



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

A eficácia do uso do Metronidazol no tratamento da Vaginose Bacteriana comparando doses múltiplas com dose única: Revisão Sistemática

Diogo Pereira França da Silva

Salvador (Bahia)

Dezembro de 2014

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Silva, Diogo Pereira França da
S586 A eficácia do uso do Metronidazol no tratamento da Vaginose Bacteriana comparando doses múltiplas com dose única: revisão sistemática / Diogo Pereira França da Silva. Salvador: DPF, da Silva, 2014.

vii; 34 fls. : il.

Professora Orientadora: Dr^a. Nilma Antas Neves

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Metronidazol. 2. Vaginose bacteriana. 3. Tratamento. I. Neves, Nilma Antas. I. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 615.281.9



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

A eficácia do uso do Metronidazol no tratamento da Vaginose Bacteriana comparando doses múltiplas com dose única: Revisão Sistemática

Diogo Pereira França da Silva

Professora orientadora: **Nilma Antas Neves**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Dezembro de 2014

Monografia: *A eficácia do uso do Metronidazol no tratamento da Vaginose Bacteriana comparando doses múltiplas com dose única: Revisão Sistemática*, de **Diogo Pereira França da Silva**.

Professora orientadora: **Nilma Antas Neves**

COMISSÃO REVISORA:

- **Nilma Antas Neves** (Presidente), Professora Adjunta IV do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Reprodução Humana, da Faculdade de Medicina da Bahia, Serviço de Ginecologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos.
- **Victor Luiz Correia Nunes**, Professor do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia
- **Maria Betânia Pereira Toralles**, Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Katrine Bezerra Cavalcanti**, Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Patologia Humana e Patologia Experimental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

“Sonhos determinam o que você quer. Ações determinam o que você conquista” (**Aldo Novak**)

EQUIPE

- Diogo Pereira França da Silva, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Endereço para contato: Rua da Mouraria, 90. Bairro Nazaré – 40040-090 Salvador, Bahia, Brasil. Correio-e: diogopereir@yahoo.com.br; e
- Nilma Antas Neves, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios

AGRADECIMENTOS

- Aos meus pais, aos meus familiares, a minha comissão revisora e a minha Professora orientadora, Doutora **Nilma Antas Neves**, pelo acolhimento, disponibilidade e orientação.

ÍNDICE

I. RESUMO	9
II. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	10
III. OBJETIVO	18
IV. METODOLOGIA	19
V. RESULTADOS	20
VI. DISCUSSÃO	27
VII. CONCLUSÕES	30
VIII. SUMMARY	31
IX. REFERÊNCIAS	32

I. RESUMO

A eficácia do uso do Metronidazol no tratamento da Vaginose Bacteriana comparando doses múltiplas com dose única: Revisão Sistemática. A Vaginose Bacteriana (VB) é a causa mais comum de corrimento vaginal em mulheres em idade fértil. É uma síndrome de causa desconhecida, acompanhado por uma perda da acidez vaginal normal. A conduta terapêutica indicada basea-se no uso de antibióticos e/ou imidazólicos, Metronidazol em primeira linha. Nesse contexto, torna-se pertinente investigações futuras e a elaboração de uma revisão sistemática sobre o Metronidazol e sua dosagem mais adequada a ser adotada no tratamento dessa doença. **Objetivo:** Analisar qual o tratamento mais eficaz para Vaginose Bacteriana, comparando os esquemas de tratamento com Metronidazol – dose única (2g) *versus* tratamentos com doses múltiplas, baseado na literatura. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática de publicações científicas em meio eletrônico utilizando a base de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online Medline (MEDLINE/PUBMED) e SciELO. **Resultados:** Foram obtidos 62 artigos através da estratégia de busca no MEDLINE/PUBMED, sendo 10 selecionados para estudo a partir dos critérios pré-estabelecidos. Dentre os artigos selecionados, todos são ensaios clínicos comparativos associados à dosagem do Metronidazol no tratamento da Vaginose Bacteriana específica ou não específica e a porcentagem de cura. **Discussão:** Dois estudos encontraram diferenças significativas favorecendo o regime de sete dias de tratamento. A monifase se apresentou em dois estudos como efeito colateral importante sugerindo uma associação significativa. As taxas de recidivas entre os pacientes não diferiram entre os pacientes submetidos aos diferentes tratamentos. **Conclusão:** É recomendado o tratamento com dose única – Metronidazol 2g como tratamento de escolha para Vaginose Bacteriana.

Palavras – chaves: Metronidazol, Vaginose bacteriana e Tratamento

II. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E JUSTIFICATIVA

Após o advento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), as Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) readquiriram grande importância como problema de saúde pública, visto que elas aumentam o risco de transmissão do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e a falha do diagnóstico e do tratamento precoce leva a diversas complicações e seqüelas, como infertilidade, moléstia inflamatória pélvica aguda, morte fetal, gestação ectópica e câncer genital [31].

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), por dia, no mundo, um milhão de pessoas adquirem uma DST, sendo que percentual variável de 80 a 90% delas vivem em países em desenvolvimento, em que é mais difícil estabelecer o diagnóstico. Anualmente, no mundo, cerca de 1,5 milhão de mulheres são acometidas por episódios agudos de candidíase vaginal, exigindo um gasto econômico direto de pelo menos 180 milhões de reais [24]. No Brasil, são escassos os dados epidemiológicos em relação às DST, pois, nesse grupo de doenças, apenas a AIDS e a sífilis congênita são de notificação compulsória e, mesmo assim, em relação à sífilis congênita, são raros os serviços que a fazem sistematicamente [24]. As mulheres são biologicamente mais susceptíveis às DST, e a maioria é assintomática.

Em populações não selecionadas no Reino Unido, a prevalência de vaginose bacteriana varia entre 10% e 20%, mas pode aumentar para 36% em mulheres que procuram clínicas especializadas e 28% naquelas que procuram um serviço de saúde para acompanhamento da gravidez. A prevalência de mais de 50% foi relatada na Uganda rural [31].

Nos EUA tem sido diagnosticada em 17% a 19% das mulheres em clínicas de planejamento familiar, porém recentemente, foi relatado que dentre 589 mulheres com alguma queixa genital, 46% tinham VB. No Brasil a Vaginose Bacteriana mostra se

muito freqüente, atingindo também cerca de 45% das mulheres com queixa de corrimento vaginal [18].

