



## VULVOVAGINITES: A RELAÇÃO ENTRE A CLÍNICA E A IMUNOLOGIA

LARISSA CRUZ DE SOUZA; FELIPE TEIXEIRA COSTA; JOÃO FILIPE CAVALCANTE UCHÔA FURTADO; NICOLE OLIVEIRA DE ARAÚJO; SILVIA FERNANDES RIBEIRO DA SILVA

### RESUMO

As vulvovaginites são doenças, geralmente inflamatórias, decorrentes ou não de infecção externa, que se relacionam diretamente com a microbiota do muco vaginal. Essas doenças têm significativa prevalência nas mulheres em idade fértil podendo ter diversas causas, sejam elas comportamentais ou relacionadas ao estado de saúde geral da paciente. O objetivo da presente revisão foi avaliar a prevalência, a fisiopatologia, os principais microorganismos envolvidos, o papel do sistema imune e da microbiota natural, e os tratamentos para as vulvovaginites mais comuns: Candidíase e Vaginose Bacteriana. Para isso, foram feitas buscas em artigos e revisões de literatura utilizando os termos norteadores “vaginose bacteriana”, “candidíase” e “imunidade”, para entender os processos de infecção, desenvolvimento e tratamento das doenças, assim como sua incidência nos últimos anos. Foram coletadas informações de 11 artigos e revisões dos anos de 2016 a 2022. Observou-se, assim, que a candidíase e a vaginose bacteriana têm grande prevalência no Brasil e afetam mulheres de variados perfis, estando intimamente relacionadas com mudanças no pH da mucosa vaginal, que mantém a microbiota estável. Uma vez em desequilíbrio, a presença de bactérias no trato vaginal pode causar inflamação, com consequente desenvolvimento de mecanismos imunológicos contra a invasão bacteriana e fúngica. Os sintomas inflamatórios estão frequentemente presentes, principalmente o prurido e o edema, acompanhados de odor incômodo e corrimento não fisiológico. Os tratamentos, no geral, envolvem o combate à espécie que está gerando o desequilíbrio, restabelecendo a microbiota em condições saudáveis.

**Palavras-Chave:** Vaginose Bacteriana; Candidíase; Imunidade

### 1. INTRODUÇÃO

O termo vulvovaginite é utilizado para indicar um tipo de inflamação ou infecção que afeta, ao mesmo tempo, a vagina e a vulva, ambas pertencentes ao trato genital feminino inferior e que, normalmente, se apresentam com sintomas de corrimento, odor, desconforto e irritação local. Segundo dados da FEBRASGO (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia) representam as queixas mais frequentes nos consultórios de ginecologia, sendo responsáveis por aproximadamente 40% dos motivos de consulta (FEBRASGO, 2018).

As vulvovaginites possuem etiologias e prevalências variáveis, podendo ter causas infecciosas ou não infecciosas. Dentre as infecciosas, a principal é a vaginose bacteriana (VB) que corresponde a maioria dos casos (40 a 50%), seguida pela candidíase (20 a 25%). