

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE *Lactobacillus spp.* NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE CANDIDÍASE VULVOVAGINAL E VAGINOSE BACTERIANA

Sarah Maria de Araujo Almeida¹
Alane Nogueira Bezerra²
Priscila da Silva Mendonça³

RESUMO

Este artigo de revisão avaliou os benefícios do uso dos *Lactobacillus spp.* no tratamento das vulvovaginites, utilizando artigos experimentais com humanos entre 2005 e 2015, através da suplementação de *Lactobacillus spp.* via oral e intravaginal. Verificou-se que os *Lactobacillus spp.* têm a capacidade de restaurar a microbiota vaginal e, quando combinados com o tratamento convencional das vulvovaginites, apresentam melhores resultados na redução de recorrências das infecções e dos sintomas, aumentando a competência imunológica do hospedeiro. Além disso, podem ser utilizados por um longo período sem efeitos secundários prejudiciais, diferentemente da terapia padrão, representando uma opção otimista de tratamento alternativo.

Palavras-chave: Vulvovaginite. Probióticos. Suplementos Nutricionais. *Lactobacillus*.

1 INTRODUÇÃO

A vulvovaginite é um dos problemas ginecológicos mais comuns, tendo o corrimento genital uma das razões mais frequentes pela qual a mulher procura atendimento médico. É definida como uma variedade de desordens inflamatórias do trato genital inferior, caracterizada por uma tríade de sintomas, como dor vulvovaginal, prurido e ardor, que podem ser secundárias à infecção, à irritação, à alergia ou à doença sistêmica (ADAD et al, 2001; RODRIGUES et al, 2013). No Brasil, estima-se que a prevalência das vulvovaginites no estado de São Paulo seja de aproximadamente 15% e no estado do Maranhão em torno de 20% (TANAKA, 2007; MILHOMENS et al, 2014).

A vaginose bacteriana (VB) é a mais frequente causa de corrimento genital, responsável por 40 a 50% dos casos, sendo que cerca da metade das mulheres portadoras são assintomáticas. É caracterizada por um distúrbio do ecossistema vaginal de etiologia polimicrobiana, em que há predomínio de micro-organismos anaeróbios. Um desses micro-organismos que são isolados com maior frequência da secreção vaginal de mulheres

¹ Nutricionista – Universidade Estadual do Ceará (UECE). E-mail - sarahalmeida26@gmail.com

² Mestre em Nutrição e Saúde –UECE. Residente em Diabetes no Hospital Universitário Walter Cantídio

³ Doutoranda em Ciências Médicas –UFC. Nutricionista no Hospital Universitário Walter Cantídio

portadoras de VB é a *Gardnerella vaginalis*. A proliferação dessas bactérias anaeróbicas, pouco frequentes na microbiota vaginal normal, determina a redução acentuada dos *Lactobacillus spp.*, particularmente os produtores de peróxido de hidrogênio (H₂O₂), e a elevação do pH vaginal acima de 4,5, proporcionando o surgimento dos sintomas de VB (YUDIN, 2005; TANAKA et al, 2007).

Já a candidíase vulvovaginal (CVV) é a segunda causa de vaginite aguda, depois da vaginose bacteriana. Na Europa e em outras regiões, é a causa mais comum de vaginite, e estima-se em todo o mundo que 75% das mulheres apresentam pelo menos um episódio de CVV, durante a sua vida. É caracterizada por um processo inflamatório na mucosa do trato genital inferior, devido à infecção por um fungo denominado *Candida spp.*, que geralmente se desenvolve em situações de debilidade do hospedeiro ou quando o pH vaginal diminui, decorrente do aumento da quantidade de glicogênio (ADAD et al, 2001; FERRAZA et al, 2005; RODRIGUES et al, 2013).

O tratamento medicamentoso de VB pode ser utilizado por via oral e intravaginal. De 10 a 15% das mulheres não respondem a terapia inicial. Entre os pacientes que respondem ao tratamento, 69% desenvolverão uma recorrência de VB no intervalo de um ano (VUJIC et al, 2013).

Já no tratamento da CVV, as drogas que são mais utilizadas para o tratamento são os derivados azólicos e os poliênicos, os quais podem ser utilizados por via oral, bem como intravaginal. Estudos têm mostrado resistência à terapia com os azóis de até 15%, fato que tem contribuído para as elevadas taxas de incidência de recorrência. Entre os pacientes que respondem ao tratamento, aproximadamente 60% desenvolverão uma recorrência de CVV dentro de um a dois meses de interrupção da terapia (RIBEIRO et al, 2001; RICHTER et al, 2005; GROSS et al, 2007; KOVACHEV e VATCHEVA-DOBREVSKA, 2015).

Em decorrência dos efeitos secundários dessas medicações, como náuseas, vômitos, paladar alterado, diarreia e queimação vaginal, da alteração na microbiota vaginal normal e dos casos de recorrência, têm-se buscado tratamentos alternativos, como a suplementação de *Lactobacillus spp.*, tanto por via oral ou como intravaginal, a fim de melhorar a competência imunológica do hospedeiro, restaurar a microbiota vaginal e interferir com a colonização do patógeno (MARTINEZ et al, 2009; SETA et al, 2014).

