

Tratamento da Vaginose Bacteriana com Gel Vaginal de Aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi): Ensaio Clínico Randomizado

Treatment of Bacterial Vaginosis with *Schinus terebinthifolius* Raddi Vaginal Gel: a Randomized Controlled Trial

Melania Maria Ramos de Amorim, Luiz Carlos Santos

RESUMO

Objetivos: *testar a eficácia e a tolerância do gel de aroeira (Schinus terebinthifolius Raddi) para tratamento da vaginose bacteriana.*

Métodos: *quarenta e oito mulheres com vaginose bacteriana sintomática (de acordo com os critérios de Amsel) foram incluídas em ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado, comparando-se o uso do gel vaginal de aroeira (25 casos) com placebo (23 casos). Os principais desfechos avaliados foram: taxa de cura, presença de lactobacilos na colpocitologia depois do tratamento e efeitos colaterais. Realizou-se análise estatística usando os testes χ^2 e exato de Fisher, ao nível de significância de 5%.*

Resultados: *adotando-se os parâmetros clínicos de Amsel para vaginose bacteriana, a taxa de cura foi de 84% no grupo da aroeira e 47,8% no grupo placebo ($p = 0,008$). Observou-se frequência significativamente maior de lactobacilos na colpocitologia entre as pacientes tratadas com aroeira (43,5%) em relação ao placebo (4,3%) ($p = 0,002$). Efeitos adversos relacionados ao tratamento não foram freqüentes em ambos os grupos.*

Conclusões: *o presente estudo indica que o gel vaginal de aroeira é efetivo e seguro para o tratamento da vaginose bacteriana. Além disso, sugerem-se potenciais efeitos benéficos na flora vaginal.*

PALAVRAS-CHAVE: *Vaginose bacteriana. Infecções vaginais. Aroeira. Schinus. Ensaio clínico.*

Introdução

A vaginose bacteriana representa distúrbio ginecológico extremamente comum em nosso meio, sendo causa bastante freqüente de consulta médica¹. Sua sintomatologia pode ser bastante incômoda para as pacientes, pois além da queixa de corrimento genital refere-se muitas vezes odor vaginal desagradável, que se acentua durante a

menstruação e depois do contato com o fluido seminal. Desta forma, compromete o equilíbrio biopsicossocial, perturbando inclusive o relacionamento sexual. Refere-se também aumento do risco de doença inflamatória pélvica aguda (DIPA)^{2,3}. Ainda uma complicação importante relacionada à saúde reprodutiva é que, durante a gravidez, a presença de vaginose associa-se a risco aumentado de amniorrexe e parto prematuro, abortamento séptico e endometrite pós-cesárea⁴⁻¹¹.

A vaginose bacteriana constitui infecção polimicrobiana, primariamente anaeróbica. Sua presença representa alteração do ecossistema vaginal, ocorrendo significativa redução dos lactobacilos e elevação do pH (maior que 4,5), com crescimento exagerado de bactérias que podem ser

Instituto Materno-Infantil de Pernambuco (IMIP)
Recife/PE
Correspondência:
Melania Maria Ramos de Amorim
Rua Neuza Borborema de Sousa, 300 – Bairro Santo Antônio
58103-313 – Campina Grande – PB
e-mail: melamorim@uol.com.br

encontradas em baixa concentração em mulheres normais, como *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* e espécies de *Mobiluncus* e *Bacteroides*^{3,12}.

Como a *Gardnerella vaginalis* pode fazer parte da flora vagina normal, apenas sua presença isolada não indica vaginose bacteriana. Assim, nem a colpocitologia (Papanicolaou) nem a cultura somente qualitativa representam métodos diagnósticos confiáveis, uma vez que vários microrganismos associados à vaginose bacteriana também podem ser encontrados em pacientes assintomáticas^{3,13}. Recomenda-se portanto a utilização dos critérios de Amsel para o diagnóstico de vaginose bacteriana¹⁴. Estes critérios incluem as características do corrimento vaginal, o pH maior que 4,5, a positividade do teste do *whiff* e a presença de células-guia na bacterioscopia (exame a fresco ou esfregaço corado pelo Gram). Pelo menos três destes quatro critérios devem estar presentes, sendo que a aplicação desses parâmetros resulta em sensibilidade e especificidade superiores a 90% no diagnóstico da vaginose bacteriana^{13,14}.

