticados. Esses testes têm sensibilidade acima de 83% (falso-positivos podem ocorrer, principalmente em populações de baixa prevalência) e especificidade acima de 97%<sup>48</sup>.

## 1.4 Tratamento

### 1.4.1 Candidíase

Drogas azólicas utilizadas no tratamento de infecções fúngicas são fungistáticas e agem na inibição da síntese do ergosterol, resultando em parada da síntese da membrana celular do fungo<sup>69</sup>.

A candidíase não complicada pode ser tratada com qualquer uma das opções do QUADRO 4<sup>34</sup>. As drogas azólicas tópicas são mais efetivas que a nistatina<sup>34,70</sup>. Cremes e supositórios com base oleosa podem enfraquecer o látex dos condons e diafragmas<sup>34</sup>.

## QUADRO 4

Tratamentos recomendados pelo CDC<sup>34</sup> (*Center for Disease Control and Prevention*) para candidíase vulvovaginal não complicada

<b>Medicamento</b>	<b>Formulação</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Duração</b>
Butoconazol	2% creme vaginal	5g/dia	3 dias
	2% creme vaginal liberação prolongada	5g/dia	1 dia
Clotrimazol	1% creme vaginal	5g/dia	7 dias
	100 mg comprimido vaginal	100 mg/dia	7 dias
	100 mg comprimido vaginal	200 mg/dia	3 dias
Miconazol	2 % creme vaginal	5 g/dia	7 dias
	100 mg supositório vaginal	100 mg/dia	7 dias
	200 mg supositório vaginal	200 mg/dia	3 dias
	1.200 mg supositório vaginal	1.200 mg/dia	1 dia
Nistatina	100.000 unidades comprimido vaginal	100.000 unid/dia	14 dias
Tioconazol	6,5% creme vaginal	5 g/dia	1 dia
Terconazol	0,4% creme vaginal	5 g/dia	7 dias
	0,8% creme vaginal	5 g/dia	3 dias
	80 mg supositório vaginal	80 mg/dia	3 dias
Isoconazol	1% creme vaginal	5 g/dia	7 dias
Fluconazol	150 mg comprimido oral	150 mg/dia	1 dia

Todos os antifúngicos listados no QUADRO 4 mostram a mesma eficácia (alívio dos sintomas e cultura negativa após o tratamento em 80-90% das pacientes) e segurança, por isso, a escolha do tratamento deve ser individualizada<sup>71-73</sup>. A utilização de medicações tópicas em períodos de cinco a sete dias ou as disponíveis em esquemas curtos de até três dias e, ainda, a dose única são altamente efetivas em infecções não complicadas<sup>72,73</sup>. A dose total do agente parece ser mais importante que a duração da terapia, por isso são utilizadas medicações com concentrações cada vez maiores, com o encurtamento de tempo de uso do medicamento. Não há diferença de eficácia clínica e

microbiológica entre terapias de curto e longo prazo (entre um e 14 dias). Esquemas curtos tópicos tratam efetivamente candidíase não complicada<sup>34,72,74</sup>.

Deve-se lembrar sempre que não se recomendam terapias de curta duração para imunossuprimidas, candidíase vaginal grave ou recorrente e infecções por espécies não *albicans*. Os agentes tópicos podem ser cremes, óvulos ou supositórios e essas diferenças na formulação não são clinicamente relevantes no resultado terapêutico<sup>75</sup>. Drogas azólicas tópicas não causam efeitos colaterais sistêmicos importantes, embora irritação ou queimação vaginal possa ocorrer<sup>34</sup>.

Azólicos orais também levam a altas taxas de cura, mas apenas o fluconazol está recomendado pelo CDC para tratamento da candidíase vaginal<sup>72,73,75,76</sup>. O tratamento com azólicos orais tem a vantagem de mais adesão e de comodidade para a paciente e ainda trata simultaneamente a vagina e a vulva. O medicamento tópico deve ser associado ao medicamento oral sempre que houver sintomas vulvares importantes<sup>1</sup>. Efeitos colaterais com o uso do fluconazol dose única tendem a ser leves e infreqüentes, incluindo intolerância gastrointestinal (náusea, dor abdominal), cefaléia e *rash* cutâneo<sup>76</sup>. Os azólicos orais raramente levam a aumento de enzimas hepáticas.

Apesar de eficácia semelhante à dos azólicos tópicos, o cetoconazol oral é pouco utilizado para tratar candidíase vaginal devido ao seu risco de hepatotoxicidade, por requerer múltiplas doses e por ter importantes interações medicamentosas<sup>72,77</sup>. O itraconazol também é efetivo<sup>72</sup>, mas tem menos indicação para o tratamento da candidíase, pois também requer número mais alto de doses e tem significantes interações medicamentosas, além de possível diminuição da contratilidade cardíaca. A *Foods and Drugs Administration* (FDA) não recomenda o itraconazol para o tratamento da candidíase vaginal<sup>78</sup>. As interações medicamentosas ocorrem com drogas incluindo astemizol, antagonistas dos canais de cálcio, cisaprida, coumadin, ciclosporina A, hipoglicemiantes

orais, fenitoína, inibidores de protease, tacrolimus, terfenadine, trimetrexato e rifampicina. Azoles orais são contra-indicados na gravidez<sup>77</sup>.

Fatores como custo, conveniência, adesão, facilidade de uso, história de resposta ou reações adversas a tratamento anterior e preferência do paciente devem ser levados em consideração<sup>73</sup>. Devido à boa eficácia e grande disponibilidade de terapias, tem crescido a utilização de medicamentos vendidos sem receitas medicas, cuja prática parece não levar ao aparecimento de resistência do microorganismo<sup>79</sup>. Mulheres que já apresentaram candidíase previamente não são mais capazes de realizar autodiagnóstico em novo episódio, em comparação com aquelas que nunca apresentaram candidíase. Qualquer mulher que se tratou com medicamento sem receita médica com sintomas persistentes ou com recorrência em menos de dois meses deve ser avaliada por um médico. O uso errado de medicamentos sem receita médica é comum e leva a atraso no diagnóstico de vulvovaginite por outras etiologias<sup>79,80</sup>.

Outros tratamentos tópicos, como supositórios de ácido bórico 600 mg/dia ou 300 mg duas vezes ao dia, por 14 a 21 dias ou flucitosina 5 g intravaginal por 14 noites, são efetivos e devem ser considerados quando há contra-indicação de outros ou falha com uso de azólicos<sup>81</sup>. Violeta de genciana pode ser usada, mas tem baixa adesão e pode causar reações alérgicas graves. Em relação ao uso de lactobacilos orais, vaginais ou retais, os estudos não comprovam que melhorem ou previnam a candidíase<sup>82</sup>.

O tratamento de parceiros não é recomendado em mulheres com candidíase não complicada, mas deve ser considerado em casos de recorrência ou, ainda, se o parceiro apresenta algum sintoma<sup>83</sup>. A candidíase vulvovaginal usualmente não é transmitida sexualmente, mas é freqüentemente diagnosticada em mulheres em avaliação de doença sexualmente transmissível<sup>34</sup>.

A candidíase complicada (QUADRO 1) ocorre em 10 a 20% dos casos, a maioria causada por *C. albicans*<sup>84</sup>. Pacientes com candidíase vulvovaginal complicada requerem tratamento mais agressivo para conseguir-se alívio dos sintomas<sup>46</sup>. Essas infecções respondem bem ao tratamento com azólicos comumente usados para tratamento da candidíase não complicada, mas requerem período mais longo de tratamento, como o uso tópico por 14 dias ou repetição da dose do azólico oral<sup>35,85</sup>. A taxa de cura de pacientes com candidíase complicada aumentou de 67 para 80% quando se utilizou uma segunda dose de fluconazol 150 mg três dias após a primeira<sup>35</sup>.

Define-se candidíase recorrente como aquela que se apresenta em quatro ou mais episódios sintomáticos em um ano e afeta uma pequena parcela das mulheres com candidíase (5%)<sup>84</sup>. Pouco se sabe sobre a patogênese da candidíase recorrente e a maioria das mulheres acometidas não tem fatores predisponentes ou doenças de base<sup>86,87</sup>. Deve ser realizada cultura vaginal para se diagnosticarem espécies não *albicans*, principalmente a *C. glabrata* (que não forma pseudo-hifas ou hifas e não é facilmente identificada ao exame microscópico)<sup>34</sup>. As espécies não *albicans* são observadas em apenas 10-20% das pacientes com candidíase recorrente<sup>84</sup>. Terapias com dose e duração convencionais não são tão eficazes contra espécies não *albicans*. Recomenda-se o uso de terapia inicial de longa duração para obter-se remissão do fungo (7-14 dias do medicamento azólico tópico ou fluconazol oral 150 mg de três em três dias, total de três doses), antes do início da terapia de supressão<sup>34</sup>.

O tratamento de supressão é feito com doses orais ou vaginais semanais por períodos prolongados. Em mulheres com candidíase recorrente devido à *C. albicans*, após terapia com azólico tópico inicial por 7-14 dias para conseguir-se remissão do fungo, o tratamento prolongado com fluconazol oral 150 mg semanalmente por seis meses controla mais de 90% dos episódios sintomáticos e leva a um prolongado efeito protetor em



aproximadamente 50% delas<sup>84,87,88</sup>. Entretanto, 30-50% apresentarão recorrência após descontinuação da terapia de manutenção<sup>87</sup>.

Embora o uso oral do cetoconazol em dose diária tenha eficácia como terapia supressiva para candidíase recorrente, o fluconazol tem risco mais baixo de hepatotoxicidade e deve ser usado ao invés do cetoconazol<sup>89</sup>. Em pacientes incapazes de usar medicação via oral, deve ser introduzida terapia prolongada de manutenção com agentes tópicos, em doses semanais. O tratamento de rotina dos parceiros é controverso<sup>34</sup>. Pacientes com condições debilitantes (diabetes *mellitus* mal controlado ou usuárias de corticosteróides) devem ser tratadas com esquemas prolongados e esforços devem ser feitos para corrigir-se a doença de base.

A candidíase na grávida é considerada complicada e deve ser tratada por pelo menos sete dias com azólicos tópicos<sup>34,70</sup>. Antifúngicos orais são drogas classificadas na categoria C e não são recomendadas durante a gravidez<sup>34</sup>.

A resistência da *C. albicans* aos azólicos é rara e testes de susceptibilidade não são indicados para a condução do tratamento<sup>34</sup>.

A colonização vaginal por *Cândida sp* é maior nas mulheres soropositivas para o HIV do que nas soronegativas, sendo maior quanto mais grave é a imunossupressão. Da mesma forma, os sintomas são mais frequentes na mulher soropositiva e se correlaciona com o grau de imunodeficiência. O tratamento não difere entre as soropositivas e as soronegativas. Não é recomendado o tratamento de supressão com azólicos de rotina para profilaxia primária em mulheres HIV positivo sem recorrência. Devido à frequência com que ocorre a candidíase recorrente na população geral, esta não deve ser considerada um indicativo para a realização de testes para diagnóstico de HIV<sup>34,89</sup>.

A candidíase com sintomas graves (ou seja, eritema vulvar extenso, edema, escoriação, fissuras) está associada à resposta inadequada quando se utiliza tratamento por

curto prazo. Recomenda-se o uso de azólico tópico por 7-14 dias ou fluconazol oral em duas doses separadas por intervalo de três dias<sup>34</sup>.

Apesar de muito menos comum que a *C. albicans*, a vulvovaginite causada por espécies não *albicans* é menos sensível ao tratamento com antifúngicos azólicos<sup>35</sup>. Um percentual de 10% das vulvovaginites por *Candida* não é causado pela *C. albicans*. Destes, 50% respondem bem ao tratamento com azólicos padrões. Os outros 50% são muito difíceis de serem tratados e o tratamento ideal não é conhecido<sup>88</sup>. O uso de azólicos em dose e tempo habitual é efetivo em apenas metade dos casos<sup>90</sup>. O *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) recomenda terapia prolongada por 7-14 dias com qualquer droga azólica (oral ou tópica) que não o fluconazol. Se não ocorrer sucesso, deve-se utilizar ácido bórico 600 mg, cápsulas vaginais, uma vez ao dia por 14 dias. Esse regime apresenta erradicação clínico-micológica de 70%<sup>34</sup>.