O efeito protetor dos *Lactobacillus spp.* provém de sua capacidade de produzir ácido láctico, H₂O₂ e outras substâncias que irão agir contra os patógenos estranhos ao meio vaginal e assim limitar o crescimento de micro-organismos potencialmente nocivos ao equilíbrio do ecossistema vaginal (BROLAZO et al, 2009; KURIMORI et al, 2013).

Além disso, os *Lactobacillus spp.* podem ser utilizados por um longo período sem efeitos secundários prejudiciais, representando assim um tratamento alternativo atraente para os casos de vulvovaginites como a CVV e VB (VUJIC et al, 2013). Em adição, alguns estudos mostram melhores resultados no tratamento e prevenção de recorrências da CVV e VB quando há a combinação dos medicamentos convencionais com a suplementação dos *Lactobacillus spp.* (LARSON et al, 2011; MURINA et al, 2014).

Diante do exposto sobre a alta incidência de casos de vulvovaginites e de recidivas após o uso da terapia convencional, acredita-se que a suplementação de *Lactobacillus spp.* pode trazer benefícios no tratamento alternativo nas vulvovaginites, sendo importante uma revisão de estudos sobre o tema para auxiliar na prática clínica. Nesse sentido, o presente trabalho objetivou investigar o papel do uso de suplementos orais e intravaginais contendo *Lactobacillus spp.* no tratamento e na prevenção das mulheres com VB e CVV.

2 MÉTODO

Realizou-se uma revisão narrativa da literatura de periódicos indexados nas bases de dados nacionais e internacionais de saúde presentes no Scielo e no Pubmed, com artigos publicados no período compreendido entre 2005 e 2015. Na estratégia de busca por assunto, foram utilizados os seguintes descritores em português: probióticos, *Lactobacillus*, candidíase vulvovaginal, vaginose bacteriana e em inglês: *probiotics*, *Lactobacillus*, *vulvovaginal candidiasis*, *bacterial vaginosis*. Também foram utilizados os seguintes cruzamentos dos descritores na língua inglesa: *probiotics and vulvovaginal candidiasis*; *probiotics and bacterial vaginosis*; *Lactobacillus and vulvovaginal candidiasis*; *Lactobacillus and bacterial vaginosis*.

Foram incluídos ensaios realizados em humanos por meio da suplementação de *Lactobacillus spp.* por via oral e intravaginal no tratamento e na prevenção de mulheres com vulvovaginites. Foram excluídos da revisão: os livros, artigos de revisão, monografias, dissertações e teses. A investigação bibliográfica, segundo a estratégia estabelecida, resultou em 658 artigos dos quais foram selecionados 6 artigos com estudos relacionados a CVV e *Lactobacillus spp.*; e 9 artigos com estudos relacionados a VB e *Lactobacillus spp.* Essa revisão foi dividida em dois capítulos que abordaram: CVV e *Lactobacillus spp.*; VB e *Lactobacillus spp.*

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 CANDIDÍASE VULVOVAGINAL e *Lactobacillus spp.*

A CVV é um processo infeccioso e/ou inflamatório do trato geniturinário inferior feminino, causado por fungos leveduriformes de várias espécies do gênero *Candida* (MENDLING; SEEBACHER, 2003; FERRAZA *et al.*, 2005). Esses micro-organismos fazem parte da microbiota humana normal, podendo ser encontrados na pele, em mucosas e no trato gastrintestinal (FERRAZA *et al.*, 2005; AKINBIYI *et al.*, 2008; SILVA *et al.*, 2008).

A CVV geralmente se propaga em situações de debilidade do hospedeiro ou quando o pH vaginal diminui, devido ao aumento da quantidade de glicogênio, principalmente no período pré-menstrual. Entre outros fatores que podem favorecer o desenvolvimento de CVV, destaca-se o *diabetes mellitus*, o uso de antibióticos de largo espectro, de corticoides e de anticoncepcionais orais. Parecem contribuir também a gestação, os hábitos higiênicos e o vestuário inadequado, que possam reduzir a ventilação e aumentar a umidade e o calor, como roupas muito justas ou de fibras sintéticas (FERRAZZA *et al.*, 2005).

A CVV é um dos diagnósticos mais frequentes em ginecologia e sua incidência tem aumentado consideravelmente. É a segunda causa de vaginite aguda, depois da VB (HOLANDA *et al.*, 2007; RODRIGUES *et al.*, 2013). Caracteriza-se clinicamente por ocorrência de intenso prurido vulvar, leucorreia, dispareunia, disúria, edema e eritema vulvovaginal, sendo o prurido o sintoma mais importante quando a CVV é comparada a vulvovaginites de outra etiologia. Em alguns casos, é possível observar a presença de escoriações vulvares (HOLANDA *et al.*, 2007).

Durante o período entre a menarca e a menopausa, estima-se que cerca de 75% das mulheres sofrem pelo menos um episódio de CVV em sua vida. Dessas, 40% a 50% vivenciarão novas infecções e cerca de 5% apresentarão episódios de repetição com quatro ou mais eventos anuais, o qual é denominado de CVV recorrente (FERRAZZA *et al.*, 2005; CORRÊA *et al.*, 2009).