Uma meta-análise concluiu que a VB tem as características de uma DST. Porém, uma forte evidência contra isso surgiu de estudos que mostraram taxas similares em mulheres que nunca tinham tido relação sexual e mulheres com vida sexual ativa. Em muitos estudos, a VB está associada com a raça negra e o uso do dispositivo intrauterino (DIU), ainda pode surgir espontaneamente próximo ao período de menstruação e pode ser solucionada naturalmente no meio do ciclo [9].

A Vaginose Bacteriana (VB) é um distúrbio do ecossistema vaginal de etiologia polimicrobiana, em que há predomínio de microrganismos anaeróbios. É a mais frequente causa de corrimento genital, responsável por 40 a 50% dos casos, sendo que cerca de metade das mulheres portadoras são assintomáticas [30]. As mulheres na fase reprodutiva têm seu equilíbrio vaginal mantido às custas dos lactobacilos que se constituem de 80% a 95% dos microrganismos presentes na vagina. Os lactobacilos produtores de ácido láctico, peróxido de hidrogênio, entre uma série de outras substâncias, têm efeito protetor contra os patógenos estranhos ao meio vaginal, limitando o crescimento de microrganismos potencialmente nocivos ao equilíbrio do ecossistema vaginal. Essas substâncias são responsáveis pela manutenção do pH vaginal em níveis normais entre 3,5 a 4,5. A VB é caracterizada pela diminuição do número de lactobacilos aeróbios produtores de peróxido de hidrogênio e pelo aumento na concentração de microrganismos anaeróbios, tais como: *Peptostreptococcus*, *Bacteroides sp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus sp.* e *Micoplasma hominis*. A proliferação exacerbada destes microrganismos induz a um decréscimo no número de lactobacilos produtores de peroxidase, que tem efeito virucida e também impede a ativação local do linfócito T CD4, favorecendo a mulher a ficar mais suscetível a ser infectada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida (HIV) [11]. Mulheres de

países com elevada frequência de HIV-AIDS, como Uganda, apresentam prevalência de VB superior a 50% [27].

As bactérias que habitam a vagina são uma importante barreira de defesa do organismo, representando um complexo sistema microbiológico, com cerca de 10^9 unidades formadoras de colônias bacterianas por grama de secreção e dúzias de diferentes espécies[30]. A proliferação de bactérias como *Gardnerella vaginalis* e *Mobiluncus sp*, pouco frequentes na flora vaginal normal, determina redução acentuada dos *Lactobacillus* ou *Bacilos de Doderlein* e elevação do pH vaginal acima de 4,5, propiciando o surgimento dos sintomas de VB. O decréscimo do número de lactobacilos, particularmente os produtores de H_2O_2 (principalmente *L. crispatus* e *L. jensenii*), parece ser o fator mais importante para o aparecimento de complicações associadas com a VB [26 -29]. Além das complicações já citadas (infertilidade, moléstia inflamatória pélvica aguda, morte fetal, gestação ectópica e câncer genital). Durante a gravidez, as infecções determinam abortamentos infectados, corioamnionites, amniorrexe prematura, parto pré-termo, endometrites e infecções de parede pós-cesárea [13 -27].

Estudos mostram que um dos fatores mais relevantes de risco para VB é o uso de dispositivo intrauterino (DIU). Outros fatores predisponentes seriam múltiplos parceiros sexuais, o uso de duchas vaginais, sexo oral, sexo durante as menstruações, entre outros, enquanto que uso de métodos de barreira e anticoncepcionais orais parece proteger contra a VB[21].

Quando há sintomas, o corrimento vaginal é a principal queixa ginecológica das pacientes que procuram a atenção médica. Muitos aspectos modificam a sintomatologia e o aspecto do corrimento vaginal, fazendo com que o diagnóstico, na maioria das vezes, torne-se um procedimento complexo. Apesar disso, a hipótese diagnóstica é frequentemente elaborada quase exclusivamente por uma anamnese, acompanhada

eventualmente de exame especular. Por mais que a experiência do ginecologista seja ampla, não se pode confiar apenas em sinais e sintomas clínicos para fazer o diagnóstico das vulvovaginites, e em especial da VB. Em um número muito grande de casos, os sinais e sintomas não são característicos. Normalmente, são ocultadas pela utilização inadequada de cremes vaginais, duchas vaginais, coito recente, associação de diferentes doenças etc. A automedicação, higiene inadequada, uso de substâncias irritantes locais fazem do corrimento vaginal algo de difícil abordagem nos dias atuais. Por outro lado, alguns estudos indicam que 20% a 25% das mulheres saudáveis e completamente assintomáticas apresentam culturas vaginais positivas para *C. albicans*[25] e *Gardnerella vaginalis* em sua mucosa genital sem qualquer sintoma[11]. Além disto, mulheres assintomáticas com antecedentes de vulvovaginites recorrentes apresentaram, quantitativamente, níveis muito mais altos de *Candida albicans* no epitélio vaginal que mulheres assintomáticas-controle [12], foi identificado *Candida albicans* por cultura e PCR em mulheres assintomáticas, nas taxas de 14,7% e 30%, respectivamente. Considerando-se que a origem do corrimento vaginal é multifatorial e que as associações de diferentes infecções são frequentes, o diagnóstico e o tratamento deverão ser individualizados, sendo inadmissível aceitar um tratamento sintomático e/ou universalmente padronizado, pois a possibilidade de se prescrever uma terapêutica errada é muito grande [31].

A partir dessa perspectiva, a elaboração do diagnóstico das vulvovaginites deveria obrigatoriamente ter uma complementação com exames que incluam mensuração do pH vaginal, teste das aminas e principalmente de estudo simplificado da microbiota vaginal. Infelizmente, o valor dado a estes exames na prática diária tem sido relativamente pequeno, uma vez que os laudos emitidos são sucintos e pouco informativos. Diferentemente de outros exames subsidiários, em que o resultado laboratorial é claro e bem estabelecido, os laudos das bacterioscopias são pouco

conclusivos, obrigando o ginecologista a interpretar o exame sem ter dados suficientes e necessários para tanto [11].