#### 1.4.2 Vaginose bacteriana

Todas as mulheres com vaginose bacteriana sintomática devem ser tratadas. O tratamento é baseado na correção da alteração microbiológica sem levar impacto negativo ao crescimento de espécies de lactobacilos. Todavia, há uma questão crítica sobre a seqüência dessa alteração, que pode guiar o tratamento. Na primeira hipótese, a perda de lactobacilos protetores precede o crescimento de microorganismos anaeróbicos vaginais. Neste caso, o objetivo do tratamento seria a restauração da flora dominante protetora de lactobacilos. Alternativamente, na segunda hipótese, a perda de lactobacilos seria secundária ao crescimento da flora anaeróbia, levando a condições microambientais pouco compatíveis com a persistência do lactobacilo. Neste último caso, o objetivo do tratamento

seria a eliminação da flora anormal, que é a corrente de tratamento atualmente preconizada. Pouco progresso tem sido feito no entendimento dessa seqüência de eventos patogênicos<sup>48</sup>. O tratamento do parceiro não é recomendado<sup>34</sup>.

#### QUADRO 5

Tratamentos recomendados pelo CDC<sup>34</sup> (*Center for Disease Control and Prevention*)  
para vaginose bacteriana

<b>Medicamento</b>	<b>Formulação</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Duração</b>
<b>Primeiras opções de tratamento</b>			
Metronidazol	500 mg comprimido oral	500 mg 2x/dia	7 dias
	0,75% gel vaginal	5 g/dia	5 dias
Clindamicina	2% creme vaginal	5 g/dia	7 dias
<b>Tratamentos alternativos</b>			
Clindamicina	300 mg comprimido oral	300 mg 2x/dia	7 dias
	100 g óvulo vaginal	100 g/dia	3 dias

Pacientes com vaginose bacteriana podem ser tratadas com as alternativas listadas no QUADRO 5. Todas parecem ter a mesma eficácia e segurança<sup>48,91,92</sup>. O tratamento com metronidazol 2 g dose única não é mais recomendado para a vaginose bacteriana, pois possui menos eficácia e mais recorrência<sup>34</sup>. O tratamento tópico com metronidazol gel uma vez ao dia mostrou a mesma eficácia que sua utilização duas vezes ao dia<sup>93</sup>. O emprego de comprimidos de liberação longa de metronidazol 750 mg por sete dias ou de creme de clindamicina via vaginal dose única é liberado pela FDA para o tratamento da vaginose bacteriana. Pouca eficácia tem sido demonstrada com o uso de cremes à base de sulfa, eritromicina, tetraciclina, ácido acético e duchas com polvidine-iodine. Há pequenas taxas de cura com o uso de ampicilina e amoxicilina (40-60%)<sup>34</sup>.

O tratamento para vaginose bacteriana deve ser individualizado, principalmente devido a eventos adversos. Nos casos de alergia ou intolerância ao metronidazol, pode-se optar pela clindamicina oral ou vaginal. O metronidazol vaginal é uma opção para pacientes que não toleram o metronidazol oral, mas não deve ser usado em pessoas alérgicas ao medicamento. A via oral com metronidazol está associada a significantes sintomas gastrointestinais, como anorexia, desconforto gástrico e gosto metálico na boca. A terapia vaginal com metronidazol apresenta mais inconvenientes devido a maior desconforto no seu uso e por estar associada a risco mais alto de desenvolvimento de candidíase vaginal pós-tratamento (10-30%)<sup>48</sup>.

Reações *disulfiram-like* (reações semelhantes ao uso de disulfiram como rubor, náusea, vômitos, sudorese, cefaléia, hipotensão e cólicas abdominais) ocorrem em pacientes em uso concomitante de bebidas alcoólicas. Essas reações podem ocorrer tanto com o uso oral ou tópico (pacientes devem evitar o consumo de álcool 24 horas antes e durante o tratamento e até 48 horas após o término da terapia). Podem ocorrer outros efeitos graves, como convulsões, neuropatia periférica, leucopenia e neutropenia, principalmente com o uso de altas doses<sup>38,48</sup>.

A clindamicina oral leva à maior incidência de diarreia, quando comparada ao metronidazol. Não há diferenças de eficácia com o uso da clindamicina creme ou óvulo vaginal<sup>34</sup>.

O tinidazol tem sido utilizado para tratamento da vaginose bacteriana, mas ainda não foi aprovado pela FDA para essa indicação<sup>34,94</sup>. Parece haver eficácia pelo menos semelhante, com algumas evidências de superior atividade<sup>48</sup>. Abordagens terapêuticas experimentais de recolonização vaginal com *Lactobacillus acidophilus* exógenos têm falhado em mostrar claros benefícios<sup>34,95</sup>.

Nas grávidas, as terapias-padrão tratam efetivamente a vaginose bacteriana, sendo recomendável o tratamento de todas as pacientes sintomáticas, principalmente aquelas com vaginose bacteriana recorrente ou persistente<sup>34</sup>. Prefere-se utilizar o tratamento oral sistêmico para tratar possíveis infecções subclínicas do trato genital superior<sup>96,97</sup>. Não se sabe se o tratamento da vaginose bacteriana tem o benefício estabelecido de reduzir o risco de complicações obstétricas associadas à infecção, em gravidezes de baixo risco de parto pré-termo. Outro benefício potencial é reduzir os riscos de outras doenças sexualmente transmissíveis e HIV. Os benefícios estabelecidos do tratamento da vaginose bacteriana na gravidez são o alívio dos sinais e dos sintomas<sup>34</sup>.

Estudos têm sido conduzidos para determinar se a paciente assintomática deve ser tratada para diminuir os riscos de complicações obstétricas. Os dados são conflitantes e não têm mostrado resultados claros no rastreamento e tratamento de rotina de todas as grávidas assintomáticas com vaginose bacteriana. As evidências sugerem que não há benefícios em rastrear e tratar todas as grávidas assintomáticas<sup>48,61,98,99</sup>. No entanto, em pacientes com resultados adversos em gravidezes anteriores (ou seja, pacientes de risco), principalmente parto pré-termo, alguns autores mostram benefícios de rastreamento e tratamento, com redução de risco de rotura prematura de membranas amnióticas e parto pré-termo<sup>48,61</sup>. Portanto, a avaliação e o tratamento devem ser fortemente considerados em grávidas com vaginose bacteriana assintomática e alto risco (ou seja, aquelas que já tiveram parto prematuro ou outros resultados adversos)<sup>34</sup>.

Deve-se preferir o tratamento oral porque o tópico tem mostrado resultados divergentes e adversos, entretanto, os melhores regimes de tratamento ainda não foram estabelecidos<sup>34</sup>. O tratamento com metronidazol não deve ser postergado para após o término do primeiro trimestre, porque não há registro de efeitos teratogênicos ou mutagênicos em recém-nascidos com o tratamento oral<sup>100,101</sup>.

A clindamicina intravaginal deve ser utilizada apenas durante o primeiro trimestre de gravidez, porque alguns estudos mostraram aumento de eventos adversos (ou seja, baixo peso ao nascer e infecção neonatal) quando adotada após o primeiro trimestre. Portanto, o *screening* e o tratamento, se indicados, podem e devem ser realizados durante o primeiro trimestre<sup>97,102-104</sup>.

Pacientes HIV positivo com vaginose bacteriana devem receber o mesmo tratamento que as soronegativas<sup>34</sup>.

Os tratamentos recomendados (QUADRO 5) estão aquém do ideal<sup>34</sup>. Com a adoção de esquemas prolongados por 5-7 dias, a eficácia terapêutica é maior que 90% logo após o uso; e com os regimes de dose única a eficácia é de apenas 70%, com altas taxas de recorrência, além de efeitos gastrointestinais mais acentuados<sup>34</sup>. Após o tratamento com esquemas prolongados, a frequência de recorrência varia de 30% em 30 dias a aproximadamente 30% em três meses<sup>26,93</sup>. A recorrência pode ser de até 70% em um período de nove meses após o tratamento inicial<sup>58</sup>. Nas pacientes com vaginose bacteriana recorrente, pode-se tentar repetir o tratamento, evitando-se terapias curtas, trocar o antimicrobiano incluindo o tinidazol e, ainda, administrar a terapia antimicrobiana supressiva de manutenção<sup>105-107</sup>.

Estudos com tratamentos de parceiros sexuais não têm mostrado efeito na resposta da paciente e na probabilidade de recorrência<sup>34</sup>. Os critérios de cura mais empregados são a ausência de vaginose bacteriana pelos critérios de Amsel<sup>51</sup> ou pelos critérios de Nugent<sup>52</sup> ou, ainda, restauração da flora vaginal normal com *Lactobacillus sp*<sup>108</sup>. A restauração da flora vaginal normal com *Lactobacillus sp* está associada à escolha do antibiótico para o tratamento da vaginose bacteriana<sup>109</sup>. Os *Lactobacillus sp* são resistentes ao metronidazol e recolonizam a vagina mais frequentemente após o tratamento, quando comparado com o tratamento com clindamicina<sup>109</sup>. A *G. vaginalis* não é muito

susceptível ao metronidazol, mas este altera os microorganismos susceptíveis causadores da vaginose bacteriana, que é uma infecção polimicrobiana, interferindo no microambiente necessário para a sobrevivência da própria *G. vaginalis*. A clindamicina é mais efetiva contra a *G. vaginalis*, mas acomete também desfavoravelmente os *Lactobacillus sp*, dificultando o restabelecimento da flora vaginal normal<sup>109,110</sup>.

#### 1.4.3 Tricomoníase

Todas as mulheres com tricomoníase, sintomáticas ou não, devem ser tratadas. O uso da classe dos nitroimidazólicos (metronidazol, tinidazol, ornidazol, nimorazol e carnidazol) é o único tratamento recomendável e eficaz<sup>111</sup>. Deve-se usar apenas a via oral porque a via tópica não elimina os organismos presentes nos ductos parauretrais, uretra e glândulas de Skene<sup>1,34,112</sup>.

Até recentemente, o metronidazol em dose única de 2 g ou alternativamente 500 mg duas vezes ao dia por sete dias era o tratamento recomendado pelo CDC. O CDC aprovou o tratamento com tinidazol 2 g dose única nos Estados Unidos, embora já venha sendo usado durante longos anos em diversas partes do mundo. Ambos têm eficácia semelhante, com taxas de cura de aproximadamente 90-95% para o metronidazol e 86-100% para o tinidazol<sup>34,111</sup>. Os parceiros sexuais também devem ser tratados, o que aumenta a eficácia do tratamento<sup>111</sup>.

O tratamento de mulheres HIV positivo é o mesmo das HIV negativo<sup>34</sup>. Embora a resistência a altos níveis de metronidazol seja considerada rara, a resistência a baixos níveis *in vitro* chega a 5%<sup>3</sup>. Recomenda-se o aumento da dose do metronidazol em casos de falha de tratamento<sup>34</sup> ou ainda a providência de doses mais altas de tinidazol<sup>113</sup>.

A tricomoníase está associada a resultados adversos na gravidez<sup>63</sup>, mas não há dados significativos que sugiram que o tratamento com metronidazol na gravidez melhore os resultados perinatais<sup>34,64</sup>. Embora alguns trabalhos sugiram a possibilidade de melhora de resultados perinatais adversos<sup>63,114</sup>, não há conclusões definitivas. Preconiza-se o tratamento das gestantes sintomáticas com 2 g de metronidazol dose única, com o objetivo de melhora dos sintomas, prevenção da transmissão da infecção para o recém-nascido e para o parceiro, em qualquer trimestre da gestação. O metronidazol é classificado pela FDA na categoria B (QUADRO 6) e o tinidazol na categoria C, não sendo ainda bem avaliada sua segurança na gravidez<sup>115</sup>.