O desenvolvimento da infecção por *Candida spp.* ocorre por meio de um processo denominado autotransmissão, no qual as leveduras são carregadas para a vagina a partir da região perianal, tendo como fonte a microbiota normal do próprio intestino ou a troca com o parceiro por via sexual. Entretanto, estes microorganismos costumam permanecer na mucosa vaginal como colonizantes e, após encontrar condições apropriadas, aceleram o processo de

multiplicação e expressam fatores de virulência, culminado com a invasão da mucosa e ocasionando a CVV sintomática (ZIARRUSTA, 2002).

O tratamento da CVV normalmente é empírico, sendo os derivados azólicos e os poliênicos, as drogas mais utilizadas. A maioria das mulheres não responde à terapia convencional e os casos de recidivas são frequentes, colocando em dúvida a eficácia desses tratamentos (RIBEIRO et al, 2001; RICHTER et al, 2005; GROSS et al, 2007). Como uma medida de suporte e prevenção desses casos, tratamentos alternativos têm sido propostos, como a suplementação de *Lactobacillus spp.* oral e intravaginal, que vem beneficiando essas mulheres com a restauração da microbiota vaginal e/ou modulação da resposta imune da mucosa local, resultando em um ecossistema vaginal saudável (quadro 1).

Quadro 1 – Descrição dos estudos com Candidíase Vulvovaginal

Autores/Ano	Descrição da amostra	Tratamento	Resultados
Kovachev e Vatcheva-Dobrevska, 2015	416 mulheres, 17 a 50 anos. Tempo de intervenção: 10 dias.	Grupo A: 150mg de fluconazol via oral e uma aplicação vaginal de 600mg Fenticonazol, no mesmo dia. Grupo B: seguiu o mesmo esquema de tratamento e emadição, foram realizadas 10 aplicações de probióticos vaginais (<i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>S. thermophiluse</i> , <i>L.delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>), iniciando no 5º dia após o tratamento com azóis.	No grupo A, a análise microbiológica da eficácia terapêutica mostrou resistência do fungo <i>C. albicans</i> aos agentes azóis em mais de 30% das pacientes. As queixas clínicas persistiram em 79,7% dessas mulheres. Já no grupo B, as queixas clínicas diminuíram para 31,1% e houve uma melhora na eficácia microbiológica de 93,7% para 95,2%.
Seta et al, 2014	80 mulheres, 18 a 45 anos. Tempo de intervenção: 6 dias.	Grupo A: uma dose diária de creme vaginal clotrimazol ao deitar por 3 dias, seguido de aplicação vaginal de uma cápsula contendo lubrificante, 1 vez/dia por 6 dias e, em seguida, 1 vez/semana por mais 4 semanas. Grupo B: mesmo protocolo à base de azol, seguida por aplicação vaginal de 1 cápsula contendo <i>L. plantarum</i> (>10 ⁸ UFC), 1 vez/dia por 6 dias e, em seguida, 1 vez/semana por mais 4 semanas, iniciando no dia de descontinuação do azol.	Grupo A: mostrou um aumento não significativo em 3 meses de recorrência da infecção, porém significativo nas mulheres com valor de pH ≥5. Grupo B: mostrou um aumento significativo nas concentrações de <i>Lactobacillus spp.</i> e uma melhor resolução subjetiva dos sintomas, tais como queima e comichão vaginal.
Murina et al, 2014	58 mulheres, 21 a 47 anos. Tempo de intervenção: 10 dias.	Primeira semana de tratamento: 200mg de fluconazol, por via oral, como 1 dose de indução por 3 dias alternados. Primeira fase profilática: 1 comprimido vaginal efervescente, de liberação lenta, contendo <i>L. fermentum</i> e <i>L. acidophilus</i> (0,4 x10 ⁶ UFC), em dias alternados, por 10 noites consecutivas. Segunda fase profilática: consiste no uso de comprimido vaginal por 10 semanas.	Na segunda fase profilática: 86% das pacientes permaneceram livres de recorrência clínica, enquanto que a CVV sintomática ocorreu em 14% das mulheres. No geral, 72,4% das mulheres não apresentaram nenhuma recidiva clínica durante toda a fase de 7 meses de observação.
Hu et al, 2014	24 mulheres com HIV, 18 a 70 anos. Tempo de intervenção: 15 dias.	Primeiro período: consumo de iogurte sem probióticos, por 60 dias. Segundo período: consumo de 87,88g/dia de DanActive™ (10 bilhões de <i>L. bulgaricus</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>L. casei</i>)por 15 dias. Terceiro período: consumo de 113,40g/dia de YoPlus™ (10 bilhões de <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. lactis</i>),	Cerca de 54% das mulheres tiveram colonização fúngica vaginal durante o período de consumo de iogurte sem probiótico, 29% durante o período de consumo do DanActive™ e 38% durante o período de consumo do YoPlus™.