As características clínicas inerentes ao processo fornecem alguns subsídios para o diagnóstico. Outra queixa freqüentemente encontrada na VB é a de odor desagradável que piora após o coito e no período perimenstrual. Esta exacerbação ocorre devido à volatilização de aminas aromáticas, na presença de sêmen e do sangue menstrual. O odor fétido é mais acentuado após as relações sexuais e ao final da menstruação, pois a alcalinização da vagina pelo esperma ou sangue menstrual reage com substâncias produzidas pelos microorganismos anaeróbios liberando aminas voláteis (putrescina e cadaverina) com odor semelhante a “peixe podre”. O corrimento vaginal, entretanto, costuma ser discreto, homogêneo, escasso, podendo ainda apresentar coloração variada: esbranquiçada, acinzentada ou amarelada. O prurido estará ausente em quase todos os casos em que não haja outra infecção concomitante.

Diante de um exame clínico apurado e criterioso, para a homogeneização dos diagnósticos, foram propostos alguns critérios que poderão incluir dados clínicos e laboratoriais ou apenas dados microbiológicos. Os critérios mais conhecidos e divulgados são os de Amsel[3] e os de Nugent[20]. ***Critérios de Amsel*** - Considerar pelo menos três dos critérios a seguir;

- Corrimento vaginal branco-acinzentado em pequena quantidade;
- pH > 4,5;
- Teste de aminas (Whiff) positivo. Desprendimento de aminas aromáticas com odor semelhante a “peixe podre” ao se adicionar duas gotas de KOH a 10% ao conteúdo vaginal;
- Presença ao exame bacterioscópico de *clue cells*: Células epiteliais superficiais recobertas por cocobacilos Gram-lábeis.

Critérios de Nugent

Os critérios de Nugent, apesar de serem menos sensíveis na identificação da VB, parecem ser mais confiáveis do ponto de vista de reprodutividade, pois eliminam os aspectos subjetivos encontrados nos critérios de Amsel (aspecto do corrimento e odor de aminas). Nugent fundamenta-se principalmente pela presença ou não dos lactobacilos e estabelece claramente a normalidade do ecossistema (escore 0 a 3), uma zona de transição ou de indefinição (escore de 4 a 6) e uma completa desestruturação do equilíbrio dos microorganismos normais da microbiota vaginal – vaginose bacteriana (escore 7 a 10).

Quatro métodos laboratoriais têm sido utilizados para diagnosticar a vaginose bacteriana: (1) cultura de secreção vaginal para *Gardinerella vaginalis*, (2) testes bioquímicos para subprodutos metabólicos de bactérias vaginais (cromatografia gás-líquido), (3) ensaios para a prolina aminopeptidase, e (4) a coloração de Gram direta de secreções vaginais. *G. vaginalis* é encontrado em concentrações elevadas em quase todas as mulheres que têm vaginose bacteriana, mas também é encontrado frequentemente na flora vaginal de mulheres normais. Além disso, o isolamento de um organismo específico sobre a cultura não pode prever com segurança a vaginose bacteriana, por esse motivo não é considerada valiosa no diagnóstico. O equipamento de cromatografia não é facilmente disponível em muitos laboratórios e é pouco utilizado. Portanto, a coloração de Gram de fluido vaginal é o mais utilizado e melhor método diagnóstico para Vaginose Bacteriana. E a partir dessa coloração será atribuído uma pontuação de acordo com a presença normal ou anormal de Lactobacilos: pontuação maior ou igual a 7 define o diagnóstico de VB [30].

O tratamento e o controle da VB visam a restabelecer o equilíbrio da microbiota vaginal, mediante a redução da população de germes anaeróbios e um possível incremento dos *Lactobacillus* produtores de peróxido de hidrogênio. Os derivados imidazólicos ainda se constituem na primeira opção terapêutica. O Metronidazol é o

antibiótico e antiparasitário de primeira linha da família dos nitroimidazólicos. Foi descoberto em 1957 e tem sido diariamente utilizado por clínicos, cirurgiões, gastroenterologistas, dermatologistas e ginecologistas nos últimos 30 anos. O Metronidazol é ativo para praticamente todos os anaeróbios. Na dependência das espécies envolvidas, as concentrações inibitórias mínimas (MIC), variam de 0,25 a 4mg/L para o Metronidazol [22]. É um fármaco totalmente absorvido por via oral, sendo amplamente difundido no plasma, sistema nervoso central, bile, brônquios, líquido peritoneal e órgãos intra-abdominais; também atravessa a barreira placentária e o leite materno. O Metronidazol é extensivamente metabolizado pelo fígado na forma de cinco metabólitos oxidativos e eliminado pela urina e fezes. A meia-vida do medicamento é de 6 a 10 horas. A dose recomendada para a vaginose bacteriana é de 500mg de 12 em 12 horas, durante sete dias ou 2g em dose única, de mais fácil adesão, embora para os casos de VB recorrente o tratamento prolongado pareça ser mais eficiente. Existe ainda a opção do Metronidazol via vaginal também por sete dias. A eficácia das duas vias para a VB parece ser semelhante [22]. As contraindicações para a utilização deste produto são limitadas ao primeiro trimestre de gravidez e à hipersensibilidade a esta droga. As interações e reações adversas ao Metronidazol já foram bem estudadas. O Metronidazol combinado ao álcool e ao dissulfiram pode causar desordens psiquiátricas, como delírio agudo e confusão mental. As reações adversas mais frequentes são dor epigástrica, náuseas e vômitos. Pode ser acompanhado menos frequentemente por pancreatites, gosto metálico na boca, hepatites, urticária, cefaléia, convulsões, tonturas e choque anafilático.

Existem ainda outros derivados nitroimidazólicos mais potentes, como o Tinidazol e o Secnidazol, com indicações e efeitos colaterais semelhantes ao Metronidazol, sendo utilizados na VB não complicada na dose única de 2g, com índices de cura semelhantes. A Clindamicina 300mg via oral a cada 12 horas ou vaginal (creme

2%), uma vez à noite, durante 3 dias, ou o Tianfenicol – 2,5g ao dia via oral durante dois dias pode ser uma alternativa para pacientes com vulvovaginites intensas ou recorrentes e/ou em pacientes imunodeprimidas, portadoras de VB associada a *Mobiluncus* (VB tipo II), sendo tão eficaz quanto o tratamento prolongado com o Metronidazol, com uma tolerância bem maior [29].