#### QUADRO 6

##### Classificação de risco dos medicamentos na gestação<sup>115</sup>

---

Categoria A – estudos controlados em mulheres não demonstraram risco para o feto no primeiro ou demais trimestres.

---

Categoria B – estudos de reprodução animal não demonstraram risco fetal, mas não há estudos controlados no ser humano; ou estudos em reprodução animal demonstraram efeitos adversos, mas não confirmados em estudos controlados no ser humano nos vários trimestres.

---

Categoria C – relatos em animais revelaram efeitos adversos no feto. Não há estudos controlados em mulheres ou em animais. As drogas podem ser administradas somente se o benefício justificar o potencial teratogênico.

---

Categoria D – Há evidência positiva de risco fetal humano, porém os benefícios do uso em gestantes podem ser aceitáveis.

---

Categoria X – Estudos em animais ou seres humanos revelaram efeitos deletérios sobre o conceito, que ultrapassam os benefícios. O fármaco está contra-indicado durante a gestação e para mulheres que pretendem engravidar.

---



### 1.5 Tratamento associado

O corrimento vaginal é a causa mais comum de consulta médica nos consultórios de Ginecologia<sup>3,4</sup>. Embora os ginecologistas se deparem tão freqüentemente com essa doença, há ainda dificuldade de realização de diagnóstico correto, sendo que aproximadamente 1/3 das pacientes permanecerá sem diagnóstico, mesmo após realização de intensivos testes laboratoriais<sup>22,23</sup>. Além disso, os testes podem não estar disponíveis ou ainda demorar para serem realizados. Por isso, muitas das pacientes com vaginite são tratadas empiricamente ou até mesmo se automedicam<sup>80</sup>.

Existem no mercado diversas medicações para o tratamento das vulvovaginites e várias delas apresentam drogas tópicas usadas concomitantemente para tratar as causas mais comuns. Uma opção de utilização de terapias concomitantes ou associadas é o uso de miconazol juntamente com o metronidazol de uso tópico<sup>3</sup>.

O miconazol tem sido usado com sucesso por mais de 30 anos no tratamento de infecções fúngicas superficiais e cutâneas. Os azoles foram descobertos na década de 1960, após a griseofulvina e a anfotericina B. Eles oferecem perfil de segurança melhor que esses outros antifúngicos. Classificam-se em imidazoles e triazoles, de acordo com o número de moléculas de nitrogênio no anel azólico. Imidazol possui duas moléculas e triazol possui três. Ambos, miconazol e cetoconazol, são exemplos de imidazólicos, enquanto os novos agentes azólicos como fluconazol, itraconazol e voriconazol são triazoles. Os imidazólicos têm sido historicamente empregados para tratar apenas doenças superficiais. O cetoconazol é uma exceção, pois tem sido administrado tanto por via oral quanto tópica para tratamento de infecções superficiais e sistêmicas<sup>116</sup>.

Na comparação com as outras drogas azólicas, o miconazol é o único que possui dois diferentes mecanismos de ação. O primeiro é semelhante ao dos outros azólicos

e envolve a inibição da síntese de ergosterol, presente na síntese da membrana celular. Apesar do dano na membrana celular, a morte celular pode não ocorrer. Por isso, os azólicos são fungistáticos, diminuindo a replicação fúngica e necessitando de um sistema imune competente do hospedeiro para erradicação da infecção. O segundo mecanismo de ação, típico do miconazol, envolve a inibição das peroxidases, levando ao acúmulo de peróxido de hidrogênio dentro da célula, resultando em morte celular. Por isso, o miconazol é considerado fungicida. Mas, para essa inibição das peroxidases, são necessárias altas concentrações de miconazol, que são obtidas com o uso tópico da medicação, mas não com o uso sistêmico<sup>116</sup>.

O miconazol possui atividade contra grande variedade de fungos, incluindo *Aspergillus sp*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Pseudallescheria boydii*, *Trichosporon sp* e *Candida sp*, mas é primariamente utilizado como agente tópico no tratamento de dermatomicose e candidíase cutânea e vaginal. Padrões de susceptibilidade para o miconazol demonstram que os fungos mantêm-se amplamente susceptíveis, mesmo com exposições repetidas<sup>117</sup>. É classificado na categoria C pela FDA<sup>115</sup>. O miconazol tópico utilizado como terapia isolada não aumenta o risco de defeitos congênitos<sup>118</sup>. O risco de teratogênese aumenta seis vezes quando é associado ao metronidazol tópico, principalmente risco de polissindactilia<sup>119</sup>.

Apesar do surgimento de novos azólicos e outras classes de antifúngicos, o miconazol continua prescrito com frequência para o tratamento da candidíase vaginal.

O metronidazol é o protótipo dos antimicrobianos da classe dos nitroimidazólicos. Foi sintetizado a partir da azomicina na década de 1950 e introduzido inicialmente para o tratamento da tricomoníase, sendo posteriormente utilizado para tratamento de infecções por outros protozoários e bactérias anaeróbias. Outros membros da classe dos nitroimidazólicos incluem o tinidazol, ornidazol e secnidazol, que possuem

como principal diferença com o metronidazol sua mais prolongada meia-vida. Podem ser considerados uma pró-droga porque requerem ativação metabólica pelo organismo sensível. Os nitroimidazólicos são bactericidas, através de seus metabólitos tóxicos, que causam lesões no DNA, ácido ribonucléico (RNA) ou proteínas intracelulares microbianas, apenas em condições anaeróbicas<sup>120</sup>.

O metronidazol é um dos mais efetivos antibióticos para o tratamento de infecções anaeróbicas por agente único ou mistas por agentes anaeróbicos e aeróbicos, usualmente em combinação com outro agente ativo contra bactérias gram negativo aeróbicas. As bactérias anaeróbicas são as mais prevalentes no trato genital inferior de mulheres saudáveis<sup>120</sup>. O metronidazol é formalmente usado em Ginecologia e Obstetrícia para o tratamento de infecções parasitárias, como a vaginite causada por *T. vaginalis* e outras infecções, como vaginose bacteriana e infecções pélvicas mistas aeróbicas/anaeróbicas.

A resistência clínica e microbiológica ao metronidazol tem sido descrita apenas raramente. O mecanismo de resistência parece ser uma diminuição na habilidade do microorganismo em reduzir o metronidazol em seus metabólitos ativos, como exemplo em infecções por *T. vaginalis* expostos de maneira prolongada à droga<sup>120</sup>.

A absorção intravaginal do metronidazol sofre substancial variação, dependendo do veículo utilizado, sendo melhor com supositórios e óvulos<sup>120</sup>.

Há importantes interações medicamentosas com o uso do metronidazol. Ele potencializa os efeitos dos anticoagulantes orais, como o warfarin. Efeitos colaterais graves com a descontinuação do tratamento são raros. Os efeitos mais comuns são cefaléia, náusea, boca seca e gosto metálico. Vômitos, diarreia e dor abdominal são ocasionais. Tonteira, vertigem e muito raramente encefalopatia, convulsões, ataxia e descoordenação motora são efeitos neurotóxicos que obrigam a descontinuação do tratamento. Podem

ocorrer também parestesia e neutropenia temporária autolimitada. Reações semelhantes ao uso de dissulfiram, como rubor, náusea, vômitos, sudorese, cefaléia, hipotensão e cólicas abdominais, ocorrem concomitantemente ao uso de bebidas alcoólicas. O dissulfiram, um antioxidante utilizado na indústria de borracha, causa esses sintomas poucos minutos após a ingestão de bebidas alcoólicas, que podem durar de meia hora a 12 horas, em casos mais graves. Ele age a partir da inibição da aldeído-desidrogenase, resultando em acúmulo de acetaldeído no organismo e conseqüente toxicidade. Portanto, não se aconselha a ingestão de álcool 24 horas antes de iniciar-se o medicamento e 48 horas após a última dose<sup>121,122</sup>.

Administrado em altas doses e por períodos prolongados, o metronidazol é carcinogênico em roedores e mutagênico em bactérias, entretanto, não há registro de doses terapêuticas consideradas carcinogênicas em humanos. Há uma possível associação do uso vaginal do metronidazol com hidrocefalia<sup>120-122</sup>.

Apesar da freqüente utilização de outros nitroimidazólicos, o metronidazol permanece o antimicrobiano de escolha para infecções anaeróbicas e por protozoários<sup>123</sup>.

## **2 OBJETIVOS**

O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia e tolerabilidade da aplicação diária de óvulo vaginal contendo 750 mg de metronidazol e 200 mg de nitrato de miconazol durante sete dias, utilizados para tratamento de vaginites causadas por *Candida sp.*, *Trichomonas vaginalis* e vaginose bacteriana.

## 3 METODOLOGIA

### 3.1 Pacientes

Trata-se de um estudo aberto, não comparativo, prospectivo, multicêntrico, de fase III, realizado em cinco centros de pesquisa do Brasil (Laboratório de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Universidade Estadual de Campinas, Departamento de Saúde Materno Infantil da Faculdade de Saúde Pública de São Paulo e Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul).

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de cada centro e pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) – (ANEXO A).

Foram selecionadas para inclusão no estudo 92 mulheres com idade entre 18-45 anos, com diagnóstico clínico de vaginite por fungos, vaginose bacteriana, *Trichomonas vaginalis* e infecções mistas. As pacientes foram alocadas após concordarem em participar do estudo e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A).

Foram excluídas do estudo as pacientes que apresentaram os seguintes critérios:

- sensibilidade conhecida aos derivados azólicos;
- gravidez ou período de amamentação;
- qualquer condição ginecológica que contra-indicasse o uso do óvulo vaginal;
- uso de qualquer outro agente local ou sistêmico antibactericida, antiprotozoário ou antifúngico nas duas semanas precedentes ao início do estudo ou durante o mesmo;

- outras doenças sexualmente transmissíveis (exceto vaginites);
- história de candidíase recorrente (quatro ou mais episódios por ano);
- uso de dispositivo intra-úterino, espermicidas ou diafragmas;
- desordens metabólicas ou imunológicas;
- sangramento uterino anormal;
- uso de anticoagulante.

A idade média das pacientes foi de 31,2 anos (+7,1 anos- DP), com mediana de 31 (18-45 anos). Observou-se que 61,6% referiram parceria sexual estável, sendo que 86,3% tinham apenas um parceiro sexual no momento do estudo. Anticoncepção hormonal oral combinada foi verificada em 23,3% das pacientes, 21,9% usavam preservativo, 21,9% não usavam método contraceptivo e 34,2% usavam outro método de contracepção (anticoncepção oral com progesterona, hormonal injetável, implante hormonal, tabela e abstinência sexual). A duração média dos sinais e sintomas foi de 63,7 dias (com limites de 2-510 dias e desvio-padrão de 106,4).

### 3.2 Métodos

As voluntárias incluídas no estudo realizaram três visitas, seguindo o protocolo.

Na visita 1 (dia 1 - início do estudo) realizaram-se anamnese e exames clínico e ginecológico. A gravidade dos sintomas (percepção de anormalidade vaginal, prurido, irritação vaginal, dor, dispareunia) foi anotada, usando-se o seguinte sistema de pontuação:

- 0= ausente;
- 1= leve (presente sem causar desconforto);
- 2= moderado (causando desconforto);

- 3= grave (desconforto que interfere na atividade diária).

Pacientes com dois ou mais sintomas supracitados e um ou mais sinais (corrimento vaginal, alterações vulvares, vaginais ou cervicais) de vaginite foram clinicamente diagnosticadas como apresentando vaginite e receberam a medicação antes da obtenção do resultado microbiológico.

Foram coletadas amostras vaginais com *swab* e espátula (fórnice vaginal posterior) para medida de pH, realização do teste do cheiro (teste de Whiff), da bacterioscopia e da cultura.