		por 15 dias.	
Martinez et al, 2009	55 mulheres, 16 a 46 anos. Tempo de intervenção: 28 dias.	Grupo A: dose única de 150mg de fluconazol + 2 cápsulas orais (<i>L. rhamnosus</i> , <i>L. reuteri</i> - 1x10 ⁹ UFC). Grupo B: dose única de 150mg de fluconazol + 2 cápsulas orais de placebo, 1 vez/dia por 28 dias a partir do dia de uso do fluconazol.	O grupo tratado com probióticos (10,3%) mostrou menos corrimento vaginal associado com os sintomas (comichão e sensação de ardor vaginal, dispareunia e disúria) e menor presença de leveduras detectadas por cultura.
Pendharkar et al, 2015	19 mulheres, 22 a 43 anos. Tempo de intervenção: 10 dias.	Grupo A: 50mg de fluconazol (50mg) por 28 dias e 10 dias de cápsula vaginal da marca EcoVag® (<i>L. rhamnosus</i> , <i>L. gasseri</i> - 1x10 ⁸ UFC), do dia 18 a 28. Após o primeiro dia de menstruação, as cápsulas EcoVag® foram novamente ministradas durante 10 dias, com 200mg de fluconazol por durante 2 meses. A terceira dose de fluconazol (200mg), 1 vez a cada 2 semanas para os próximos 3 meses. Após o segundo dia de menstruação, as cápsulas EcoVag® foram administradas a cada semana, durante 4 meses. Grupo B: tratamento antifúngico semelhante ao grupo A, mas não receberam as cápsulas EcoVag®.	As taxas de cura de 6 e 12 meses para CVV foram de 100% e 89%, respectivamente, em mulheres que receberam fluconazol e EcoVag®, e 100% e 70%, respectivamente, em mulheres que receberam apenas fluconazol.

CVV: Candidíase Vulvovaginal. HIV: Vírus da Imunodeficiência Adquirida. UFC: Unidade Formadora de Colônia.

Fonte: Elaboração das autoras (2016).

Alguns estudos foram realizados para investigar se os *Lactobacillus spp.* administrados por via oral ou intravaginal, em combinação ou não com antifúngicos, são capazes de colonizar a vagina nas mulheres com infecção por fungos e melhorar os sintomas. Um desses estudos mostrou que as mulheres que receberam a combinação do antifúngico com as cápsulas contendo *Lactobacillus spp.* apresentaram uma maior taxa de cura, a longo prazo, quando comparada as mulheres que receberam somente o antifúngico (MURINA et al, 2014; PENDHARKAR et al, 2015).

Outros estudos mostraram que as mulheres que receberam o tratamento de probióticos juntamente com os antifúngicos apresentaram menos corrimento vaginal associado com os sintomas (comichão e sensação de ardor vaginal, dispareunia e disúria) e menor presença de leveduras detectadas por cultura, assim como um aumento significativo nos valores de *Lactobacillus spp.* (MARTINEZ et al, 2009; SETA et al, 2014; KOVACHEV; VATCHEVA-DOBREVSKA, 2015).

Outro estudo foi realizado a fim de avaliar o efeito do consumo de duas marcas distintas de iogurtes com probióticos e a colonização fúngica vaginal em mulheres infectadas pelo HIV. Tal estudo mostrou que cerca de 54% das mulheres que consumiram o iogurte sem probiótico apresentaram uma maior colonização fúngica quando comparado com as mulheres que consumiram os iogurtes contendo probióticos, sendo menor nas mulheres que consumiram o iogurte DanActive™ (HU et al, 2014).

Esses resultados positivos atribuídos ao uso de *Lactobacillus spp.* se justificam pela capacidade de inibição da adesão, do crescimento e da proliferação de outros microorganismos estranhos ao meio vaginal, mediante diferentes mecanismos, incluindo secreção de ácidos orgânicos e a competição por nutrientes e por receptores no momento da adesão ao epitélio (SETA et al, 2014).

A indicação da suplementação dos *Lactobacillus spp.* para mulheres com CVV deve ser realizada de forma individualizada, prescrita por ginecologista, quando suplementado por via intravaginal. Já a indicação dos *Lactobacillus spp.* que estão inseridos nos produtos alimentícios e as fórmulas orais isoladas devem ser prescritos por nutricionistas. É importante que se leve em consideração fatores que podem comprometer a eficácia da colonização dos *Lactobacillus spp.* no intestino como, por exemplo, a baixa ingestão de prebióticos, os hábitos alimentares inadequados, o consumo de bebidas alcoólicas, a idade e o uso de medicamentos (BRASHERS; GILLILAND, 1995).

3.2 VAGINOSE BACTERIANA e *Lactobacillus spp.*

A VB foi citada, pela primeira vez, em 1954 por Gardner e Dukes que descreveram inicialmente o quadro clínico de corrimento fétido em mulheres de "vaginite não específica". Em 1982, Gardner e Spiegel recomendaram a mudança do nome para VB, uma vez que não se observavam sinais inflamatórios e já haviam sido identificadas bactérias anaeróbicas, destacando-se a *Gardnerella vaginalis* e o *Mobiluncus spp.*, agentes etiológicos causadores da doença (MEAD, 1993; WOODROW; LAMONT, 1998).

A VB é caracterizada como um distúrbio do ecossistema vaginal de etiologia polimicrobiana, em que há predomínio de micro-organismos anaeróbios e redução dos *Lactobacillus spp.*, particularmente os produtores de H₂O₂ (YUDIN, 2005). Os organismos que são achados com mais frequência e em maior quantidade na microbiota são *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Porphyromonas spp.*, *Ureaplasma ureolyticum*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Prevotella spp.*, *Atopobium vaginae* e outros anaeróbios (SPIEGEL, 1991).

A VB é a causa mais comum de corrimento genital em mulheres na idade reprodutiva, responsável por 40 a 50% dos casos, sendo que cerca da metade das mulheres portadoras, são assintomáticas (YUDIN, 2005).