A principal justificativa para realizarmos essa revisão sistemática consiste na necessidade de analisarmos qual o esquema terapêutico mais eficaz, tendo em vista que o esquema prolongado (500mg ou 400 mg duas vezes ao dia por cinco ou sete dias) pode não ser cumprido pela paciente, devido ao tempo de uso e aos efeitos colaterais. Em contrapartida, apesar da facilidade da administração no esquema dose única e maior adesão, a taxa de recorrência entre as pacientes portadoras de VB submetidas a esse tratamento tende a ser maior. A importância em realizarmos um adequado tratamento à paciente com VB deve-se à sua elevada prevalência, risco de reidivas e ao risco em causar complicações.

III.OBJETIVO

Analisar, a partir de uma revisão sistemática, qual o tratamento mais eficaz para Vaginose Bacteriana, comparando os esquemas de tratamento com Metronidazol – dose única (2g) *versus* tratamento com doses múltiplas.

IV.METODOLOGIA

Foi realizada revisão sistemática de publicações científicas em meio eletrônico utilizando a base de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online Medline (MEDLINE™), através do endereço eletrônico: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> e foram considerados também o SciELO (www.scielo.br). Realizamos, também, busca ativa nas referências bibliográficas de alguns artigos encontrados.

Para identificação de artigos no Pubmed, utilizamos a seguinte estratégia de busca (no campo avançado): (vaginosis) OR (Bacterial Vaginosis) OR (Treatment) OR (Metronidazole) OR (Metronidazole oral) OR (Treatment vaginosis bacterial) OR (Comparative Study) OR (Different regimens of treatment) OR (Non specific vaginosis).

Em uma primeira etapa, foram lidos os títulos e resumos de cada artigo e foram incluídos os trabalhos originais que tinham relação específica com o tema, sendo descartados aqueles que não foram relevantes para o assunto estudado

Foram excluídos os trabalhos escritos em idiomas diferentes do inglês, espanhol ou português, e também aqueles cujo texto não estavam disponíveis na íntegra pelas bases de dados, mesmo quando solicitados via VPN/UFBA (Virtual Private Network – ferramenta de acesso a periódicos e bases de dados do portal de periódico CAPES).

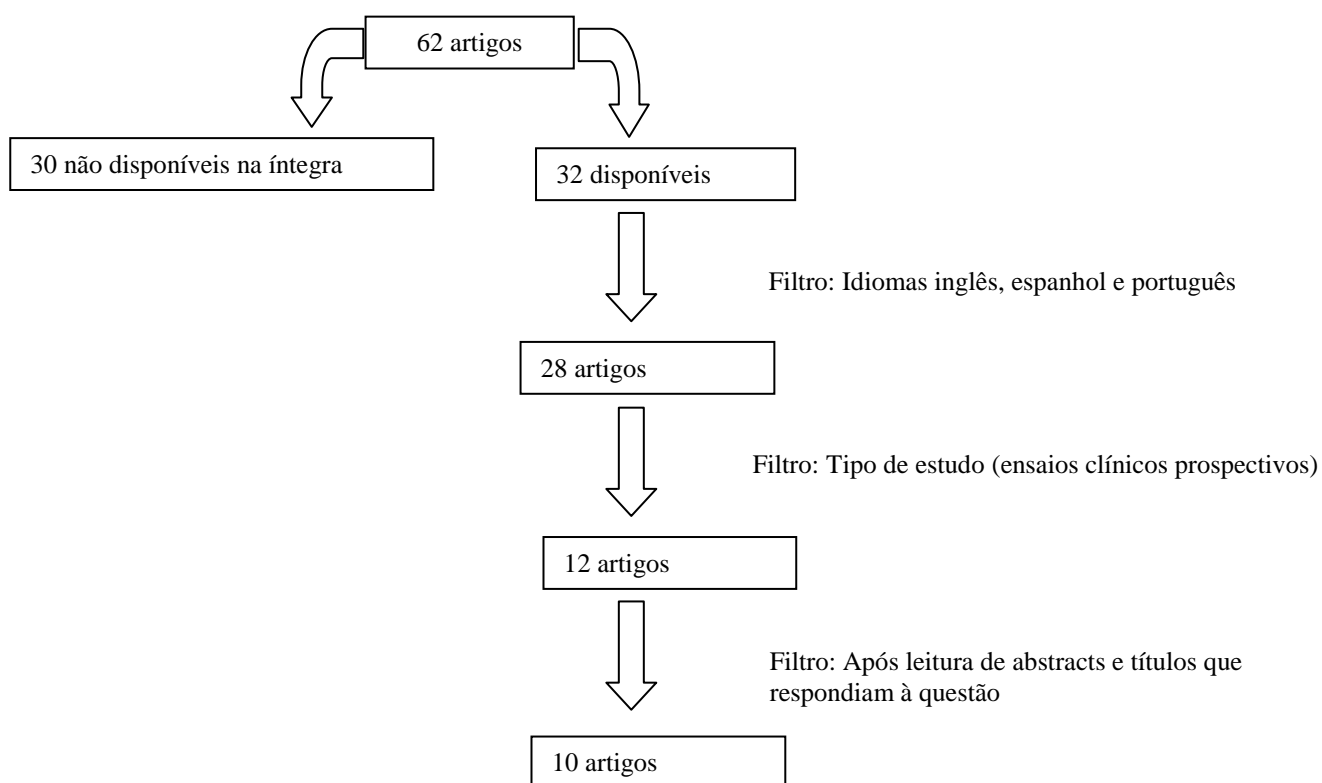
Em uma segunda fase, foram lidas as introduções e conclusões de cada artigo, selecionando-se somente as publicações que, de alguma forma, responderam à pergunta principal do trabalho. Os artigos que não foram excluídos na triagem inicial foram avaliados de forma completa para definir se preencheram os critérios de elegibilidade.

E, a terceira e última etapa da busca foi a leitura integral dos artigos até então selecionados, avaliando sua relevância.