Em 1999, foi lançado no Brasil o produto farmacêutico contendo o gel de aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi), uma planta medicinal de uso amplamente difundido no Nordeste para tratamento de diversas infecções. O decocto da casca do caule tem sido tradicionalmente utilizado para tratar cervicites e corrimento genital¹⁵. Múltiplos mecanismos de ação têm sido descritos para o *Schinus*, demonstrando-se atividade antiinflamatória não esteróide pela inibição competitiva específica da fosfolipase A₂ por dois de seus componentes, o schinol e o ácido masticadienólico^{16,17}. Por outro lado, os biflavonóides, que são dímeros precursores dos taninos, componentes do *Schinus*, também apresentam ação anti-inflamatória¹⁸, e diversas substâncias presentes no extrato do *Schinus* apresentam atividade antimicrobiana, como a terebinthona, o ácido hidroximasticadienólico, o ácido terebinthifólico e o ácido ursólico. Já se demonstrou, *in vitro*, atividade contra *Klebsiella pneumoniae*, *Alcaligenes faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Leuconostoc cremoris*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus vulgaris*, *Clostridium sporogenes*, *Acinetobacter calcoacetica*, *Escherichia coli*, *Beneckea natriegens*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* e várias espécies de fungos (*Aspergillus*)¹⁸.

Considerando as possíveis implicações dessa ação antimicrobiana para o tratamento das infecções vaginais, realizamos em 2000 um estudo preliminar em que o gel de aroeira foi utilizado por mulheres com diversos tipos de vulvovaginites

e cervicites, incluindo 30 pacientes com vaginose bacteriana¹⁵. Observou-se percentual de cura de 80% nestas últimas, porém como o estudo não foi controlado, uma das conclusões foi que seria importante realizar ensaio clínico randomizado para testar a eficácia da aroeira nesta situação.

Desta forma, o presente estudo foi realizado, com o objetivo de comparar os resultados do tratamento da vaginose bacteriana com o gel de aroeira em relação a um placebo.

Métodos

Realizou-se ensaio clínico randomizado incluindo 48 mulheres com queixa de corrimento vaginal e diagnóstico de vaginose bacteriana atendidas no Centro de Atenção à Mulher (CAM) do Instituto Materno-Infantil de Pernambuco, no período de junho de 2000 a junho de 2001.

O tamanho da amostra foi calculado prevenindo-se taxa de cura espontânea em torno de 40% no grupo placebo³ contra taxa de cura de 80% no grupo tratado, análoga portanto à taxa de cura para o metronidazol e a clindamicina^{3,13}. Para alcançar poder estatístico de 80% e erro α de 5%, estimou-se a necessidade de 54 pacientes, 27 em cada braço. Devido à chance de perdas de seguimento e exclusão pós-randomização, preparou-se tabela de randomização para 100 mulheres, sendo 50 designadas aleatoriamente para o tratamento com o gel de aroeira (60 g) e 50 para utilizar o placebo (60 g). No entanto, quando se realizou análise interina depois de se completar o seguimento da 50ª paciente, verificou-se superioridade do tratamento em um dos grupos, suspendendo-se a inclusão de novas pacientes e descontinuando-se o estudo. Excluíram-se dessas 50 duas pacientes que, depois da randomização, desistiram de participar da pesquisa e devolveram a medicação.

Os critérios de inclusão foram idade entre 20 e 40 anos, queixa de corrimento vaginal, diagnóstico de vaginose bacteriana pelos critérios de Amsel³ e consentimento pós-informação para participar do estudo. Foram excluídas mulheres com atraso menstrual ou gravidez confirmada, integridade himenal, outras infecções vaginais (candidíase, tricomoníase) ou doenças sexualmente transmissíveis associadas, doença inflamatória pélvica, lesões cervicais de baixo ou alto grau e câncer cervical, bem como história de tratamento prévio com qualquer medicação (tópica ou sistêmica) ou terapia alternativa no último mês. Realizou-se VDRL para pesquisa de sífilis e ELISA para pesquisa de infecção por HIV. Não foram realizadas culturas específicas para clamídia,

gonorréia e outras infecções cervicais, excluindo-se todavia aquelas que apresentassem clínica sugestiva, especialmente secreção cervical mucopurulenta.