Alguns fatores podem contribuir para o desenvolvimento de VB, são eles: a idade, com maior incidência entre 30 e 50 anos, o número de parceiros sexuais, o uso de duchas vaginais, o uso de calças justas, o uso de dispositivo intrauterino (DIU) e a gestação (CHIAFFARINO et al, 2004).

Como complicações, podem ocorrer endometrites, doença inflamatória pélvica aguda (DIPA) e infecções pós-cirúrgicas. Durante a gestação, as infecções determinam abortamentos infectados, corioamnionites, amniorrexe prematura, parto pré-termo, endometrites e infecções de parede pós-cesárea (LEITE et al, 2010).

A terapia da VB baseia-se habitualmente por via oral ou por via intravaginal, sendo o metronidazol e o clindamicina os medicamentos mais utilizados, apresentando, inicialmente, uma taxa de cura de 80 a 90%. No entanto, estudos longitudinais mostram que a taxa de recorrência aumenta exponencialmente com o tempo, após a interrupção da terapia (ROSSI et al, 2010).

Essa grande taxa de recorrências pode significar o início da resistência aos antibióticos. Portanto, com frequência, o antibacteriano se torna incapaz de erradicar os micro-organismos causadores das doenças. Esta situação insatisfatória levou a busca por um **Rev. Saúde Públ. Santa Cat., Florianópolis, v. 10, n. 3, p. 44-60, set./dez. 2017.**

tratamento alternativo, como o uso de probióticos, a fim de intensificar a eficácia da terapia convencional (ROSSI et al, 2010; VUJIC et al, 2013). A suplementação com *Lactobacillus spp.* tem mostrado bons resultados na cura, na prevenção de recorrência da VB e no restabelecimento da microbiota vaginal normal (TABELA 2).

Nesse sentido, estudos têm mostrado que mulheres portadoras de VB tratadas com a combinação do antibiótico e do probiótico têm apresentado uma maior prevalência de uma flora vaginal normal. A terapia com o uso de *Lactobacillus spp.*, quando interrompida, ocasiona a diminuição no percentual de doentes com o ecossistema vaginal equilibrado (HUMMELEN et al, 2010; MARCONE et al, 2010; VUJIC et al, 2013; RECINE et al, 2016).

Já outros estudos mostram que as mulheres submetidas à terapia profilática com *Lactobacillus spp.* apresentam baixa taxa de recorrências e um pH vaginal mais baixo quando comparadas com as mulheres tratadas somente com antibióticos. (ROSSI et al, 2010; BRADSHAW et al, 2012; BODEAN et al, 2013; RECINE et al, 2016).

Os estudos apresentaram melhores resultados quando combinado o uso de antibióticos e *Lactobacillus spp.* tanto intravaginais, como orais (ANUKAM et al, 2006; LARSON et al, 2011).

Tais estudos mostram a eficácia da administração dos *Lactobacillus spp.* sozinhos ou em conjunto com antibióticos no tratamento, na redução das taxas de recorrência da doença e na recuperação da microbiota vaginal. Assim como na CVV, a indicação dos *Lactobacillus spp.* na VB deve ser realizada por profissional habilitado.

Deve-se observar a qualidade da formulação do suplemento, seja oral ou intravaginal para se garantir a eficiência da terapia. Lembrando que a prescrição oral deve considerar a quantidade mínima de unidades formadoras de colônia dos *Lactobacillus spp.* necessária para atingir os efeitos positivos, além das tolerâncias e restrições alimentares individuais.