V. RESULTADOS

Foram obtidos 62 artigos através da estratégia de busca no MEDLINE/PUBMED, sendo 10 selecionados para estudo a partir dos critérios pré-estabelecidos. Dentre os artigos selecionados, todos foram ensaios clínicos comparativos associados à dosagem do Metronidazol no tratamento da Vaginose Bacteriana específica ou não específica e a porcentagem de cura. (Fluxograma I)

Fluxograma I



A amostra de todas as pacientes, incluídas nas amostras dos 10 estudos foi igual 1.203 pacientes. Sendo o estudo com maior número de participantes foi realizado por “Jerve *et al.*, 1984” e a menor amostra foi encontrado no estudo de “Hagstrom *et al.*, 1983”, conforme Quadro 1.

Quadro 1. Artigos selecionados

Autor/ano	Amostra	Tratamento	Desfecho (cura)%
Blackwell <i>et al.</i> , 1983 [4]	20	Dose única 2g	80
	20	400 mg 3 x /dia por 7 dias	100
Mohanty e Deighton, 1987 [19]	100	Dose única 2 g	89
	200	400 mg 2x /dia por 5 dias	90
Eschenbach <i>et a.l.</i> , 1982 [8]	46	Dose única 2 g	86
	53	500 mg 2x/dia por 7 dias	83
Jerve <i>et al.</i> , 1984 [16]	83	Dose única 2 g	82
	169	Duas doses 2g	83
	80	400 mg 3x/dia por 5 dias	76
	97	400 mg 3x/dia por 7 dias	82
Swedberg <i>et al.</i> , 1985 [28]	46	Dose única 2g	87
	36	500 mg 2x/dia por 7 dias	97
Hagstrom <i>et al.</i> , 1983 [14]	13	Dose única 2 g	92
	12	400mg 3x/dia por 5 dias	91
Hovick, 1983 [15]	20	Dose única 2g	80
	24	Duas doses 2 g	87
	19	400 mg 3x/dia por 7 dias	84
Purdon <i>et al.</i> , 1984 [23]	21	Dose única 2 g	67
	22	500 mg 2x/dia por 7 dias	86
Fredricsson <i>et al.</i> , 1986 [10]	17	Dose única 2 g	88
	25	400 mg 3x/dia por 5 dias	88
Jones <i>et al.</i> , 1985 [17]	47	Dose única 2 g	87
	33	500 mg 2x/dia por 7 dias	91

O critério de inclusão das pacientes nos estudos foi o diagnóstico confirmado de Vaginose Bacteriana a partir dos **Critérios de Amsel**, considerando pelo menos três dos critérios.

Todos os pacientes foram submetidos à terapia com Metronidazol como único tratamento para Vaginose Bacteriana. Dentre a amostra, 413 pacientes foram tratados com a dose única de 2.000mg de Metronidazol, enquanto 790 foram submetidas ao tratamento com Metronidazol em outros esquemas: 500 mg duas vezes ao dia por 7 dias (144 pacientes), 400 mg duas vezes ao dia por 5 dias (200 pacientes), 400 mg três vezes ao dia por 5 dias (117 pacientes), 400 mg três vezes ao dia por 7 dias (136 pacientes) e duas doses de 2000 mg por dois dias seguidos (193 pacientes).

Todos os estudos definiram cura como a resolução dos sintomas clínicos, ausência de alterações no exame ginecológico e no exame microbiológico. E todas as pacientes foram reavaliadas até no máximo quatro semanas após o início do tratamento. No estudo realizado por Blackwell *et al* [4], os doentes foram rastreados para *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Candida albicans* e *Trichomonas vaginalis* e examinados para excluir doença inflamatória pélvica. A presença de qualquer uma dessas condições resultaram na exclusão do estudo, fato que torna esse estudo discrepante dos outros por se tratar de tratamento para Vaginose Bacteriana não específica. Outras razões para a exclusão foram gravidez, idade inferior a 15 anos, história de alergia ao Metronidazol, o tratamento antibiótico na semana anterior, e recusa por parte do paciente para entrar no estudo. O estudo foi duplo-cego e controlado por placebo e comparados um regime de Metronidazol por via oral (400 mg duas vezes por dia durante sete dias, grupo de tratamento A) com placebo inerte de aparência idêntica dado durante sete dias. Os pacientes foram reavaliados em uma semana e falhas clínicas (como identificada pela persistência de “clue cells”) foram tratadas com uma dose de 2 g de Metronidazol por via oral (grupo de tratamento B) e as

pacientes foram reavaliadas novamente uma semana depois. Pacientes considerados clinicamente livres da infecção após tratamento com esquema por sete dias ou a 2 g dose única foram observados mais uma vez no mês posterior após a conclusão da terapia. Em cada visita, exames clínicos e microbiológicos foram realizados. Parceiros sexuais das pacientes não foram vistos nem tratados, mas as pacientes foram aconselhadas a abster-se de relações sexuais durante o estudo; apenas 2 das 40 mulheres eram capazes de cumprir isso, o que pode ser considerado como um viés do estudo. Das 40 pacientes submetidas ao estudo, 80% obteve cura seguindo o tratamento com 2g dose única, enquanto que 100% das pacientes foram curadas a partir do tratamento por sete dias (400 mg, 3x/dia).

No estudo realizado por Jerve *et al* [16], o maior dentre os selecionados, amostra de 429 pacientes, em que foram divididos em cinco diferentes grupos de tratamento, o Metronidazol foi administrado das seguintes formas: 400 mg três vezes ao dia Grupo A (n = 97) por sete dias; grupo B (n = 83) 2000 mg como uma única dose; grupo C (n = 84) 2000 mg nos dias 1 e 2; grupo D (n = 85) 2000 mg nos dias 1 e 3; e grupo E (n = 80) 1200 mg uma vez ao dia durante cinco dias. Quatro semanas após o início do tratamento, os pacientes foram reavaliados e culturas e testes realizados como no primeiro atendimento. Aos parceiros sexuais foi dado o mesmo tratamento que às pacientes. Ao acompanhar os pacientes, estes foram avaliados quanto à cura ou não pelo exame médico e de acordo com os critérios de Amsel. As idades foram semelhantes em todos os grupos. Quanto à duração dos sintomas foram incluídos pacientes que apresentavam sintomas com aproximadamente o mesmo tempo de história clínica. O grupo C e D apresentaram a maior taxa de cura, o que representa 83%, se somado a amostra dos dois grupos (169 pacientes), mas isso foi apenas ligeiramente melhor do que no grupo E e não significativamente melhor do que nos outros grupos. Os efeitos colaterais foram poucos e não levaram qualquer um dos pacientes a interromper o

tratamento. Alguns pacientes se queixaram de um gosto metálico, náuseas, mas não foi problema significativo em qualquer um dos grupos.