Os testes para definir o diagnóstico de vaginose bacteriana pelos critérios de Amsel<sup>51</sup> foram:

- verificação da liberação de odor fétido do conteúdo vaginal quando adicionada solução de KOH 10% (teste do cheiro positivo);
- medida de pH com fita;
- observação das características do corrimento (quantidade, consistência e cor);
- microscopia dos esfregaços com verificação de células indicadoras (presença de flora bacteriana atípica coccobacilar, pleomórfica, dispersa entre os elementos celulares e envolvendo bordas e superfície citoplasmática de células epiteliais escamosas de núcleo picnótico).

A presença de lactobacilos ou bacilos de Döderlein (bastonetes longos) foi avaliada nos esfregaços vaginais. Se a bacterioscopia fosse negativa para *Gardnerella vaginalis*, era feita a cultura (meio de cultura agar sangue enriquecido).

A vulvovaginite por fungos do gênero *Cândida sp* foi caracterizada pela identificação de hifas e/ou esporos em esfregaço quando adicionado KOH a 10% e o pH



vaginal fosse menor que 4,5. Foi realizada sempre cultura para fungos (meio de cultura Sabouraud-cloranfenicol), independentemente do resultado da microscopia.

A tricomoníase vaginal foi caracterizada pela detecção de protozoário móvel em esfregaço de conteúdo vaginal usando solução fisiológica a 0,9%. A cultura (meio de cultura Diamond modificado por Klaas) para *Trichomonas vaginalis* só não foi procedida quando a microscopia foi positiva.

As pacientes aplicaram por sete noites consecutivas um óvulo vaginal contendo 750 mg de metronidazol e 200 mg de nitrato de miconazol. Elas foram aconselhadas a absterem-se de relações sexuais e a evitarem o uso de álcool 24 horas antes e 48 horas após o tratamento. O parceiro deveria usar preservativo em relações sexuais fora do período de uso da droga. Foram também orientadas a não usar qualquer agente que alterasse o pH vaginal (exemplo: ducha vaginal).

Durante a visita 2 (final do tratamento, 9-10 dias após o início do uso dos óvulos), foram procedidos novos exames e história e feitos questionamentos sobre sintomas de vaginite. Amostras vaginais foram coletadas para realizações dos exames, como na visita 1. Registraram-se eventos adversos de acordo com a intensidade (leve, moderado, grave) e com a relação causal (definitivo/ provável/ possível/ improvável/ nenhuma). A adesão ao tratamento foi avaliada por meio de questionamento direto.

Durante a visita 3 (final do tratamento, 22 dias após o início do uso dos óvulos), realizaram-se os mesmos exames da visita 2. O relato dos eventos adversos foi submetido à demanda voluntária da paciente ou por meio de perguntas não induzidas ou, ainda, a partir da observação direta do examinador.

### 3.3 Análise estatística

Utilizou-se o teste de McNemar e Friedman para as comparações das variáveis qualitativas, considerando-se as visitas 1, 2 e 3. Para as comparações das variáveis quantitativas, utilizou-se o teste de Wilcoxon. Considerou-se como diferença estatisticamente significativa quando presente um valor de  $p < 0,05$ .

## 4 RESULTADOS

Por motivos diversos, verificou-se que 12 pacientes violaram o protocolo (não utilizaram a medicação como indicado ou utilizaram estando menstruadas ou tiveram relação sexual durante o tratamento), seis abandonaram o tratamento e uma retirou o consentimento. Assim, a análise da eficácia considerou 73 pacientes e para a tolerabilidade foram consideradas 91.

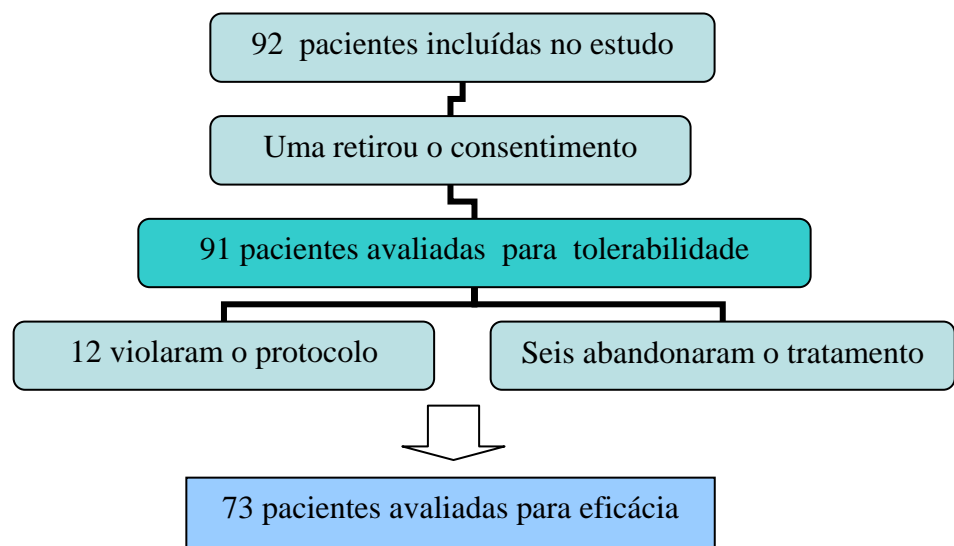


FIGURA 1 - Fluxograma de retirada de pacientes no estudo.

Pelo diagnóstico clínico inicial, a vaginite fúngica foi a mais prevalente (29,3%), seguida da vaginose bacteriana (17,3%). A tricomoníase foi diagnosticada clinicamente em apenas 3,2% das pacientes. Destaque também deve ser dado ao elevado percentual em que não foi possível precisar o agente etiológico e/ou em que a infecção foi diagnosticada como mista (32,6%). Em 16 pacientes (17,3%) houve perda de informação sobre o diagnóstico clínico.

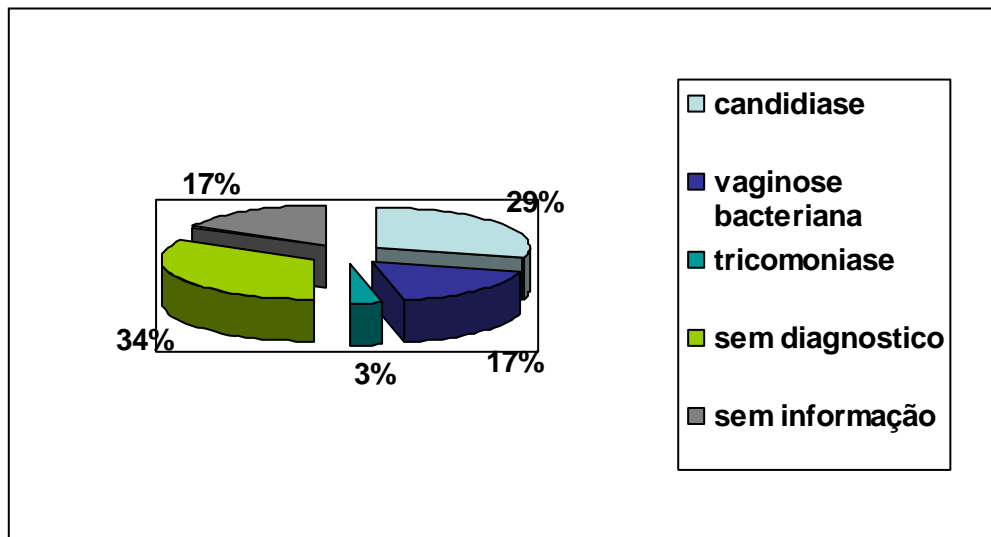


GRÁFICO 1 – Frequência de diagnóstico clínico.

A evolução dos sintomas e sinais de vaginite pode ser vista nas TAB. 1 e 2, respectivamente. Observou-se que a partir do dia 9-10 após o tratamento todos os sintomas foram reduzidos significativamente.

TABELA 1

Evolução dos sintomas de vaginite antes (basal) e no 9º-10º e no 22º dia após o tratamento

Sintomas	Basal n= 73 n (%)	DIA 8-10 n= 73 n (%)	DIA 22 n= 73 n (%)	Teste de McNemar
<b>Percepção de anormalidade vaginal</b>				
Nenhuma	35 (47,9)	67 (91,8)	71 (97,3)	Basal vs Dia 8-10: $\chi^2_1 = 25,29$ ; $p < 0,001$
Escassa	20 (27,5)	5 ( 6,8)	2 ( 2,7)	
Moderada	12 (16,4)	1 ( 1,4)	-	Basal vs Dia 22: $\chi^2_1 = 32,24$ ; $p < 0,001$
Excessiva	6 ( 8,2)	-	-	
<b>Prurido</b>				
Nenhum	33 (45,2)	70 (95,9)	69 (94,5)	Basal vs Dia 8-10: $\chi^2_1 = 33,23$ – $p < 0,001$
Leve	10 (13,8)	2 ( 2,7)	2 ( 2,7)	
Moderado	15 (20,5)	1 ( 1,4)	1 ( 1,4)	Basal vs Dia 22: $\chi^2_1 = 32,24$ – $p < 0,001$
Grave	15 (20,5)	-	1 ( 1,4)	
<b>Irritação vaginal</b>				
Nenhuma	35 (47,9)	68 (93,1)	70 (95,9)	Basal vs Dia 8-10: $\chi^2_1 = 26,26$ – $p < 0,001$
Leve	14 (19,2)	3 ( 4,1)	1 ( 1,4)	
Moderada	14 (19,2)	1 ( 1,4)	2 ( 2,7)	Basal vs Dia 22: $\chi^2_1 = 33,03$ – $p < 0,001$
Grave	10 (13,7)	1 ( 1,4)	-	
<b>Dor</b>				
Nenhuma	46 (63,0)	71 (97,3)	70 (95,9)	Basal vs Dia 8-10: $\chi^2_1 = 19,86$ – $p < 0,001$
Leve	17 (23,3)	2 ( 2,7)	3 ( 4,1)	
Moderada	7 ( 9,6)	-	-	Basal vs Dia 22: $\chi^2_1 = 20,35$ – $p < 0,001$
Grave	3 ( 4,1)	-	-	
<b>Dispareunia</b>				
Nenhuma	33 (45,2)	18 (24,7)	54 (74,0)	Basal vs Dia 8-10: $\chi^2_1 = 6,12$ – $p < 0,02$
Leve	17 (23,3)	1 ( 1,4)	2 ( 2,7)	
Moderada	11 (15,1)	-	1 ( 1,4)	Basal vs Dia 22: $\chi^2_1 = 22,04$ – $p < 0,001$
Grave	5 ( 6,8)	-	-	
Não avaliado	7 ( 9,6)	54 (74,0)	16 (21,9)	

TABELA 2

Evolução das alterações físicas genitais indicativas de vulvovaginite antes (basal),  
no 9º-10º e no 22º dia após o tratamento

<b>Alterações</b>	<b>BASAL</b> n= 73 n (%)	<b>DIA 8 – 10</b> n= 73 n (%)	<b>DIA 22</b> n= 73 n (%)	<b>Teste de Friedman</b>
<b>Inflamação vulvar</b>				$\chi^2 = 46,08$
Ausente	49 (67,1)	72 (98,6)	73 (100)	Basal vs Dia 8-10: p<0,01 Basal vs Dia 22: p<0,01
Leve	16 (21,9)	1 ( 1,4)	-	
Moderada	6 ( 8,3)	-	-	
Acentuada	2 ( 2,7)	-	-	
<b>Erosão vulvar</b>				$\chi^2 = 12,0$
Ausente	67 (91,8)	73 (100)	73 (100)	Basal vs Dia 8-10: p<0,03 Basal vs Dia 22: p<0,03
Leve	4 ( 5,5)	-	-	
Moderada	2 ( 2,7)	-	-	
Extensa	-	-	-	
<b>Corrimento vaginal</b>				$\chi^2 = 93,2$
Ausente	2 ( 2,7)	46 (63,0)	58 (79,4)	Basal vs Dia 8-10: p<0,01 Basal vs Dia 22: p<0,01
Leve	17 (23,3)	15 (20,5)	8 (11,0)	
Moderada	42 (57,5)	10 (13,7)	6 ( 8,2)	
Acentuado	12 (16,4)	2 ( 2,7)	1 ( 1,4)	
<b>Inflamação vaginal</b>				$\chi^2 = 53,8$
Ausente	40 (54,8)	67 (91,8)	72 (98,6)	Basal vs Dia 8-10: p<0,01 Basal vs Dia 22: p<0,01
Leve	18 (24,7)	6 ( 8,2)	1 ( 1,4)	
Moderada	12 (16,4)	-	-	
Acentuada	3 ( 4,1)	-	-	
<b>Erosão vaginal</b>				$\chi^2 = 2,0$
Ausente	72 (98,6)	73 (100)	73 (100)	p<0,368
Leve	1 ( 1,4)	-	-	
Moderada	-	-	-	
Extensa	-	-	-	
<b>Cervicite</b>				$\chi^2 = 37,10$
Ausente	46 (63,0)	63 (86,3)	70 (95,9)	Basal vs Dia 8-10: p<0,01 Basal vs Dia 22: p<0,01
Leve	18 (24,7)	9 (12,3)	2 ( 2,7)	
Moderada	7 ( 9,6)	1 ( 1,4)	1 ( 1,4)	
Acentuada	2 ( 2,7)	-	-	
<b>Erosão cervical</b>				$\chi^2 = 7,0$
Ausente	67 (91,8)	69 (94,5)	71 (97,3)	Basal vs Dia 8-10: p<0,29 Basal vs Dia 22: p<0,03
Leve	3 ( 4,1)	4 ( 5,5)	2 ( 2,7)	
Moderada	3 ( 4,1)	-	-	
Extensa	-	-	-	

As evoluções das características físicas do corrimento vaginal estão nas TAB. 3

e 4.