Quadro 2 – Descrição dos estudos com Vaginose Bacteriana

Autores/Ano	Descrição da amostra	Tratamento	Resultados
Hummelen et al, 2010	65 mulheres, 18 a 45 anos. Tempo de intervenção: 6 meses.	As mulheres infectadas pelo HIV receberam diariamente cápsulas orais contendo <i>L. rhamnosus</i> e <i>L. reuteri</i> (2×10^9 UFC) ou placebo, 2 vezes/dia durante 6 meses. Aquelas com VB receberam, adicionalmente, metronidazol, por via oral, (400mg/2vezes/dia) durante 10 dias.	Não houve uma taxa de cura de VB entre as mulheres com HIV tratadas com probióticos adjuvante ao tratamento com metronidazol. No entanto, no grupo dos probióticos, houve uma tendência para maior prevalência de uma flora vaginal normal do que no grupo dos placebos.
Recine et al, 2016	250 mulheres, 18 a 45 anos. Tempo de intervenção: 10 dias.	Grupo A: 500mg de metronidazol, via oral, 2 vezes/dia por 7 dias. Grupo B: mesmo tratamento do grupo A + comprimidos vaginais (<i>L. rhamnosus</i> , $>10^4$ UFC) da marca Normogin®.	Depois de 2 meses, houve uma substituição da flora vaginal significativa o Grupo B, em comparação com o Grupo A. Dados foram confirmados em 6 e 9 meses de acompanhamento. As pacientes submetidas à terapia profilática com Normogin® apresentaram baixa taxa de recorrências e pH mais baixo quando comparados com as pacientes tratadas somente com antibióticos.
Marcone et al, 2010	46 mulheres, 18 anos a 45 anos. Tempo de intervenção: 6 meses.	Grupo A: 500mg metronidazol, 2 vezes/dia por 7 dias. Grupo B: mesmo tratamento do grupo A + uma aplicação vaginal 1 vez/semana de 40mg de <i>L. rhamnosus</i> , durante 6 meses.	Durante os primeiros 6 meses de acompanhamento, 91%, 83% e 74% do grupo A tiveram um ecossistema equilibrado em 30, 90 e 180 dias, respectivamente. Já no grupo B, um percentual constante de 96% das pacientes teve um ecossistema vaginal equilibrado ao longo do mesmo período. Nos 6 meses seguintes, após a interrupção do uso de <i>L. rhamnosus</i> , houve uma diminuição no percentual de doentes com o ecossistema vaginal equilibrado (91%).
Rossi et al, 2010	40 mulheres, 22 a 70 anos. Tempo de intervenção: 24 meses.	Foram tratadas com comprimidos vaginais contendo $\geq 10^6$ UFC de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> da marca Normogin®. Inicialmente, 1 comprimido, 1 vez/dia durante 6 dias consecutivos; em seguida, 1 comprimido, 2 vezes/semana, durante 2 meses; posteriormente, 1 comprimido, 1 vez/semana até 24 meses.	O pH vaginal estava acima do valor fisiológico de 4,5 em 36 de 40 pacientes na primeira visita. Foi acidificado e retornou ao valor de 4,5 em 24 de 40 e em 32 de 40 mulheres após 12 e 24 meses de tratamento, respectivamente. O retorno gradual a um pH fisiológico vaginal foi associado com uma redução da intensidade dos sintomas.
Bodean et al, 2013	173 mulheres, 20 a 45 anos. Tempo de	Grupo A: tratamento sem probiótico. Grupo B: 1 cápsula vaginal/dia (<i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>S. thermophilus</i> e <i>L. bulgaricus</i> - 10 bilhões) por 6 dias. A terapia foi repetida	Grupo A: a taxa de recorrência foi superior a 50%. Grupo B: a taxa de recorrência foi de 30%. Grupo C: a taxa de recorrência foi de 15%.

	intervenção: 6-10 dias.	durante 3 ciclos menstruais. Grupo C: recebeu 2 cápsulas orais/dia (<i>L. acidophilus</i> - 750x10 ⁶ UFC, <i>L. bifidus</i> -250x10 ⁶ UFC) 2 horas após a ingestão do antibiótico, durante 10 dias. Todos os grupos receberam a terapia oral clássica com metronidazol (500mg), 2vezes/dia,por 7 dias e metronidazol creme tópico por 5 dias.	
Vujic et al, 2013	544 mulheres, maiores de 18 anos. Tempo de intervenção: 6 semanas.	Grupo A: 1 cápsula oral/dia (<i>L. rhamnosus</i> e <i>L. reuteri</i> - >10 ⁹ UFC). Grupo B: 1 cápsula oral/dia, de placebo.	Após as 6 semanas de tratamento, o equilíbrio da microbiota vaginal foi relatado em 26,9% das mulheres no grupo B e em 61,5% das mulheres no grupo A. Após 6 semanas do fim do tratamento, a microbiota vaginal normal ainda estava presente em 51,1% das mulheres no grupo A, mas em apenas 20,8% das mulheres do grupo B.
Larson et al, 2011	63 mulheres, 18 a 55 anos. Tempo de intervenção: 5 dias.	Foram tratadas com clindamicina vaginal em creme+ 300mg de clindamicina via oral por 7 dias e receberam cápsulas gelatinosas vaginais (<i>L. reuteri</i> - cerca de 10 ⁹ UFC), por 5 dias. O tratamento com clindamicina oral também foi dada ao parceiro sexual da paciente.	A taxa de cura foi de 74,6% após 6 meses; 65,1% depois de 12 meses e 55,6% após 24 meses.
Bradshaw et al, 2012	450 mulheres, 18 a 50 anos. Tempo de intervenção: 12 dias.	Grupo A: clindamicina em creme vaginal por 7 noites. Grupo B: <i>L. acidophilus</i> (10 ⁷ UFC) por 12 noites. Grupo C: placebo por 12 noites.Todos os grupos receberam, 2vezes/dia, 400mg de metronidazol por via oral durante 7 dias.	Após um mês foram observadostaxas de recorrência de VB em 3,6%, 6,8% e 9,6% no grupo A, no grupo B e no grupo C,respectivamente, porém não significativas.
Anukam et al, 2006	106 mulheres, 18 a 44 anos. Tempo de intervenção: 30 dias.	Grupo A: 500mg de metronidazol, via oral, 2vezes/dia, por 7 dias. Grupo B: cápsulas orais (<i>L. rhamnosus</i> , <i>L. reuteri</i> - 10 ⁹ UFC), 2vezes/dia por 30 dias, iniciando no primeiro dia do tratamento com o antibiótico. Foram tomados pelo menos 1 hora após o antibiótico.	No dia 6, 15 e 30 apresentaram cura da VB 16, 17 e 18/20 mulheres tratadas com probióticos, respectivamente. Houve diferença significativa entre as tratadas com metronidazol 9, 9 e 11/20, respectivamente.

VB: Vaginose Bacteriana. HIV: Vírus da Imunodeficiência Adquirida. UFC: Unidade Formadora de Colônia.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2016).