Tanto o gel de aroeira como o placebo foram preparados pelo Laboratório Hebron. O gel de aroeira consiste na mistura do extrato hidro-alcoólico do *Schinus terebinthifolius* Raddi (300 mg) com gel de carbopol (1 grama), glicerina (10 gramas), benzoato de sódio (0,125 grama), trietanolamina q.s.p. (pH 4,0-5,0) e água destilada (2,5 gramas). O placebo foi preparado da mesma forma, sem o extrato de *Schinus*, e colorido artificialmente com corante caramelo, de forma a se tornar semelhante, em aspecto e coloração, ao gel contendo o *Schinus*.

As bisnagas preparadas não foram identificadas previamente como aroeira ou placebo; seu recipiente foi acondicionado em caixas de papelão lacradas, numeradas seqüencialmente de 1 a 100, de acordo com a lista de números randômicos já gerada em computador. Apenas o farmacêutico responsável tinha conhecimento dos códigos da randomização, cuja listagem foi arquivada em local seguro. Apenas depois de completado o seguimento da 50ª paciente o sigilo foi parcialmente quebrado para que os formulários fossem digitados em computador como grupo A ou B. A análise interina foi realizada sem o conhecimento de qual dos tratamentos (A e B) correspondia à aroeira ou ao placebo. Somente depois do término da análise, comprovando-se a diferença entre os grupos, é que o sigilo foi definitivamente quebrado e os grupos identificados (26 no grupo tratado com aroeira e 24 no grupo placebo).

Consideraram-se para análise as variáveis: independente - uso de aroeira ou placebo - e dependentes - adesão ao tratamento (cumprimento da prescrição), freqüência de vaginose bacteriana após o tratamento, efeitos colaterais referidos (ardor vaginal, queimação, assadura, edema, eritema, exulceração, prurido, sangramento genital), achados colpocitológicos (bacilos de Döderlein e *Gardnerella* no esfregaço corado pelo Papanicolaou) e freqüência de candidíase vaginal pós-tratamento.

Diagnosticou-se vaginose bacteriana em pacientes sintomáticas (com queixa de corrimento vaginal e/ou odor vaginal desagradável) pelos critérios de Amsel¹⁴, quais sejam: corrimento branco ou branco-acinzentado, fluido, recobrando as paredes vaginais, ou espumoso (microbolhas), geralmente de odor desagradável; teste das aminas positivo (liberação de odor de peixe podre após adição de hidróxido de potássio à lâmina em que se espalha o conteúdo vaginal); pH vaginal maior que 4,5 e achados característicos no exame microscó-

pico a fresco (aumento de 40 vezes) do esfregaço vaginal (células-guia ou *clue-cells*).

Além do exame a fresco do conteúdo vaginal, realizou-se ainda colpocitologia (Papanicolaou), VDRL e anti-HIV em todas as pacientes. Depois da randomização, cada paciente recebeu um kit contendo a caixa de papelão com o produto (aroeira ou placebo) e dez aplicadores descartáveis, sendo orientada a usar a medicação por dez dias (um aplicador intravaginal cheio, com 6 gramas do gel, ao deitar), logo após o término da menstruação, na primeira fase do ciclo. Não se fez restrição a atividade se-xual durante o tratamento.

Agendou-se o retorno para depois da primeira menstruação que se seguisse ao término da medicação. Todas as pacientes receberam cartões telefônicos para se comunicar com os pesquisadores em caso de efeitos colaterais, bem como para efetuar a marcação das consultas subseqüentes, e vales-transporte para garantir o retorno na data aprazada.

No retorno, todas as pacientes deveriam apresentar os aplicadores usados, devidamente condicionados em sacos plásticos descartáveis (entregues junto com a medicação), para controle e verificação do cumprimento da prescrição. Na consulta médica, além da anamnese para pesquisa de sintomas associados, realizou-se novo exame especular, com exame a fresco e coleta de material para colpocitologia oncótica do colo uterino. Anotaram-se ainda os eventuais efeitos colaterais ou motivos referidos para interrupção do tratamento.

O tratamento foi considerado completo quando a paciente referiu (e mostrou os aplicadores usados) o uso do medicamento por pelo menos oito dias, e incompleto abaixo de oito dias, anotando-se a duração total. Estabeleceu-se que seriam excluídas da análise de eficácia as pacientes que utilizassem a medicação por menos de cinco dias.

Na persistência do diagnóstico de vaginose bacteriana pelos critérios de Amsel em pacientes sintomáticas, realizou-se o tratamento convencional com metronidazol gel vaginal 0,75% (5 g/dia) durante sete dias¹⁹.