Mohanty e Deighton *et al* [19] realizaram um estudo comparando o uso do Metronidazol, Nimorazol e Tinidazol no tratamento da Vaginose Bacteriana associada a *Gardnerella vaginalis*. Porém, como este artigo também comparava o tratamento com diferentes drogas, fora do objetivo do presente estudo, apenas foram considerados os dados referentes ao tratamento com Metronidazol. Nesse estudo é realizado um comparativo com 300 pacientes que se submeteram ao tratamento apenas com Metronidazol, 100 pacientes foram tratados com dose única de 2 gramas e 200 pacientes foram tratados com 400 mg (2x/dia por cinco dias), com taxa de cura de 89% e 90%, respectivamente.

Swedberg *et al* [28], em um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, compara o tratamento com dose única 2 g com um curso de sete dias de 500 mg duas vezes ao dia no tratamento de corrimento vaginal sintomático associada a *Gardnerella vaginalis*. Com base na resolução dos sintomas e em culturas negativas para *G. vaginalis*, 86% (40/46) das mulheres tratadas com a dose única, e 97% (35/36) das mulheres tratadas com o curso de sete dias foram consideradas curadas em sete a dez dias após o tratamento. A avaliação 21 dias após o tratamento, no entanto, indicou que apenas 46% (16/34) das pacientes tratadas com a dose única de 2g foram considerados curadas em comparação com 86% (26/30) das doentes tratadas por sete dias. O tratamento de parceiros sexuais não melhorou significativamente as taxas de cura em ambos os grupos. Portanto, de acordo com o trabalho de Swedberg *et al*, o tratamento por sete dias se mostrou mais eficaz quando comparado a dose única.

No estudo realizado por Hagstrom *et al* [14], 25 pacientes com sintomas de VB não específica foram tratados com Metronidazol ou 2000 mg numa dose única ou 400 mg três vezes ao dia durante 5 dias. O diagnóstico foi estabelecido por 1) identificação

de *G. vaginalis* na cultura de secreção vaginal, 2) a observação de *clue cells* em esfregaço úmido, 3) um teste de amina positivo na aplicação de hidróxido de potássio e 4) aumento do pH da secreção vaginal. A maioria dos sintomas e queixas dos pacientes desapareceu, e ao mesmo tempo, a maioria dos ensaios microbiológicos utilizados mudou de anormal para resultados normais. Não foram referidos efeitos colaterais. Hagstrom *et al* concluiu que o Metronidazol em qualquer uma das doses foi um tratamento útil de vaginite não específica, com taxa de 92% e 91% para os pacientes que foram tratados com dose única (2000mg) e 400 mg três vezes ao dia durante 5 dias, respectivamente.

Purdon *et al* [23] realizou estudo randomizado não cego para avaliar a eficácia de uma dose oral única de 2g de metronidazol (Flagyl), versus um esquema de sete dias no tratamento de vaginite "não específica". Utilizando culturas de *Gardnerella vaginalis*, 14 (67%) de 21 mulheres tratadas com a dose única de 2 g e 19 (86%) de 21 mulheres que receberam o curso de sete dias foram considerados curados sete a dez dias após o tratamento. Nenhuma diferença na aderência ao tratamento foi observada entre os dois grupos, e a incidência de efeitos colaterais não foi significativa. Portanto, o tratamento no curso de sete dias se mostrou mais eficaz que o tratamento dose única com 2000 mg.

Fredricsson *et al* [10] estudou a flora vaginal microbiológica em 42 mulheres com achados clínicos compatíveis com o conceito de VB. As mulheres e seus parceiros foram tratados com Metronidazol ou uma dose única de 2.000 mg ou 400 mg três vezes ao dia durante cinco dias. As mulheres foram avaliadas quatro semanas após o início do tratamento. A cura clínica foi alcançada em mais de 80% dos casos, e foi o mesmo independentemente do tratamento (88% de cura utilizando ambos os tratamentos). Após o tratamento, a flora microbiológica vaginal estava normal, ou seja, os lactobacilos predominantes recuperados e evidente redução de *Gardnerella vaginalis* e bactérias

anaeróbias. Não houve diferença significativa na alteração das floras microbiológicas induzidas por dois regimes de tratamento.

Um estudo aberto realizado por Jones *et al* [17], randomizado, controlado por cultura clínica foi concebido para comparar a eficácia de uma dose única de 2g de Metronidazol com terapia padrão de sete dias no tratamento de VB. Quarenta e um dos 47 (87%) pacientes que receberam a dose única e 30 de 33 (91%) tendo em conta o tratamento de sete dias estavam curadas sete dias após o tratamento. Na avaliação final, 24 de 34 (71%) pacientes que receberam a dose única e 22 de 28 (79%) dado o tratamento de sete dias mantiveram-se curados. A partir de uma observação “*In vitro*” realizada nesse estudo mostrou que a taxa de cura com o tratamento com Metronidazol 500 mg (duas vezes ao dia durante sete dias) deve ser superior, se comparada à taxa de cura com o tratamento dose única – 2g ao dia. Entretanto, os dois regimes se mostraram igualmente eficazes na erradicação da *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp. e *Mobiluncus* spp. de amostras vaginais de pacientes com VB.

VI. DISCUSSÃO

Os resultados apresentados por uma revisão sistemática podem melhorar o entendimento de tópicos e temas que ainda são controversos, uma das principais vantagens da combinação ou do cruzamento de estudos que analisam uma intervenção clínica é o aumento ou diminuição do poder das inferências que foram descritas anteriormente na literatura do tema.