4 CONCLUSÃO

Observa-se que os estudos científicos apontam para efeitos positivos da suplementação de *Lactobacillus spp.* na prevenção e no tratamento das vulvovaginites. As evidências mostram que os *Lactobacillus spp.* ministrados por via oral ou por via intravaginal, quando administrados sozinhos ou em combinação com a terapia convencional, favorecem a restauração da microbiota vaginal normal e a redução dos casos de recorrência dessas vulvovaginites.

Apesar dos efeitos positivos, a suplementação com *Lactobacillus spp.* ainda é pouco utilizada no tratamento das vulvovaginites. Ressalta-se que a indicação desses probióticos deve ser realizada por um profissional habilitado, devendo-se observar a qualidade da formulação do suplemento, seja oral ou intravaginal, a fim de garantir a eficiência da terapia. Os estudos avaliando os efeitos do *Lactobacillus spp.* na microbiota vaginal e no tratamento das vulvovaginites são escassos, sendo necessários mais estudos sobre o assunto, em especial especificando a dosagem mínima necessária para a garantia da terapia.

De acordo com os estudos apresentados, as estirpes de *Lactobacillus spp.* que foram mais utilizadas no tratamento das mulheres com vulvovaginites, são os *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* e *L. reuteri*. A dosagem mínima necessária para obtenção dos benefícios variava assim como o período de tratamento.

Portanto, diante dos achados, esta revisão contribui cientificamente, reforçando os benefícios do uso de *Lactobacillus spp.*, no tratamento das vulvovaginites, uma vez que podem ser utilizados por um longo período sem efeitos secundários prejudiciais.

EFFECT OF SUPPLEMENTATION OF *Lactobacillus* spp. IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF VULVOVAGINAL CANDIDIASIS AND BACTERIAL VAGINOSIS

ABSTRACT

This review article evaluated the benefits of the use of *Lactobacillus* spp. in vulvovaginitis treatment, using experimental articles with humans between 2005 and 2015, through the *Lactobacillus* spp. Supplementation oral and intravaginal. It was found that *Lactobacillus* spp. have the ability to restore the vaginal microbiota and, when combined with vulvovaginitis conventional treatment, show better results in the reduction of recurrence of infection and symptoms, increasing the immunocompetence of the host. Furthermore, *Lactobacillus* spp. can be used for a long period without harmful side effects, unlike the standard therapy, representing an option optimistic alternative treatment.

Keywords: Vulvovaginitis. Probiotics. Dietary Supplements. *Lactobacillus*.

REFERÊNCIAS

ADAD, S. J. et al. Frequency of *Trichomonas vaginalis*, *Candida* sp and *Gardnerella vaginalis* in cervical-vaginal smears in four different decades. **São Paulo Medical Journal**, São Paulo, v. 119, n. 6, p. 200-205, 2001.

AKINBIYI, A. A.; WATSON, R.; FEYI-WABOSO, P. Prevalence of *Candida albicans* and bacterial vaginosis in asymptomatic pregnant women in South Yorkshire, United Kingdom. Outcome of a prospective study. **Archives Gynecology Obstetrics**, München, v. 278, n. 5, p. 463-466, 2008.

ANUKAM, K. et al. Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14: randomized, double-blind, placebo controlled trial. **Microbes and Infection**, New York, v. 8, n. 6, p. 1450-1454, 2006.

BODEAN, O. et al. Probiotics - a helpful additional therapy for bacterial vaginosis. **Journal of Medicine and Life**, Bucharest, v. 6, n. 4, p. 434-436, 2013.

BRADSHAW, C. S. et al. Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis: randomised placebo-controlled double-blind trial. **Journal Plos One**, San Francisco, v. 7, n. 4, p. 1-10, 2012.

BRASHERS, M. M.; GILLILAND, S. E. Survival during frozen and subsequent refrigerated storage of *Lactobacillus acidophilus* cells as influenced by the growth phase. **Journal of Dairy Science**, Savoy, v.78, p. 2326-2335, 1995.

BROLAZO, E. M. et al. Prevalência e caracterização de espécies de lactobacilos vaginais em mulheres em idade reprodutiva sem vulvovaginites. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 4, p. 189-195, 2009.