A análise estatística foi realizada com o programa de domínio público Epi-Info 2000, utilizando-se os testes χ^2 de associação e exato de Fisher, se necessário, considerando-se significativo um erro α menor que 5%.

O presente estudo atendeu aos requisitos da Declaração de Helsinque e às recomendações da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP e todas as pacientes concordaram voluntariamente em participar do estudo, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação a idade (média em torno de 28 anos), paridade (mediana de 2), número de parceiros (mediana de 1), escolaridade (mediana de 7 anos completos de estudo no grupo placebo e 8 anos completos de estudo no grupo da aroeira), uso de contraceptivos hormonais (21,7% no grupo placebo e 28% no grupo da aroeira) e DIU (8,7% no grupo placebo e 4,0% no grupo da aroeira) e consultas prévias no Ambulatório de Ginecologia do IMIP (em torno de 48% nos dois grupos). A mediana em dias do tempo transcorrido entre tratamento e reavaliação clínica também foi semelhante nos dois grupos (42 dias no grupo placebo e 44 dias no grupo que recebeu aroeira).

Analisando-se o cumprimento da prescrição, não se observaram diferenças entre as pacientes que usaram aroeira e as que usaram o placebo. Duas pacientes, uma em cada grupo, abandonaram o estudo sem usar a medicação. Das restantes, 25 tinham sido randomizadas para tratamento com aroeira e 23 para o grupo placebo, e todas utilizaram o gel vaginal por no mínimo cinco dias, sendo que mais de 80% realizaram o tratamento completo (10 dias). Todas estas foram incluídas na análise de eficácia.

Depois do tratamento, verificou-se que 84% das pacientes que utilizaram aroeira e 47,8% das que utilizaram o placebo não apresentavam mais vaginose bacteriana pelos critérios de Amsel, sendo essa diferença estatisticamente significativa (Tabela 1).

Tabela 1 - Avaliação dos critérios de Amsel depois do tratamento com gel de aroeira ou placebo em 48 mulheres.

Critérios de Amsel	Tratamento			
	Aroeira (n = 25)		Placebo (n = 23)	
	n	%	n	%
Sem vaginose	21	84,0	11	47,8
Com vaginose	4	16,0	12	52,2

p=0,0079

Não houve diferença significativa na frequência de efeitos colaterais entre os dois grupos, e o único efeito colateral referido durante o uso de aroeira foi ardor em um caso (4%) (Tabela 2).

Analisando-se os achados colpocitológicos relativos à presença de bacilos de Döderlein e *Gardnerella vaginalis*, verificaram-se diferenças significativas entre o grupo da aroeira e o placebo,

com maior frequência de bacilos de Döderlein entre as pacientes tratadas com aroeira (43,5% versus 4,3%) e maior frequência de *Gardnerella vaginalis* entre os casos que usaram placebo (69,6% versus 32%) (Tabela 3).

Tabela 2 - Efeitos colaterais do tratamento da vaginose bacteriana de acordo com o uso do gel de aroeira ou do placebo em 48 mulheres.

	Aroeira (n = 25)		Placebo (n = 23)		p
	n	%	n	%	
Ardor	1	4,0	2	8,7	0,46
Dor pélvica	-	-	3	13,0	0,10
Mal-estar	-	-	1	8,7	0,47

Tabela 3 - Achados colpocitológicos (Papanicolaou) depois do tratamento da vaginose bacteriana de acordo com a utilização do gel de aroeira ou do placebo em 48 mulheres.

	Aroeira (n = 25)		Placebo (n = 23)		p
	n	%	n	%	
Bacilos de Döderlein	10	43,5	01	4,3	0,0018
Cocos	15	60,0	11	47,8	0,39
Bacilos	15	60,0	16	69,6	0,49
<i>Candida</i>	2	8,0	-	-	0,27
<i>Gardnerella</i>	8	32,0	16	69,6	0,009
<i>Trichomonas</i>	2	8,0	1	4,3	0,53

Discussão

Os resultados do presente estudo evidenciam uma taxa de cura de 84% em pacientes com vaginose bacteriana sintomática tratadas com o gel de aroeira, constatando-se diferença estatisticamente significativa em relação ao percentual de cura encontrado entre pacientes que receberam o placebo (47,8%). Não houve efeitos colaterais importantes e os achados colpocitológicos evidenciaram uma maior frequência de bacilos de Döderlein no grupo tratado com aroeira. Os resultados encontrados sugerem que o gel de aroeira pode constituir uma alternativa terapêutica segura e eficaz para os casos de vaginose bacteriana.