TABELA 3

Evolução das características físicas do corrimento genital antes (basal),

no 9º-10º e no 22º dia após o tratamento

<b>Características físicas</b>	<b>BASAL n= 73 N (%)</b>	<b>DIA 8 – 10 n= 73 n (%)</b>	<b>DIA 22 n= 73 n (%)</b>	<b>Teste de McNemar</b>
<b>Quantidade</b>				
Ausente	-	26 (35,6)	41 (56,2)	Basal vs Dia 8-10: $\chi^2_1 = 24,04$ ; $p < 0,001$
Escasso	12 (16,4)	32 (43,8)	23 (31,5)	
Moderado	49 (67,1)	13 (17,8)	7 ( 9,6)	Basal vs Dia 22: $\chi^2_1 = 39,0$ ; $2 p < 0,001$
Excessivo	12 (16,4)	2 ( 2,7)	1 ( 1,4)	
Não avaliado	-	-	1 ( 1,4)	
<b>Aparência</b>				
Espesso	22 (30,1)	24 (32,9)	19 (26,0)	Basal vs Dia 8-10: $\chi^2_1 = 6,26$ ; $p < 0,025$
Coagulado	21 (28,8)	9 (12,3)	3 ( 4,1)	
Homogêneo	25 (34,2)	24 (32,9)	22 (30,1)	Basal vs Dia 22: $\chi^2_1 = 7,56$ ; $p < 0,01$
Purulento	5 ( 6,8)	-	1 ( 1,4)	
Ausente	-	16 (21,9)	28 (38,4)	
<b>Odor</b>				
Forte	6 ( 8,2)	-	2 ( 2,7)	Basal vs Dia 8-10: $\chi^2_1 = 26,28$ ; $p < 0,001$
Leve	15 (20,5)	6 ( 8,2)	2 ( 2,7)	
Nenhum	38 (52,1)	63 (86,3)	59 (80,8)	Basal vs Dia 22: $\chi^2_1 = 29,03$ ; $p < 0,001$
De peixe	14 (19,2)	-	1 ( 1,4)	
Não avaliado	-	4 ( 5,5)	9 (12,3)	
<b>Cor</b>				
Claro	5 ( 6,8)	31 (42,5)	30 (41,1)	Basal vs Dia 8-10: $\chi^2_1 = 24,30$ ; $p < 0,001$
Branco	52 (71,2)	19 (26,0)	16 (21,9)	
Verde-amarelado/marrom	11 (15,1)	12 (16,4)	7 ( 9,6)	Basal vs Dia 22: $\chi^2_1 = 26,28$ ; $p < 0,001$
Com sangue	3 ( 4,1)	-	1 ( 1,4)	
Cinza	2 ( 2,7)	-	1 ( 1,4)	
Ausência de secreção	-	11 (15,1)	18 (24,7)	

TABELA 4

Evolução das avaliações do pH, teste do cheiro e duração do corrimento genital antes (basal), no 9º-10º e no 22º dia após o tratamento

<b>Avaliações</b>	<b>BASAL</b>	<b>DIA 8 – 10</b>	<b>DIA 22</b>	<b>Teste</b>
<b>pH vaginal</b> Média ± dp Mínimo – Máximo	n= 70 4,8 ± 0,6 3,8 – 7,0	n= 72 4,6 ± 0,6 3,8 – 5,4	n= 69 4,4 ± 0,4 3,8 – 5,4	Teste de Wilcoxon  Basal vs Dia 8-10: T= 541,4 ; p = 0,36  Basal vs Dia 22: T = 132,5; p = 0,000001
<b>Odor (teste do cheiro)</b> Positivo Duvidoso Normal	n= 73 19 (26,0) 1 ( 1,4) 53 (72,6)	n= 73 1 ( 1,4) - 72 (98,6)	n= 73 7 ( 9,6) - 66 (90,4)	Teste de McNemar Basal vs Dia 8-10: $\chi^2_1 = 16,41 - p < 0,001$ Basal vs Dia 22: $\chi^2_1 = 7,68 - p < 0,01$
<b>Duração do corrimento</b> (dias) Média ± dp Mínimo – Máximo	n= 72 57,6 ± 92,9 2 – 365	n= 58 4,6 ± 3,2 (3,0) 0 – 13	n= 69 1,6 ± 5,0 (0,0) 0 – 28	Teste de Wilcoxon  Basal vs Dia 8-10: T= 15,5; p < 0,000001  Basal vs Dia 22: T= 38,0; p < 0,000001

As evoluções das avaliações microscópicas dos esfregaços cérvico-vaginais e das culturas das secreções vaginais podem ser vistas nas TAB. 5 e 6, respectivamente.

TABELA 5

Evolução das avaliações do esfregaço vaginal antes (basal),  
no 9º-10º e no 22º dia após o tratamento

<b>Avaliações do esfregaço cérvico-vaginal</b>	<b>BASAL n= 73 n (%)</b>	<b>DIA 8 – 10 n= 73 n (%)</b>	<b>DIA 22 n= 73 n (%)</b>	<b>Teste de McNemar</b>
<b><i>T. Vaginalis</i></b>	N = 73	N = 73	N = 73	
Não	72 (98,6)	73 (100)	73 (100)	-
Sim	1 ( 1,4)	-	-	
<b>Célula indicadora</b>	N = 73	N = 73	N = 73	Basal vs Dia 8-10: $\chi^2_1 = 14,45 - p<0,001$
Não	53 (72,6)	70 (95,9)	65 (89,0)	Basal vs Dia 22: $\chi^2_1 = 7,58 - p<0,01$
Sim	20 (27,4)	3 ( 4,1)	8 (11,0)	
<b>Lactobacilos</b>	N = 73	N = 73	N = 73	Basal vs Dia 8-10: $\chi^2_1 = 4,32 - p<0,05 - ns$
Não	29 (39,7)	18 (24,7)	16 (21,9)	Basal vs Dia 22: $\chi^2_1 = 6,04 - p<0,02$
Sim	44 (60,3)	55 (75,3)	57 (78,1)	
<b>Esporos/hifas</b>	N = 73	N = 73	N = 73	Basal vs Dia 8-10: $\chi^2_1 = 11,08 - p<0,001$
Não	51 (69,8)	73 (100)	70 (95,9)	Basal vs Dia 22: $\chi^2_1 = 5,79 - p<0,02$
Sim	22 (30,2)	-	3 ( 4,1)	

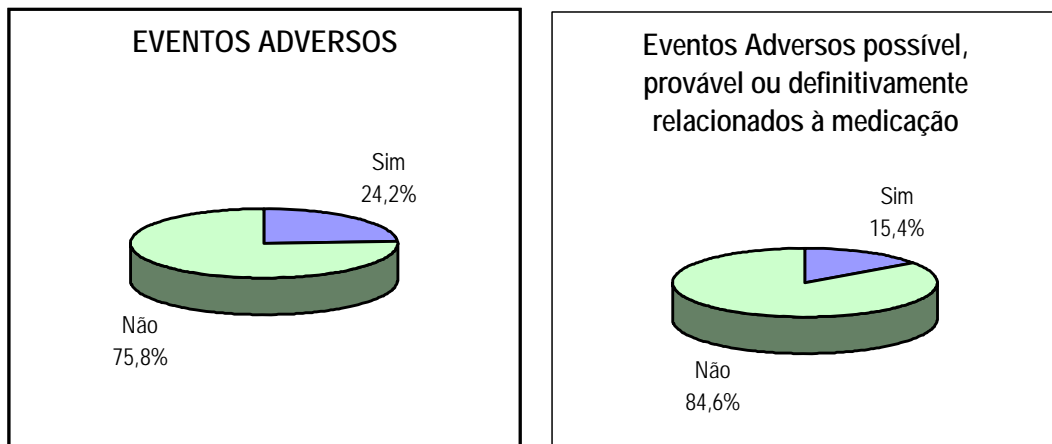


TABELA 6

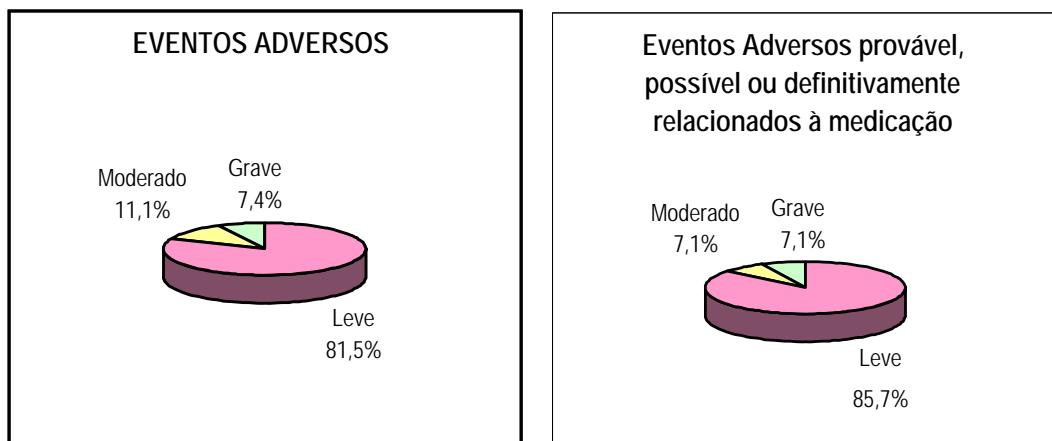
Evolução das avaliações microbiológicas do conteúdo vaginal antes (basal),  
no 8º-10º e no 22º dia após o tratamento

Microorganismos isolados	BASAL n= 73 n (%)	DIA 8 – 10 n= 73 n (%)	DIA 22 n= 73 n (%)	Teste de McNemar
<b><i>Trichomonas vaginalis</i></b>				
Sem crescimento	72 (98,6)	72 (98,6)	73 (100)	-
Com crescimento	1 ( 1,4)	1 ( 1,4)	-	
<b><i>Candida albicans</i></b>				
Sem crescimento	50 (68,5)	72 (98,6)	67 (91,8)	Basal vs Dia 8-10: $\chi^2_1 = 16,05$ ; $p < 0,001$
Com crescimento	19 (26,0)	1 ( 1,4)	6 ( 8,2)	Basal vs Dia 22: $\chi^2_1 = 8,47$ ; $p < 0,01$
Suspeito	4 ( 5,5)	-	-	
<b><i>Gardnerella vaginalis</i></b>				
Sem crescimento	49 (67,1)	67 (91,8)	65 (89,0)	Basal vs Dia 8-10: $\chi^2_1 = 11,53$ ; $p < 0,001$
Com crescimento	21 (28,8)	6 ( 8,2)	6 ( 8,2)	Basal vs Dia 22: $\chi^2_1 = 8,47$ ; $p < 0,01$
Suspeito	2 ( 2,7)	-	2 ( 2,7)	
Não avaliado	1 ( 1,4)	-	-	

Do total de pacientes avaliadas, 22 (24,2%) reportaram algum evento adverso que em 14 delas (15,4%) foi descrito como possível, provável ou definitivamente relacionado com a medicação em estudo, sendo os mais frequentes o ardor vaginal e o ardor vulvar (GRÁF. 2). A grande maioria dos eventos foi de intensidade leve (81,5%), com apenas um relato de dismenorréia e um de cefaléia, sendo considerados graves. Observou-se que 14 (51,9%) dos 27 eventos adversos foram considerados possível, provável ou definitivamente relacionado à medicação em estudo, sendo que 12 (85,7%) relacionados com a medicação foram considerados leves (GRÁF. 3 e 4).