- CHIAFFARINO, F. et al. Risk factors for bacterial vaginosis. **European Journal Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, Amsterdam, v. 117, n. 2, p. 222-226, 2004.
- CORRÊA, P. dos R. et al. Caracterização fenotípica de leveduras isoladas da mucosa vaginal em mulheres adultas. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 4, p. 177-181, 2009.
- FERRAZA, M. H. S. H. et al. Caracterização de leveduras isoladas da vagina e sua associação com candidíase vulvovaginal em duas cidades do sul do Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 2, p. 58-63, 2005.
- GROSS, N. T. et al. Species Distribution and Susceptibility to Azoles of Vaginal Yeasts Isolated Prostitutes. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**, Nova York, p. 1-5, 2007.
- HOLANDA, A. A. R. et al. Candidíase vulvovaginal: sintomatologia, fatores de risco e colonização anal concomitante. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 1, p. 3-9, jan. 2007.
- HU, H. et al. Impact of eating probiotic yogurt on colonization by *Candida* species of the oral and vaginal mucosa in HIV - infected and HIV uninfected women. **Mycopathologia**, Dordrecht, v. 176, n. 3-4, p. 175-181, 2013.
- HUMMELEN, R. et al. *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. reuteri* RC-14 to prevent or cure bacterial vaginosis among women with HIV. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, Nova York, v. 111, n. 3, p. 245-248, 2010.
- KOVACHEV, S. M.; VATCHEVA-DOBREVSKA, R. S. Local probiotic therapy for vaginal *Candida albicans*. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, Nova York, v. 7, n. 1, p. 38-44, 2015.
- KURIMORI, H. Y. et al. Microbiota vaginal de mulheres após a menopausa, assintomáticas, portadoras e não portadoras de *diabetes mellitus* tipo 2. **Arquivos Médicos dos Hospitais e Faculdades de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, São Paulo, v. 58, p. 59-63. 2013.
- LARSSON, P. G. et al. Extended antimicrobial treatment of bacterial vaginosis combined with human lactobacilli to find the best treatment and minimize the risk of relapses. **BMC Infectious Diseases**, Londres, v. 11, n. 223, p. 1-14, 2011.
- LEITE, S. R. R. de F. et al. Perfil clínico e microbiológico de mulheres com vaginose bacteriana. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 2, p. 82-87, 2010.
- MARCONE, V. et al. Long-term vaginal administration of *Lactobacillus rhamnosus* as a complementary approach to management of bacterial vaginosis. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, Nova York, v. 110, n. 3, p. 223-226, 2010.

MARTINEZ, R. C. R. et al. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14. **Letters in Applied Microbiology**, Oxford, v. 48, n. 3, p. 269-274, 2009.

MEAD, P. B. Epidemiology of bacterial vaginosis. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, Philadelphia, v. 169, n. 2, p. 446-449, 1993.

MENDLING, W.; SEEBACHER, C. Guideline vulvovaginalcandidosis: Guideline of the German Dermatological Society, the German Speaking Mycological Society and the Working Group for Infections and Infectimmunology of the German Society for Gynecology and Obstetrics. **Mycoses**, Berlin, v. 46, n. 9-10, p. 365-369, 2003.

MILHOMENS, P. M. et al. Prevalência dos agentes etiológicos das vulvovaginites através de resultados de exames citopatológicos. **Revista de Investigação Biomédica**, São Luís, v. 6, n. 1, p. 92- 102, 2014.

MURINA, F. et al. Can *Lactobacillus fermentum* LF10 and *Lactobacillus acidophilus* LA02 in a slow-release vaginal product be useful for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis?: A clinical study. **Journal of Clinical Gastroenterology**, Nova York, v. 48, suppl. 1, 2014.

PENDHARKAR, S. et al. Vaginal colonisation by probiotic lactobacilli and clinical outcome in women conventionally treated for bacterial vaginosis and yeast infection. **BMC Infectious Diseases**, Londres, v. 15, n. 255, p. 1-12, 2015.

RECINE, N. et al. Restoring vaginal microbiota: biological control of bacterial vaginosis. A prospective case – control study using *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 as adjuvant treatment against bacterial vaginosis. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, München, v. 293, n. 1, p. 101-107, 2016.

RIBEIRO, M. A. et al. Susceptibility profile of vaginal yeast isolates from Brazil. **Mycopathologia**, Dordrecht, v. 151, n. 1, p. 5-10. 2001.

RICHTER, S. S. et al. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 43, n. 5, p. 2155-2162, may. 2005.

RODRIGUES, M. T. et al. Associação entre cultura de secreção vaginal, características sociodemográficas e manifestações clínicas de pacientes com diagnóstico de candidíase vulvovaginal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 35, n. 12, p. 554-561, 2013.

ROSSI, A. et al. The use of *Lactobacillus rhamnosus* in the therapy of bacterial vaginosis. Evaluation of clinical efficacy in a population of 40 women treated for 24 months. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, München, v. 281, n. 6, p. 1065-1069, 2010.

SETA, F. de et al. *Lactobacillus plantarum* P17630 for preventing *Candida* vaginitis recurrence: a retrospective comparative study. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, Amsterdam, v. 182, p. 136-139. 2014.

SILVA, C. R. G. et al. Presença de *Candida* nas mucosas vaginal e bucal e sua relação com IgA salivar. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 6, p. 300-305, 2008.

SPIEGEL, C. A. Bacterial vaginosis. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 4, n. 4, p. 485-502, 1991.

TANAKA, V. de A. et al. Perfil epidemiológico de mulheres com vaginose bacteriana, atendidas em um ambulatório de doenças sexualmente transmissíveis, em São Paulo, SP. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 1, p. 41-46, 2007.

VUJIC, G. et al. Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, Amsterdam, v. 168, n. 1, p. 75-79, 2013.

WOODROW, N.; LAMONT, R. F. Bacterial vaginosis: its importance in obstetrics. **Hospital Medicine**, Londres, v. 59, n. 6, p. 447-450, 1998.

YUDIN, MH. Bacterial vaginosis in pregnancy: diagnosis, screening, and management. **Clinics in Perinatology**, Philadelphia, v. 32, n. 3, p. 617-627, 2005.

ZIARRUSTA, B. G. Vulvovaginitis candidiásica. **Revista Iberoamericana de Micología**, Barcelona, v. 19, p. 22-24. 2002.

Submetido em: 15/06/2017
Aceito para publicação em: 22/12/2017