Esses achados não são surpreendentes quando se analisam os diversos mecanismos de ação propostos para o princípio ativo do *Schinus terebinthifolius* Raddi. Vários componentes do *Schinus* apresentam atividade antimicrobiana¹⁶⁻¹⁸, de forma que a aroeira pode atuar efetivamente no controle da vaginose bacteriana, reduzindo a população anaeróbia da vagina e eliminando os sintomas decorrentes, sem, possivelmente, prejudicar a flora endógena.

Até onde chega o nosso conhecimento, esse é o primeiro ensaio clínico randomizado publicado no mundo utilizando aroeira para tratamento da vaginose bacteriana. Revisando tanto o banco de dados Medline como o LILACS/SciELO, não encontramos qualquer referência na literatura pertinente sobre o uso clínico do *Schinus* com essa finalidade. Talvez por se tratar de planta medicinal de uso consagrado pela população, raros ensaios clínicos têm sido realizados em seres humanos.

De qualquer forma, sabe-se que é freqüente a utilização vaginal do decocto da aroeira pelas mulheres nordestinas, com o propósito de tratar corrimentos e cervicites. Na experiência pessoal de vários ginecologistas, é raro encontrarem-se cervicites ou colpites em mulheres referindo uso de aroeira. Parece ocorrer melhora da flora vaginal com redução na proporção de microrganismos potencialmente patogênicos e aumento dos bacilos de Döderlein¹⁵.

Em Recife, o primeiro estudo publicado sobre o uso ginecológico da aroeira data de 1974, um ensaio clínico aberto, não randomizado, em que Wanick e Bandeira²⁰ utilizaram o produto em 100 mulheres com cervicite e cervicocolpite, relatando o que acreditam ser “bons resultados”, em termos de achados colposcópicos e citológicos. Infelizmente, como não foram apresentados os achados colposcópicos e citológicos antes do uso do *Schinus*, nada se pode concluir sobre sua eficácia.

Em dissertação de Mestrado realizada no Departamento de Farmácia da UFPE utilizou-se tanto o gel como a emulsão à base do decocto da aroeira a 20% e o próprio decocto para o tratamento de 100 mulheres com queixa de corrimento genital (51% com colpites difusa e 98% com corrimento branco ou amarelado)²¹. As pacientes foram divididas aleatoriamente em 10 grupos, utilizando o gel, emulsão ou o decocto quer da aroeira-da-praia quer da aroeira-do-sertão, ou ainda diversas medicações específicas (metronidazol, secnidazol, doxiciclina, tetraciclina e outras), associadas ou não ao uso local da aroeira. Além dessa grande heterogeneidade de grupos-controle, o estudo não foi cego e, infelizmente, não houve definição adequada do termo “colpites” ou “corrimento”, de forma que se torna difícil a interpretação de seus resultados, que não evidenciaram diferenças significativas entre todos esses grupos em relação à freqüência de corrimento e à composição da flora vaginal pós-tratamento.

Em ensaio clínico fase II realizado em 2000 em nossa instituição, observou-se percentual de cura de 80% quando a aroeira foi utilizada para o tratamento da vaginose bacteriana em 30 pacientes¹⁵. A conclusão na época foi que o uso do

Schinus com essa indicação terapêutica parecia promissor, requerendo-se no entanto a comprovação da eficácia da medicação em ensaio fase III.

No estudo atual, optamos por comparar a eficácia do gel de aroeira com um placebo nos casos de vaginose bacteriana sintomática, uma vez que persistem controvérsias em relação ao tratamento convencional com quimioterápicos ou antibióticos, sobretudo em pacientes assintomáticas^{22,23}. De acordo com o CDC, os benefícios estabelecidos do tratamento da vaginose bacteriana em não gestantes seriam basicamente o de alívio dos sintomas e sinais vaginais e redução do risco de complicações pós-histerectomia ou aborto. Outros potenciais benefícios incluiriam a redução de outras complicações infecciosas (HIV e outras DST). Desta forma, todas as mulheres com doença sintomática requerem tratamento¹⁹.

Utilizam-se classicamente drogas como metronidazol e clindamicina no tratamento da vaginose bacteriana, tanto por via oral como por via vaginal. Estas medicações visam a erradicação dos microrganismos anaeróbios que acompanham a *Gardnerella vaginalis*, sendo responsáveis pelo quadro clínico. O esquema terapêutico preconizado pelo CDC admite como opções igualmente efetivas tanto o gel de metronidazol a 0,75% (5 g/dia por cinco dias) como o metronidazol oral (500 mg 2 vezes ao dia por sete dias), sendo a clindamicina vaginal a 2% (5g/dia por sete dias) menos eficaz do que os esquemas com metronidazol. Os regimes alternativos com metronidazol oral em dose única (2 g) ou clindamicina oral (300 mg 2 vezes ao dia por sete dias) apresentam menor eficácia¹⁹.

Em relação ao tratamento durante a gravidez, este deve ser realizado em todas as pacientes sintomáticas, porém não há evidências de que o rastreamento e tratamento da vaginose bacteriana em pacientes assintomáticas reduzam o risco de parto prematuro, exceto em um subgrupo de pacientes com história de prematuridade em gestação anterior¹⁹. O tratamento, quando indicado, deve ser realizado com metronidazol oral, uma vez que os dados existentes não apóiam o uso da medicação tópica na gravidez, além do que numerosos estudos e metanálises não demonstram associação consistente do uso de metronidazol com efeitos teratogênicos ou mutagênicos nos recém-nascidos^{19,24,25}.

Uma vez que o tratamento do parceiro não oferece benefícios do ponto de vista da recorrência de VB, este não é habitualmente recomendado^{19,26}, embora alguns autores indiquem o co-tratamento em casos de vaginose bacteriana recidivante^{13,27}.

O grande problema de medicações antibióticas ou quimioterápicos como as acima citadas é que, embora efetivas na erradicação dos anae-

róbios, com taxas elevadas de cura clínica e microbiológica, elas não atuam no sentido de melhorar a flora vaginal. Na verdade, o uso destas drogas pode inclusive piorar a flora vaginal, uma vez que, além das bactérias patogênicas, podem destruir também os lactobacilos naturais, importantes mecanismos de defesa contra infecções²⁸.

Sendo assim, não é surpreendente a elevada taxa de recidivas que se seguem ao tratamento, em torno de 30% a 40%^{3,24}, além do que é freqüente o desenvolvimento de sintomas de candidíase vaginal, também em decorrência das alterações da ecologia local provocadas pelo próprio antibiótico utilizado⁴. Existem mesmo evidências que demonstram piora do prognóstico perinatal depois do tratamento com o creme de clindamicina durante a gravidez²⁹, o que pode ser explicado pela redução dos lactobacilos endógenos e pelo crescimento exagerado de *Escherichia coli* e *Enterococcus*³.

Evidentemente, não pretendemos esgotar a polêmica envolvendo o tratamento da vaginose bacteriana, mesmo porque o presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser discutidas. Primeiro, o número de pacientes envolvidas foi pequeno, uma vez que se trata de ensaio clínico preliminar; segundo, não pudemos analisar adequadamente a flora vaginal por meio da cultura, por limitações inerentes à própria instituição, além de questões financeiras que impossibilitaram um estudo pormenorizado por outros testes além do exame a fresco e da colpocitologia, e, finalmente, ainda não dispomos dos dados de seguimento dessas pacientes, para determinar a taxa de recorrência, problema freqüente após o tratamento da vaginose bacteriana.

Destacamos, outrossim, que apesar de se tratar de pequeno ensaio clínico, a taxa de cura observada no presente estudo com o uso do *Schinus* é comparável aos resultados publicados para metronidazol e clindamicina em diversos outros estudos^{3,13,30}, sendo significativamente superior no grupo tratado em relação ao grupo placebo, de forma que o poder da amostra foi suficiente e adequado para evidenciar esta diferença. Vale ainda ressaltar que não houve diferença significativa na freqüência de efeitos colaterais entre os dois grupos. Estes foram até mais comuns no grupo que recebeu o placebo, o que pode ser atribuído, talvez, à persistência do quadro de vaginose bacteriana nessas pacientes.