**GRÁFICO 2 -** Eventos adversos apresentados pelas pacientes e sua relação com o uso do medicamento.



**GRÁFICO 3 -** Intensidade dos eventos adversos apresentados pelas participantes do estudo e sua relação com o uso do medicamento.

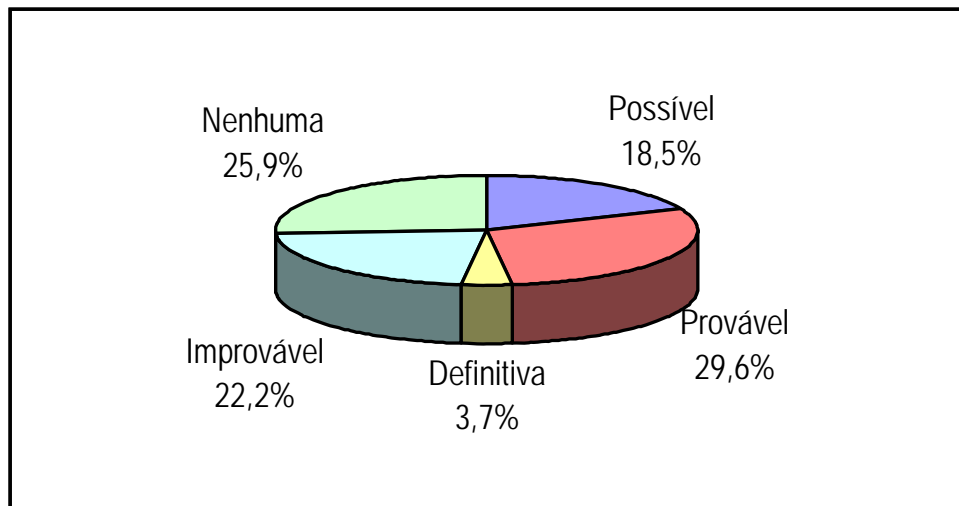


GRAFICO 4 - Relação causal dos eventos adversos apresentados pelas participantes do estudo.

## 4 DISCUSSÃO

O reconhecimento da importância das vulvovaginites e sua associação com doenças sexualmente transmissíveis e com prognósticos reprodutivos adversos<sup>10,48,49</sup> têm levado à busca por melhores e mais amplos tratamentos.

O corrimento vaginal tem ampla gama de diagnósticos diferenciais e o sucesso do tratamento frequentemente depende de um diagnóstico correto<sup>25</sup>, entretanto, grande parte das pacientes é tratada sem utilização de testes complementares. A disponibilidade de tratamentos de amplo espectro que englobem as principais causas de vaginite e a ausência de diagnóstico em 30% das pacientes, mesmo após avaliação completa, explicam por que muitos ginecologistas utilizam essas formulações para o tratamento<sup>22,53</sup>. Além disso, há uma pobre correlação entre a identificação do microorganismo e os sintomas relatados pelas pacientes. Por exemplo, *Gardnerella vaginalis*, um dos microorganismos associados à vaginose bacteriana, normalmente habita a vagina<sup>2</sup> e muitas mulheres com *Candida*<sup>2</sup> ou *Trichomonas*<sup>48</sup> na vagina são completamente assintomáticas. Adicionalmente, sintomas associados à vaginite, incluindo corrimento, odor fétido, prurido e desconforto vaginais, não necessariamente indicam a existência da doença, uma vez que eles ocorrem também em pessoas saudáveis. Diagnóstico errado ou não abordagem de infecções associadas, principalmente entre vaginose bacteriana e tricomoníase<sup>124</sup>, pode levar a tratamento inadequado, recorrência e reinfecção. Tudo isso impõe as questões: quais pacientes devem ser tratadas e como devem ser tratados os sintomas vulvovaginais?

O emprego da combinação de 750 mg de metronidazol e 200 mg de nitrato de miconazol com apenas uma aplicação diária por sete dias consecutivos mostrou notável redução nos sintomas e sinais da vaginite de maneira geral, sendo que a cura clínica

ocorreu em 87,7% dos casos. O resultado está de acordo com três estudos publicados<sup>125-127</sup>, realizados com a utilização vaginal da associação de metronidazol 500 mg e nitrato de miconazol 100 mg em duas aplicações diárias por sete ou 14 dias, quando as taxas de cura clínica variaram de 73 a 91%<sup>125-127</sup>.

Neste estudo, as taxas de cura comprovada por microscopia e cultura para *Candida albicans* foram de 81,8 e 73,9%, respectivamente. Esses achados encontram-se compatíveis com aqueles já publicados: a taxa de cura microbiológica para o tratamento de vaginite com miconazol tópico por fungos do gênero *Candida* de acordo com a literatura varia de 81,0 a 84,4%, quando se utiliza metronidazol e miconazol tópicos associados<sup>125-127</sup>. O tratamento tópico para candidíase utilizando compostos azólicos traz o alívio de sintomas e cultura negativa em torno de 70-90% das pacientes<sup>34,128-131</sup>.

Medidas de eficácia terapêutica são dependentes de testes de confirmação confiáveis para vaginose bacteriana e obviamente os sintomas devem ser considerados quando se avaliam os resultados da terapêutica. Houve alteração significativa no teste do cheiro ( $p<0,01$ ), no pH vaginal ( $p=0,000001$ ) e na presença de células indicadoras ( $p<0,01$ ), confirmando a eficácia com cura de 80%, quando se utilizaram os critérios de Amsel<sup>51</sup>. Apesar do uso dos critérios de Amsel para diagnóstico de vaginose bacteriana ser simples, estes têm menos sensibilidade quando comparados com os critérios de Nugent<sup>52,132,133</sup>.

A taxa de cura no tratamento da vaginose bacteriana em curto prazo com emprego do metronidazol tópico, de acordo com a literatura, excede 80%, embora a recorrência seja alta (30%) dentro de três meses<sup>34,134,135</sup>. O objetivo no tratamento da vaginose bacteriana é permitir o restabelecimento de um ambiente vaginal normal, pelo decréscimo da flora vaginal anormal associada à vaginose bacteriana, evitando-se o impacto negativo no crescimento de espécies normais de lactobacilos.

Na presente avaliação, houve aumento significativo de lactobacilos nos esfregaços vaginais examinados ao final do estudo. A negatificação da cultura para *Gardnerella vaginalis* foi de 63,6% após o tratamento, em relação ao início do estudo, mesmo sabendo-se que a cultura não é um bom método para diagnóstico de vaginose bacteriana. Hillier descreve que a cultura para *Gardnerella vaginalis* foi positiva em 36 a 55% das mulheres sem sintomas e sinais clínicos de vaginose bacteriana, levando a baixo valor preditivo positivo, não sendo recomendada para diagnóstico de vaginose e não devendo ser utilizada para direcionar a terapia e para teste de cura após o tratamento<sup>136</sup>. A taxa de cura microbiológica para o tratamento de vaginose bacteriana, de acordo com a literatura, varia de 86,6 a 93,4%, quando se utilizam metronidazol e miconazol tópicos associados<sup>125-127</sup>.

Apenas uma paciente apresentou microscopia e cultura positiva para *Trichomonas vaginalis*, evoluindo para cura até o final deste estudo.

O tratamento tópico com azólicos e nitroimidazólicos reduz a chance de eventos adversos mais comumente observados com o regime oral<sup>77</sup>. Tratamento tópico de candidíase com qualquer azólico raramente provoca efeitos colaterais, embora queimação e irritação vulvovaginal possam ocorrer<sup>3</sup>. A principal vantagem do uso do metronidazol tópico é a acentuada redução dos sintomas gastrointestinais. Além disso, podem ocorrer reações *disulfiram-like* e desenvolvimento de candidíase vulvovaginal sintomática após o tratamento oral<sup>3,107,137</sup>.

Neste estudo, a medicação foi bem tolerada. A grande maioria dos eventos foi de intensidade leve, sendo grande parte ardor vaginal ou vulvar após o início do uso do óvulo. Uma paciente apresentou dor abdominal leve e outra náusea, com o uso do medicamento. Apenas um pouco mais da metade desses eventos tinha relação pelo menos possível com a medicação do estudo.

## **5 CONCLUSÃO**

O uso da combinação de metronidazol 750 mg e nitrato de miconazol 200 mg em uma aplicação diária por sete dias consecutivos mostrou-se eficaz para o tratamento das causas mais comuns de vaginite e foi bem tolerado pelas usuárias.

## REFERÊNCIAS

1. EDWARDS, L. Vaginitis and balanitis. *In*: EDWARDS L. **Genital dermatology atlas**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p.227, 2004.
2. SOBEL, J.D. Current concepts: vaginitis. **N Engl J Med**, Boston, v.337: p.1896-1903, 1997.
3. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Practice Bulletin n° 72: vaginitis. **Obstet Gynecol**; London, v.107: p.1195, May, 2006.
4. KENT, H.L. Epidemiology of vaginitis. **Am J Obstet Gynecol**; Saint Louis, v.165: p.1168-76, 1991.
5. EGAN, M.E.; LIPSKY, M.S. Diagnosis of vaginitis. **Am Fam Physician**; Kansas City, v.62: p.1095-104, 2000.
6. MITCHELL, H. Vaginal discharge – causes, diagnosis, and treatment. **BMJ**; London, v.28: p.1306-1308, 2004.
7. GIRALDO, P.C. *et al.* Vulvovaginites: aspectos habitualmente não considerados. **J Bras Ginec**; São Paulo, v.107, n.4: p.89-93, 1997.
8. DUARTE, G.; LANDERS, D.V. Vulvovaginites: aspectos epidemiológicos. **J Bras Doenças Sex Transm**; São Paulo, v.10:p.4-14, 1998.
9. SEWANKAMBO, N. *et al.* HIV infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis. **Lancet**; London, v.350: p.546-50, 1997.
10. GOLDENBERG, R.L. *et al.* The HPTN 024 study: the efficacy of antibiotics to prevent chorioamnionitis and preterm birth. **Am J Obstet Gynecol**; Saint Louis, v.194: p.650-61, 2006.
11. CARR, P.L.; FELSENSTEIN, D.; FRIEDMAN, R.H. Evaluation and management of vaginitis. **J Gen Intern Med**; Philadelphia, v.13: p.335-346, 1998.
12. ESCHENBACH, D.A. *et al.* Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora. **Clin Infect Dis**; Washington, v.30: p.901-7, 2000.
13. BURTON, J.P.; REID, G. Evaluation of the bacterial vaginal flora of 20 postmenopausal women by direct (Nugent score) and molecular (polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis) techniques. **J Infect Dis**; Milão, v.186: p. 1770-80, 2002.
14. SCHWEBKE, J.R.; RICHEY, C.M.; WEISS, H.L. Correlation of behaviors with microbiological changes in vaginal flora. **J Infect Dis**; Milão, v.180: p.1632-36, 1999.