Dois estudos encontraram diferenças significativas [4, 23] favorecendo o regime de sete dias de tratamento, o primeiro com o esquema terapêutico de 400 miligramas/sete dias e o segundo, 500 miligramas/ sete dias. Entretanto essa diferença apresentada nas taxas de cura em comparação ao esquema de dose única pode não ser verdadeira, quando observarmos o número de pacientes que foram estudados em cada trabalho.

Um dos problemas da revisão sistemática é a combinação de dados colhidos em diferentes estudos, um questionamento importante, por exemplo “Os pacientes são similares?” idade, gênero e as condições as quais foram submetidas durante o tratamento são questões que não foram respondidas, pois não houve critérios para determinar a homogeneidade das amostras. Em contrapartida, para minimizar vieses de seleção na Metodologia todos os pacientes desses estudos foram submetidos ao mesmos processos diagnósticos e critérios para definição de cura, validados por métodos científicos consolidados na literatura e na prática clínica. Todos os pacientes eram sexualmente ativos, mulheres acima de dezesseis anos que não estavam grávidas e não mostraram evidências de outras doenças sexualmente transmissíveis, exceto em um dos estudos [19] que participaram pacientes com Tricomoníase e o tratamento foi o mesmo utilizado para Vaginose Bacteriana, não eram alérgicas ao Metronidazol e não tomaram outros antibióticos previamente, fator que poderia ser confundidor nos estudos.

Os dados sobre tratamento de parceiros sexuais não foram demonstrados em todos os estudos, dois estudos [4, 19] não trataram os parceiros sexuais, cinco estudos trataram todos os parceiros [8, 10, 15, 16, 23] e dois estudos trataram apenas alguns parceiros [14, 17]. Em um estudo randomizado[28], os parceiros sexuais puderam receber tanto o placebo como o tratamento com o Metronidazol no mesmo regime que as pacientes da pesquisa. Nesse estudo, não houve diferença na taxa de cura entre as mulheres cujo os parceiros foram submetidos ao tratamento e entre as mulheres cujo os parceiros não foram submetidos ao tratamento. Os “Guidelines” e a literatura atual mostram que o tratamento do parceiro sexual não traz nenhum tipo de benefício e não é necessário (exceto em casos que a mulher apresenta recidivas) corroborando com os resultados apresentados pelo estudo de *Swedberg et al*, pois também não evidenciou nenhum benefício para os homens que fizeram uso do Metronidazol quando comparado aos que fizeram uso do placebo.

Foi possível observar também um outro problema: a variedade de regimes de tratamento utilizados; mesmo entre pacientes que foram submetidos ao mesmo tempo de tratamento. No entanto, o importante a ser avaliado não são as dosagens específicas, mas sim a eficácia do uso do Metronidazol comparando a dose única com múltiplas doses.

Outra consideração que deve ser levada em conta na escolha de um regime específico de medicamento são os efeitos colaterais dos mesmos e a adesão do paciente ao tratamento, que depende do regime adotado. Nesse contexto, o problema relacionado à adesão pode ser minimizado utilizando uma dose única e os pacientes podem apresentar menos efeitos colaterais quando comparado ao tratamento por sete dias. Alguns estudos sobre o Metronidazol e tratamento da Vaginose Bacteriana incluindo essa revisão sistemática de literatura tratam superficialmente desses aspectos, uma vez que não é objeto do estudo adentrar sobre a farmacocinética ou farmacodinâmica do

Metronidazol e nem inferir análise sobre quais efeitos colaterais são mais prevalentes e se existe alguma relação direta com a variação na dosagem do medicamento. No entanto, um dos efeitos colaterais que pode ser motivo de preocupação e consta em alguns dos trabalhos selecionados é a incidência de Monilíase após o tratamento com Metronidazol. Dois estudos lidaram com essa questão. *Jerve et al* mostrou que 15% das pacientes tratadas com dose única (2g) e 16% das pacientes tratadas por sete dias (400 mg) desenvolveram Candidíase. *Hovick et al* evidenciou a incidência de Monilíase em cerca de 25% das pacientes tratadas com dose única, em 12% das pacientes tratadas com 2g de Metronidazol duas vezes no mesmo dia e em 15% das pacientes submetidas ao tratamento por sete dias. Esses números, embora interessantes, não são suficientes para tirar conclusões nessa revisão. Investigações futuras mais aprofundadas são necessárias na tentativa de elucidar alguma associação entre o risco de desenvolvimento de Candidíase após o uso de Metronidazol.

Um outro aspecto que merece enfoque trata-se das taxas de recidivas da Vaginose Bacteriana, a recorrência após três semanas. Comparando os tratamentos, não diferiram de forma significativa. No entanto, as pacientes de dois estudos [17, 28] após o tratamento e definição de cura, foram submetidas a reavaliações três semanas depois, tendo sido evidenciada uma maior recidiva naquelas pacientes que foram submetidas ao tratamento dose única. Os outros estudos não avaliaram ou não evidenciaram diferenças quanto à recorrência da Vaginose Bacteriana.

Como fator limitante da revisão vale ressaltar que bibliografia publicada sobre o objeto de estudo é antiga, corroborando com a necessidade de maiores estudos sobre o tema.

VII. CONCLUSÕES

O presente estudo mostrou que não há diferença significativa na cura de pacientes com Vaginose Bacteriana quando comparados os tratamentos por sete dias, cinco dias ou uma dose única duas vezes ao dia com o tratamento dose única de 2g de Metronidazol, após a avaliação inicial.

Diante dessas considerações e por apresentar uma maior chance de adesão por parte dos pacientes, menor exposição à ocorrência de efeitos colaterais e custos mais baixos, recomenda-se tratamento com dose única – Metronidazol 2g como tratamento de escolha para Vaginose Bacteriana.