Embora não tenhamos avaliado a taxa de recorrência após tratamento com aroeira, o acompanhamento dessas pacientes prossegue e, depois de um ano, poderemos determinar o número de episódios de vaginose bacteriana

recidivante, comparando com o grupo placebo. Acreditamos que a freqüência de vaginose deverá ser significativamente maior nesse último, considerando as diferenças na composição da flora vaginal encontradas depois do tratamento com aroeira ou placebo. Sabe-se que o balanço entre os lactobacilos e os microrganismos anaeróbios pode determinar o surgimento de vaginose bacteriana, que se torna mais freqüente quando os lactobacilos encontram-se inibidos ou deficientes, e a escassez de lactobacilos foi a tônica dominante em pacientes que utilizaram o placebo. Entretanto, devemos reconhecer que a colpocitologia não constitui método adequado para avaliação da flora vaginal, o que eventualmente pode ter distorcido essa avaliação, sendo necessário, em estudos ulteriores, o uso de metodologia mais adequada com essa finalidade.

Cumpramos salientar que, embora alguns autores tenham sugerido que o uso de placebo em gel possa apresentar efeitos benéficos sobre a flora vaginal²², nossos achados contradizem essa idéia, uma vez que encontramos significativa diferença na proporção de bacilos de Döderlein, beneficiando as pacientes tratadas (43,5%) em relação ao placebo (4,3%).

Evidentemente, tornam-se necessários novos estudos, incluindo maior número de pacientes, em centros diversos. Devem ser realizados ensaios clínicos comparados, em que ao invés de placebo se utilize qualquer das medicações convencionais, comparando-se os resultados tanto em termos de eficácia como segurança (efeitos colaterais), efeitos sobre o ecossistema vaginal e recorrência.

Até que estes estudos estejam disponíveis, nossa conclusão é que o gel de aroeira pode ser utilizado com a indicação de tratamento da vaginose bacteriana em mulheres não gestantes, sintomáticas. O percentual de cura neste ensaio foi de 84%, constatando-se também melhora da flora vaginal autóctone, o que deve minimizar o problema das recidivas.

Destacamos, ainda, que essa indicação terapêutica é muito interessante para as pacientes com vaginose bacteriana, uma vez que o uso medicinal da aroeira vem sendo descrito desde o início do século por estudiosos da Fitoterapia no Brasil e está bastante difundido entre a população nordestina. Assim, o tratamento com aroeira é bem aceito pela maioria das mulheres em nosso meio, por se tratar de uma terapia natural já conhecida, e evidências científicas para seu uso começam a surgir, a partir desse primeiro ensaio clínico randomizado.

ABSTRACT

Purpose: to test the efficacy of and tolerance to *Schinus terebinthifolius* Raddi gel in the treatment of bacterial vaginosis.

Methods: forty-eight women with symptomatic bacterial vaginosis (according to Amsel's criteria) were enrolled in a randomized, double-blind, controlled trial comparing *Schinus terebinthifolius* Raddi gel (25 cases) with placebo (23 cases). The main outcome parameters were: rate of cure, presence of lactobacilli in Pap smear after treatment and side effects. Statistical analysis was performed using the χ^2 and the Fisher exact test at 5% level of significance.

Results: using Amsel's clinical parameters of bacterial vaginosis, the cure rate was 84% in the *Schinus* group and 47.8% in the placebo group ($p=0.008$). A significant increase in the frequency of lactobacilli was observed in the Pap smear of the group treated with *Schinus* (43.5%) compared to the patient group (4.3%) ($p=0.002$). Treatment-related adverse events were not frequent in either group.

Conclusions: the present study indicates that *Schinus* vaginal gel is effective and safe in the treatment of bacterial vaginosis. In addition, potential beneficial effects on the vaginal flora are suggested.

KEYWORDS: Bacterial vaginosis. Vaginal infections. *Schinus*. Clinical trial.

Conflito de interesses: este estudo foi parcialmente financiado pelo Laboratório Hebron, que forneceu tanto a medicação como o placebo utilizados, além de ressarcir a Instituição pelos gastos com material de consumo e exames laboratoriais e fornecer bolsas aos pesquisadores e aos profissionais envolvidos no projeto durante o período de 12 (doze) meses.