15. CLARKE, J.G. *et al.* Microflora changes with the use of a vaginal microbicide. **Sex Transm Dis**, Philadelphia, v.29: p.288-93, 2002.
16. NESS, R.B. *et al.* Douching in relation to bacterial vaginosis, lactobacilli, and facultative bacteria in the vagina. **Obstet Gynecol**; London, v.100: p.765, 2002.
17. PRIESTLY, C.J. *et al.* What is normal vaginal flora? **Genitourin Med**; London v.73:p.23-8, 1997.
18. HYMAN, R.W. *et al.* Microbes on the human vaginal epithelium. **Proc Natl Acad Sci**, Washington, USA; v.102: p.7952-7, 2005.
19. HILL, J.E. *et al.* Characterization of vaginal microflora of healthy, nonpregnant women by chaperonin-60 sequence-based methods. **Am J Obstet Gynecol**; Saint Louis, v.193, p.682-92, 2005.
20. AROUTCHEVA, A. *et al.* Defense factors of vaginal lactobacilli. **Am J Obstet Gynecol**; Saint Louis, v.185, n.2: p.375-9, 2001.
21. MIJAC, V.D. *et al.* Hydrogen peroxide producing lactobacilli in women with vaginal infections. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**; Amsterdam, v.129: p.69-76, 2006.
22. SCHAAF, V.M.; PERZ-STABLE, E.J.; BORCHARDT, K. The limited value of symptoms and signs in the diagnosis of vaginal infections. **Arch Intern Med**; Chicago, v.150: p.1929-33, 1990.
23. ANDERSON, M.R.; KARASZ, A.; FRIEDLAND, S. Are vaginal symptoms ever normal? A review of the literature. **Med Gen Med**; New York, v.6: p.49-53, 2004.
24. KARASZ, A; ANDERSON, M. The vaginitis monologues: women`s experiences of vaginal complaints in a primary care setting. **Social Science Med**; Oxford, v.56: p.1013-1021, 2003.
25. ANDERSON, M.R.; KLINK, K.; COHRSEN, A. Evaluation of vaginal complaints. **JAMA**; Chicago, v.291: p.1368-79, 2004.
26. HAEFNER, H.K. Current evaluation and management of vulvovaginitis. **Clin Obst Gynecol**; Philadelphia, v.42, n.2: p.184-95, 1999.
27. CARNEIRO, S.S. *et al.* Contribuição da citologia de Papanicolaou para o diagnóstico de leveduras em secreção vaginal. **J Bras Doenças Sex Transm**; São Paulo, v.18: p.36-40, 2006.
28. HOLANDA, A.A. *et al.* Candidíase vulvovaginal : uma revisão da literatura. **Femina**; São Paulo, v.33: p.347-51, 2005.
29. SEGAL, E. Candida still number one – what do we know and where we going from there? **Mycoses**; Berlin, v.48 (suppl 1): p.3-11, 2005.

30. BÉLEC, L. Defenses of the female genital tract against infection. **J Gynecol Obst Biol Reprod**; Paris, v.31: p.4S45-59, 2002.
31. REED, B.D. *et al.* Sexual behaviors and others risk factors for Candida vulvovaginitis. **J Womens Health Gen Based Med**; New York, v.9: p.645-655, 2000.
32. GEIGER, A.M.; FOXMAN, B. Risk factors in vulvovaginal candidiasis: a case control study among university students. **Epidemiology**; North Caroline, v.7: p.182-7, 1996.
33. BEIGI, R.H. *et al.* Vaginal yeast colonization in nonpregnant women: a longitudinal study. **Obstet Gynecol**; London, p.104: p.926-30, 2004.
34. **Center for Disease Control and Prevention.** Disponível em: [www.cdc.gov/std/treatment/2006/toc.htm](http://www.cdc.gov/std/treatment/2006/toc.htm) Acesso em 23 de março de 2007.
35. SOBEL, J.D. *et al.* Treatment of complicated Candida vaginitis: comparison of single and sequential doses of fluconazole. **Am J Obstet Gynecol**; Saint Louis, v.185: p.363-9, 2001.
36. ESCHENBACH, D.A. History and review of bacterial vaginosis. **Am J Obst Gynecol**; Saint Louis, v.169: p.441-5, 1993.
37. HAMPTON, T. High prevalence of lesser-known STDs. **JAMA**; Chicago, v.295: p.2467, 2006.
38. SMART, S.; SINGAL, A.; MINDEL, A. Social and sexual risk factors for bacterial vaginosis. **Sex Transm Infect**; London, v.80: p.58-62, 2004.
39. NESS, R.B. *et al.* Douching in relation to bacterial vaginosis, lactobacilli, and facultative bacteria in the vagina. **Obstet Gynecol**; London, v.100: p.765, 2002.
40. BRADSHAW, C.S. *et al.* Higher-risk behavioral practices associated with vaginosis compared with vaginal candidiasis. **Obst Gynecol**; London, v.106: p.105-14, 2005.
41. HARMANLI, OH, *et al.* Urinary tract infections in women with bacterial vaginosis. **Obstet Gynecol**; London, v.95: p.710-2, 2000.
42. ALFONSI, G.A.; SHLAY, J.C.; PARKER, S. What is the best approach for managing recurrent bacterial vaginosis? **J Fam Prac**; New York, v.53: p.650-2, 2004.
43. BUMP, R.C.; BUESCHING, W.J. 3<sup>rd</sup>. Bacterial vaginosis in virginal and sexually active adolescent females: evidence against exclusive sexual transmission. **Am J Obstet Gynecol**; Saint Louis, v.158: p.935-9, 1998.
44. TABRIZI, S.N. *et al.* Prevalence of Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae in virginal women. **Sex Transm Dis**; Philadelphia, v.33: p. 663-5, 2006.
45. NESS, R.B. *et al.* Douching in relation to bacterial vaginosis, lactobacilli, and facultative bacteria in the vagina. **Obst Gynecol**; London, v.100: p.765-72, 2002.

- 46.FERRIS, M.J. *et al.* Association of *Atopobium vaginae*, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis. **BMC Infect Dis**; London, v.4: p.5-10, 2004..
- 47.De BACKER, E. *et al.* Antibiotic susceptibility of *Atopobium vaginae*. **BMC Infect Dis**; London, v.6: p.51-6, 2006.
- 48.SOBEL, J.D. What's new in bacterial vaginosis and trichomoniasis? **Infect Dis Clin N Am**; Washington, v.19: p.387-406, 2005.
- 49.SOPER, D. Trichomoniasis: under control or undercontrolled? **Am J Obstet Gynecol**; Saint Louis, v.190: p.281-90, 2004.
- 50.GIRALDO, P.C. *et al.* Vaginal colonization by *Candida* in asymptomatic with and without a history of recurrent vulvovaginal candidiasis. **Obstet Gynecol**; London, v.95: p.413-416, 2000.
- 51.AMSEL, R. *Et al.* Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. **Am J Med**; New York, v.74: p.14-22, 1983.
- 52.NUGENT, R.P.; KROHN, M.A.; HILLIER, S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. **J Clin Microbiol**; Kingston, v.29: p.297-301, 1991.
- 53.LANDERS, D.V. *et al.* Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. **Am J Obstet Gynecol**; Saint Louis, v.190: p.1004-10, 2004.
- 54.SIMÕES, J.A. *et al.* Clinical diagnosis of bacterial vaginosis. **Int J Obstet Gynecol**; New York, v.94: p.28-32, 2006.
- 55.KROHN, M.A.; HILLIER, S.L.; ESCHENBACH, D.A. Comparison of methods for diagnosing bacterial vaginosis among pregnant women. **J Clin Microbiol**; Kingston, v.27: p.1266-71, 1989.
- 56.SCHWEBKE, J.R. *et al.* Validity of the vaginal gram stain for the diagnosis of bacterial vaginosis. **Obstet Gynecol**; London, v.88: p.573-6, 1996.
- 57.GUTMAN, R.E. *et al.* Evaluation of clinical methods for diagnosing bacterial vaginosis. **Obstet Gynecol**; London, v.105: p.551-6, 2005.
- 58.SOPER, D.E. Taking the guesswork out of diagnosis and managing vaginitis. **Contemporary OB/GYN**; N Jersey, v.50: p.32-9, 2005.
- 59.BEIJ, R.H. *et al.* Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. **Am J Obstet Gynecol**; Saint Louis, v.191: p.1124-9, 2004.
- 60.KOUMANS, E.H.; KENDRICK, J.S. Preventing adverse sequelae of bacterial vaginosis: a public health program and research agenda. CDC Bacterial Vaginosis Working Group. **Sex Transm Dis**; Philadelphia, v.28: p.292-7, 2001.

61. McDONALD, H.; BROCKLEHURST, P.; PARSONS, J. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. (**Cochrane Review**). The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: last update 27 october, 2004.
62. HILLIER, S.L. *et al.* Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. **N Engl J Med**; Boston, v.333: p.1737-42, 1995.
63. KLEBANOFF, M.A. *et al.* Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. **N Engl J Med**; Boston, v.345: p.487-93, 2001.
64. GÜLMEZOĞLU, A.M. Interventions for trichomoniasis in pregnancy (**Cochrane Review**). The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: last update 24 may 2002.
65. McCLELLAND, R.S. *et al.* Infection with *Trichomonas vaginalis* increase the risk of HIV-1 acquisition. **J Infect Dis**; Washington, v.195: p.698-702, 2007.
66. WANG, C.C. *et al.* The effect of treatment of vaginal infections on shedding of human immunodeficiency virus type 1. **J Infect Dis**; Washington, v.183: p.1017-22, 2001.
67. MOODLEY, P. *et al.* *Trichomonas vaginalis* is associated with pelvic inflammatory disease in women infected with human immunodeficiency virus. **Clin Infect Dis**; Washington, v.34: p.519-22, 2002.
68. SOPER, D.E.; BUMP, R.C.; HURT, W.G. Bacterial vaginosis and trichomoniasis are risk factors for cuff cellulites after abdominal hysterectomy. **Am J Obstet Gynecol**; Saint Louis, v.163: p.1016-21, 1990.
69. PHILLIPS, A.J. Treatment of non-albicans *Candida* vaginitis with amphotericin B vaginal suppositories. **Am J Obstet Gynecol**; Saint Louis, v.192, n.6: p.2009-13, Jun. 2005.
70. YOUNG, G.L.; JEWELL, D. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy. (**Cochrane Review**). The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: last update 01 july 2001.
71. REEF, S.E. *et al.* Treatment options for vulvovaginal candidiasis. **Clin Infect Dis**; Washington, 20(suppl.1): S80-S90, 1995.
72. MARRAZO, J. Extracts from "Concise Clinical Evidence". Vulvovaginal candidiasis. **BMJ**; London, v.325: p.586-587, 2002.
73. WATSON, M.C. *et al.* Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole antifungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). (**Cochrane Review**). The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: last update 28 May 2001.
74. EDELMAN, D.A.; GRANT, S. One day therapy for vaginal candidiasis. **J Reprod Med**; Los Angeles, v.44: p.543-7, 1999.

- 75.SOBEL, J.D. *et al.* Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. **Am J Obstet Gynecol**; Saint Louis, v.178, n.2: p.203-11, 1998.
- 76.SOBEL, J.D. *et al.* Single oral dose fluconazole compared with conventional topical therapy of Candida vaginitis. **Am J Obst Gynecol**; Saint Louis, v.172: p.1263-8, 1995.
- 77.EDWARDS, L. The diagnosis and treatment of infectious vaginitis. **Dermatol Ther**; Copenhagen, v.17: p.102-110, 2004.
- 78.FOODS AND DRUGS ADMINISTRATION. Disponível em: [www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/jul\\_PI/SporanoxCaps\\_PI.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/jul_PI/SporanoxCaps_PI.pdf) Acesso em 23 março de 2007.
- 79.MARRAZZO, J. Vulvovaginal candidiasis. **BMJ**; London, v.326: p.993-4, 2003.
- 80.FERRIS, D.G. *et al.* Over-the-counter antifungal drug misuse associated with patient-diagnosed vulvovaginal candidiasis. **Obst Gynecol**; London, v.99: p.419-25, 2002.
- 81.SOBEL, J.D. *et al.* Treatment of vaginitis caused by Candida glabrata: use of topical boric acid and flucytosine. **Am J Obstet Gynecol**: Saint Louis, v.189: p.1297-300, 2003.
- 82.PIROTTA, M. *et al.* Effect of lactobacillus in preventing pos-antibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomized controlled trial. **BMJ**; London, v.329: p.548-58, 2004.
- 83.FONG, I.W. The value of treating the sexual partner of women with recurrent vaginal candidiasis with ketoconazole. **Genitourin Med**; London, v.68: p.174-6, 1992.
- 84.RINGDAHL, E.N. Treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. **Am Fam Physician**; Kansas City, v.61: p.3306-12, 2000.
- 85.SPACEK, J.; BUCHTA, V. Itraconazole in the treatment of acute and recurrent vulvovaginal candidosis: comparison of a 1-day and a 3-day regimen. **Mycoses**; Berlin, v.48: p.165-171, 2005.
- 86.PATEL, D.A. *et al.* Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: Results of a prospective cohort study. **Am J Obst Gynecol**; Saint Louis, v.190: p.644-53, 2004.
- 87.SOBEL, J.D. *et al.* Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. **N Engl J Med**; Boston, v. 351: p.876-83, 2004.
- 88.ESCHENBACH, D.A. Chronic vulvovaginal candidiasis. **N Engl J Med**; Boston, v.351:p.851-2, 2004.
- 89.SAY, J.P.; JACYNTHO, C. Difficult-to-manage vaginitis. **Clin Obstet Gynecol**; Philadelphia, v.48: p.753-68, 2005.

- 90.SOOD, G. *et al.* Terconazole cream for non *Candida albicans* fungal vaginitis: results of a retrospective analysis. **Infect Dis Obstet Gynecol**; New York, v.8: p.240-3, 2000.
- 91.FERRIS, D.G. *et al.* Treatment of bacterial vaginosis: a comparison of oral metronidazole, metronidazole vaginal gel, and clindamycin vaginal cream. **J Fam Pract**; New York, v.41: p.443-9, 1995.
- 92.PAAVONEN, J. *et al.* Vaginal clindamycin and oral metronidazole for bacterial vaginosis: a randomized trial. **Obst Gynecol**; London, v.96: p.256-60, 2000.
- 93.LIVENGOOD, C.H. *et al.* Comparison of once daily and twice daily dosing of 0,75% metronidazole gel in the treatment of bacterial vaginosis. **Sex Transm Dis**; Philadelphia, v.26: p.137-42, 1999.
- 94.FOODS AND DRUGS ADMINISTRATION. Disponível em: [www.fda.gov/cder/foi/label/2004/21618\\_tindamax\\_lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/21618_tindamax_lbl.pdf) Acesso em 23 de março de 2007.
- 95.WILSON, J. Managing recurrent bacterial vaginosis. **Sex Transm Infect**; London, v.80: p.8-11, 2004.
- 96.YUDIN, M.H. *et al.* Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy: a randomized trial. **Obstet Gynecol**; London, v.102: p.527-34, 2003.
- 97.UGWUMADU, A. *et al.* Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomized controlled trial. **Lancet**; London, v.361: p.983-7, 2003.
- 98.CAREY, J.C. *et al.* Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. **N Engl J Med**; Boston, v.342: p.534-40, 2000.
- 99.OKUN, N.; GRONAU, K.A.; HANNAH, M.E. Antibiotics for bacterial vaginosis or *Trichomonas vaginalis* in pregnancy: a systematic review. **Obstet Gynecol**; London, v.105: p.857-868, 2005.
- 100.CARO-PATON, T. *et al.* Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. **Br J Clin Pharmacol**; São Paulo, v.44: p.179-82, 1997.
- 101.BURTIN, P. *et al.* Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. **Obstet Gynecol**; London, v.172: p.525-9. with bacterial vaginosis, 1995.
- 102.HAY, P.; UGWUMADU, A.H.N.; MANYONDA, I.T. Oral clindamycin prevents spontaneous preterm birth and mid trimester miscarriage in pregnant women. **Int J STD AIDS**; Bethesda, v.12(Suppl 2): p.70-1, 2001.
- 103.VERMEULEN, G.M.; BRUINSE, H.W. Prophylactic administration of clindamycin 2% vaginal cream to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women with

- an increased recurrence risk: a randomized placebo-controlled double-blind trial. **Br J Obst Gynecol**; London, v.106: p.652-7, 1999.
- 104.UGWUMADU, A. *et al.* Natural history of bacterial vaginosis and intermediate flora in pregnancy and effect of oral clindamycin. **Obstet Gynecol**; London, v.104: p.114-9, 2004.
- 105.BEIGI, R.H. *et al.* Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. **Am J Obstet Gynecol**; Saint Louis, v.191: p.1124-9, 2004.
- 106.BAYLSON, F.A.; NYIRJESY, P.; WEITZ, M.V. Treatment of recurrent bacterial vaginosis with tinidazole. **Obstet Gynecol**; London, v.104: p.931-2, 2004.
- 107.SOBEL, J.D. *et al.* Suppressive antibacterial therapy with 0,75% metronidazol vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. **Am J Obstet Gynecol**; Saint Louis, v.194: p.1283-9, 2006.
- 108.THOMAS, K.K. *et al.* Why do different criteria for 'cure' yield different conclusions in comparing two treatments for bacterial vaginosis? **Sex Transm Dis**; Philadelphia, v.32, n.9: p.526-30, 2005.
- 109.AUSTIN, M.N. *et al.* Microbiologic response to treatment of bacterial vaginosis with topical clindamycin or metronidazole. **J Clin Microbiol**, Kingston, v.43: p.4492-4497, 2005.
- 110.NYIRJESY, P. *et al.* The effects of intravaginal clindamycin and metronidazole therapy on vaginal lactobacilli in patients with bacterial vaginosis. **Am J Obstet Gynecol**; Saint Louis, v.194, p.1277-82, 2006.
- 111.FORNA, F. Gulmezoglu AM. Interventions for treating trichomoniasis in women. **Cochrane Database Syst Rev**; Oxford, 2: CD000218, 2003.
- 112.duBOUCHET, L. *et al.* A pilot study of metronidazole vaginal gel versus oral metronidazole for the treatment of *Trichomonas vaginalis* vaginitis. **Sex Trans Dis**; Philadelphia, v.25: p.176-79, 1998.
- 113.SOBEL, J.D.; NYIRJESY, P.; BROWN, W. Tinidazole therapy for metronidazole-resistant vaginal trichomoniasis. **Clin Infect Dis**, Washington, v.33: p.1341-6, 2001.
- 114.KIGOZI, G.G. *et al.* Treatment of Trichomoniasis in pregnancy and adverse outcomes of pregnancy: a subanalysis of a randomized trial in Rakai, Uganda. **Am J Obst Gynecol**; Saint Louis, v.189: p.1398-400, 2003.
- 115.FOODS AND DRUGS ADMINISTRATION. Disponível em: [www.fda.gov/fdac/features/2001/301\\_preg.html](http://www.fda.gov/fdac/features/2001/301_preg.html) Acesso em 23 de março de 2007.
- 116.FOTHERGILL, A.W. Miconazole: a historical perspective. **Expert Rev Anti Infect Ther**; Amsterdam, v.4, n.2: p.171-5, 2006.

- 117.RICHTER, S.S. *et al.* Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. **J Clin Microbiol**; Kingston, v.43: p.2155-62, 2005.
- 118.CZEIZEL, A.E.; KAZY, Z.; PUHO, E. Population based case-control teratologic study of topical miconazole. **Congenit Anom; Kyoto**, v.44: p.41-5, 2003.
- 119.KAZY, K.; PUHO, E.; CUEIZEL, A.E. The possible association between the combination of vaginal metronidazole and miconazole treatment and poly-syndactyly population-based case-control teratology study. **Reprod Toxicol**; New York, v.20: p.89-94, 2005.
- 120.HAGER, W.D.; RAPP, R.P. Metronidazole. **Obst Gynecol Clin N Am**; New York, v.19, b.3: p.497-510, 1992.
- 121.HARDMAN, J.G. *et al.* **The pharmacological basis of therapeutics**. New York: The McGraw-Hill Companies, 1825p, 2001.
- 122.KATZUNG, B.G. **Farmacologia Básica e Clínica**. Rio de Janeiro: Ganabara Koogan SA, 755p, 1994.
- 123.LAMP, K.C. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials. **Clin Pharmacokinet**; Philadelphia, v.36, n.5: p.353-73, 1999.
- 124.LARSSON, P.G. *et al.* Bacterial vaginosis. Transmission, role in genital tract infection and pregnancy outcome: an enigma. **APMIS**; Copenhagen, v.113: p.233-45, 2005.
- 125.ÖZYURT, E. *et al.* Efficacy of 7 day treatment with metronodazole + miconazole (Neo-Penotran®) – a triple-active pessary for the treatment of single and mixed infections. **Int J Gynecol Obstet**; New York, v.74: p.35-43, 2001.
- 126.KÜKNER, S. *et al.* Gökmen: treatment of vaginitis. **Int J Gynecol Obstet**; New York, v.52, n.1: p.43-7, Jan, 1996.
- 127.MORTON, O. Neotran® - a new double-active pessary for the treatment of vaginitis. **J Int Med Res**; London, v.21, n.1: p.36-46, Jan-Feb, 1993.
- 128.UPMALIS, D.H. *et al.* Single dose miconazole nitrate vaginal ovule in the tratment of vulvovaginal candidiasis: two single-blind, contolled studies versus miconazole nitrate 100 mg cream for 7 days. **J Womens Health Gend Based Med**; New York, v.9, n.4: p.421-9, May 2000.
- 129.EMELE, F.E. *et al.* A comparative clinical evaluation of econazole nitrte, miconazole and nystatin in the treatment of vaginal candidiasis. **West Afr J Med**; Lagos, v.19, n.1: p.12-5, Jan-Feb, 2000.
- 130.BROWM, D.; HENZL, M.R.; KAUFMAN, R.H. Butoconazole nitrate 2% for vulvovaginal candidiasis. New, single dose vaginal cream formulation vs seven day treatment with miconazole nitrate. Gynazole Study Group. **J Reprod Med**; Los Angeles, v.44, n11: p.933-8, Nov. 1999.



- 131.OWEN, M.K.; CLENNEY, T.L. Management of vaginitis. **Am Fam Physician**; Kansas City, v.70: p.2125-32, 2004.
- 132.SCHWEBKE, J.R. *et al.* Validity of the vaginal gram stain for the diagnosis of bacterial vaginosis. **Obstet Gynecol**; London, v.88: p.573-6, 1996.
- 133.SHA, B.E. *et al.* Utility of Amsel criteria, Nugent score, and quantitative PCR for Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, and Lactobacilos spp. for diagnosis of bacterial vaginosis in human immunodeficiency virus-infected women. **J Clin Microbiol**; Kingston, v.43, n.9: p.4607-12, 2005.
- 134.JOESOEF, M.R.; SCHMID, G.P.; HILLIER, S.L. Bacterial vaginosis: a rewiew of treatment options and potential clinical indications for therapy. **Clin Infect Dis**; Washington, Suppl 1:S57-65, 1999.
- 135.WILSON, T. Managing recurrent bacterial vaginosis. **Sex Trans Infect**; London, v.80: p.8-11, 2004.
- 136.HILLIER, S.L. Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. **Am J Obstet Gynecol**; Saint Louis, v.169: p.455-9, 1993.
- 137.HANSON, J.M. *et al.* Metronidazole for bacterial vaginosis. A comparison of vaginal gel vs. oral therapy. **J Reprod Med**; Los Angeles, v.45: p.889-96, 2000.