VIII. SUMMARY

The effectiveness of the use of metronidazole in the treatment of Bacterial Vaginosis comparing multiple doses with one dose: Systematic Review. The Bacterial Vaginosis (BV) is the most common cause of vaginal discharge in women of childbearing age. It is a syndrome of unknown etiology accompanied by a loss of normal vaginal acidity. The therapeutic approach is based on antibiotics and / or imidazole, varying the type (Metronidazole, secnidazole, Clindamycin) and the dosage of these drugs. In this context, it is pertinent to future research and the development of a systematic review of metronidazole and its most suitable to be adopted in the treatment of this pathology dosage. Objective: Analyze what the most effective treatment for Bacterial Vaginosis, comparing treatment regimens with metronidazole - single dose (2g) versus treatment with multiple doses, based on the literature. Methodology: a systematic review of scientific literature was conducted electronically using the database Medical Literature Analysis and Retrieval System Online MEDLINE (MEDLINE™) view (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) and will also be considered SciELO (www.scielo.br). Results: 62 articles were identified through the search strategy in MEDLINE / PUBMED, with 10 selected for study based on pre-established criteria. Among the selected items, all are comparative clinical trials associated with the dosage of metronidazole in the treatment of Bacterial Vaginosis specific or nonspecific, and the cure rate. Discussion: Two studies found significant differences favoring the regime of seven days treatment. The moniliasis is presented in two studies as a major side effect suggesting a significant association. Rates of relapse among patients did not differ significantly among patients undergoing different treatments. Conclusion: It's recommended that treatment with a single dose - Metronidazole 2g as a treatment of choice for Bacterial Vaginosis

Key - words: Metronidazole, Bacterial Vaginosis and Treatment.

IX. REFERÊNCIAS

- [1] Allen-davis J. Why we can't diagnose based on symptoms alone. *Optimal diagnosis of vaginitis* 1998; 1: 2-5.
- [2] Almeida VC, Campagnaro AL, Giraldo PC. Dificuldades na interpretação clínica das vulvovaginites. *Bol Inform Union* 1994; 19: 12-7.
- [3] Amsel R et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial. *Am J Med* 1983; 74:14-22.
- [4] Blackwell et al. Anaerobic Vaginosis (Non specific vaginitis); Clinical, microbiological and therapeutic findings. *Lancet*, 1983.
- [5] Zugaib M et al. Associação da vaginose bacteriana com o parto prematuro espontâneo. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2001;23(8):529-33.
- [6] Chaithongwongwatthana S, Limpongsanurak S, Sitthi-Amorn C. Single hydrogen peroxide vaginal douching versus single dose metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis: a randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2003; 86 Suppl 2: S379-84.
- [7] Egan ME, Lipsky MS. Problem oriented diagnosis: diagnosis of vaginitis. *Am Fam Physician* 2000; 62: 1095-104.
- [8] Eschenbach et al. A dose-duration study of metronidazole for the treatment of nonspecific vaginosis. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1983;40:73-80
- [9] Bradshaw CS et al. Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008 December 1;47:1426 e 35.
- [10] Fredricsson et al. Bacterial vaginosis treated with metronidazole. Effects on the vaginal microbiology by a single dose versus a five days regimen. *Zentralbl Gynakol*. 1986;108(13):799-804
- [11] Giraldo et al. O frequente desafio do entendimento e manuseio da vaginose bacteriana. *Jornal bras Doenças Sex Transm* 2007; 19(2): 84-91.
- [12] Gomes FA et al. Vaginal colonization by *Candida* in asymptomatic women with and without a history of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 413-6.

- [13] Gravett MG, Nelson HP, DeRouen T, Critchlow C, Eschenbach DA, Holmes KK. Independent associations of bacterial vaginosis and *Chlamydia trachomatis* infection with adverse pregnancy outcome. *JAMA*. 1986;256(14):1899-903.
- [14] Hagström B, Lindstedt J. Comparison of two different regimens of metronidazole in the treatment of non-specific vaginitis. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1983;40:95-6.
- [15] Høvik P. Nonspecific vaginitis in an outpatient clinic. Comparison of three dosage regimens of metronidazole. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1983;40:107-10
- [16] Jerve et al .Metronidazole in the treatment of non-specific vaginitis (NSV). *Br J Vener Dis* 1984; 60:171-4
- [17] Jones et al. In-vitro and in-vivo activity of metronidazole against *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp. and *Mobiluncus* spp. in bacterial vaginosis. *J Antimicrob Chemother*. 1985 Aug;16(2):189-97
- [18] Landers DV, Wiesenfeld HC, Heine RP, Krohn MA, Hillier SL. Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. *AmJ Obstet Gynecol* 2004; 190: 1004-10.
- [19] Mohanty KC, Deighton R. Comparison of two different metronidazole regimens in the treatment of *Gardnerella vaginalis* infection with or without trichomoniasis. *J. Antimicrob Chemother*. 1985 Dec;16(6):799-803.
- [20] Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Realibility of diagnosing bacterial vaginosis in improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *JClin Microbiol* 1991;29(2): 297-301.
- [21] O'Brien RF. Bacterial vaginosis: many questions - any answers? *Curr Opin Pediatr*. 2005;17(4):473-9.
- [22] Wajszczuk CP et al. Vaginal clindamycin and oral metronidazole for bacterial vaginosis: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2000; 96(2): 256-60.
- [23] Purdon et al. An evaluation of single-dose metronidazole treatment for *Gardnerella vaginalis* vaginitis. *Obstet Gynecol*. 1984 Aug;64(2):271-4
- [24] Rossi P, Neme RM, Ribeiro RM, Pinotti JA. Vulgovaginites. *Rev Bras Med*. 2001;58:315-2

- [25] Reed BD, Huck W, Zazove P. Differentiation of *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans* e *Trichomonas vaginalis* infection of vagina. *J Fam Pract.* 1993;28:673-80.
- [26] Schwebke JR. Gynecologic consequences of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003;30(4):685-94.
- [27] Sewankambo N, Gray RH, Wawer MJ, Paxton L, McNaim D, Wabwire-Mangen F, et al. HIV-1 infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis. *Lancet.* 1997; 350(9077):546-50.
- [28] Swedberg et al. Comparison of single-dose vs one-week course of metronidazole for symptomatic bacterial vaginosis. *JAMA.* 1985 Aug 23-30;254(8):1046-9.
- [29] Wilson J. Managing recurrent bacterial vaginosis. *Sex Transm Infect.* 2004;80(1):8-11.
- [30] Yudin MH. Bacterial vaginosis in pregnancy: diagnosis, screening, and management. *Clin Perinatol.* 2005;32(3):617-27.
- [31] Zinnemann K, Turner GC. The taxonomic position of "*Haemophilus vaginalis*" (*Corynebacterium vaginale*). *J Pathol Bacteriol.* 1963;85:213-9.