Referências

- Santos LC, Porto AM, Amorim MMR, Guimarães V. Atualização – Ginecologia e Obstetrícia Básica (Programa de Saúde da Família). 1ª ed. Recife: IMIP-Instituto Materno-Infantil de Pernambuco; 2001.
- Hay PE, Ugwumadu A, Chowns J. Sex, thrush, and bacterial vaginosis. *Int J STD AIDS* 1997; 8:603-8.
- Hay PE. Recurrent bacterial vaginosis. *Dermatol Clin* 1998; 16:769-73.
- 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; 256:1899-903.
- Gravett MG, Hummel D, Eschenbach DA, Holmes KK. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1986; 67:229-37.
- Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1737-42.
- Martius J, Eschenbach DA. The role of bacterial vaginosis as a cause of amniotic fluid infection, chorioamnionitis and prematurity—a review. *Arch Gynecol Obstet* 1990; 247:1-13.
- Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B, et al. The preterm prediction study: significance of vaginal infections. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1231-5.
- Watts DH, Eschenbach DA, Kenny GE. Early postpartum endometritis: the role of bacteria, genital mycoplasmas, and *Chlamydia trachomatis*. *Obstet Gynecol* 1989; 73:52-60.
- Moraes Filho CAV, Goldenberg S. Vaginose bacteriana e resultados perinatais. *Femina* 2001; 29:509-12.
- Carvalho MHB, Bittar RE, Maganha PPAS, Pereira SV, Zugaib M. Associação da vaginose bacteriana com o parto prematuro espontâneo. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2001; 23:529-33.
- Donders GG, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Vereecken A, Van Bulck B, Spitz B. Pathogenesis of abnormal vaginal bacterial flora. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:872-8.
- Plourd DM. Practical guide to diagnosing and treating vaginitis. *Medscape Women's Health Ejournal* [serial online] 1997 [cited ano? Mês? Dia?]; 2(1):293. Available from: URL: <http://www.medscape.com/medscape/WomensHealth/journal/1997/v02.n02/w293.plourd/w293.plourd.html>
- Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983; 74:14-22.
- Santos LC, Amorim MMR. Uso da Aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) para tratamento de infecções vaginais. *Femina* 2002; 30:339-42.
- Furones Mourelle JA. Anti-inflammatory activity of *Schinus terebinthifolius* (Copal) in Rats. *Rev Cub Farm* 1993; 27:139-44.
- Jain MK, Yu BZ, Rogers JM, et al. Specific competitive inhibitor of secreted phospholipase A₂ from berries of *Schinus terebinthifolius*. *Phytochemistry* 1995; 39:537-47.
- Martinez MJ, Betancourt J, Alonso-Gonzalez N, Jauregui A. Screening of some Cuban medicinal plants for antimicrobial activity. *J Ethnopharmacol* 1996; 52:171-4.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51:1-78.

20. Wanick MC, Bandeira JA. Ação anti-inflamatória e cicatrizante da *Schinus Aroeira Vell* em pacientes portadoras de cervicites e cérvico-vaginites. *Rev Inst Antibiot* 1974; 14:105-6.
21. Silva LBL. Preparação e avaliação biofarmacêutica de formas semi-sólidas da Aroeira da Praia (*Schinus terebinthifolius Raddi*) [dissertação]. Recife: Univ. Federal de Pernambuco; 1999.
22. Schwebke JR. Asymptomatic bacterial vaginosis: response to therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1434-9.
23. American College of Obstetricians and Gynecologists. Antimicrobial therapy for obstetric patients. Washington, D.C.: ACOG; 1998. (ACOG Educational Bulletin n° 245).
24. Brocklehurst P, Hannah M, McDonald H. Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4):CD000262.
25. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson TR, Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:525-9.
26. Colli E, Landoni M, Parazzini F. Treatment of male partners and recurrence of bacterial vaginosis: a randomised trial. *Genitourin Med* 1997; 73:267-70.
27. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Vaginitis. Washington, D.C.: ACOG; 1996. (ACOG Technical Bulletin n° 226).
28. Simões JA, Aroutcheva AA, Shott S, Faro S. Effect of metronidazole on the growth of vaginal lactobacilli in vitro. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9:41-5.
29. McGregor JA, French JI. Bacterial vaginosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55:S1-19.
30. Joesoef MR, Schmid GP. Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis* 1995; 20 (Suppl 1):S72-9.

Recebido em: 2/1/2002

Aceito com modificações em: 5/2/2003

XVII Congresso Mundial de Ginecologia e Obstetrícia

2 a 7 de novembro de 2003

Santiago - Chile

Informações:

FIGO

Tel.: (514) 286-0855 – Fax.: (514) 286-6066

e-mail: figo2003@eventsintl.com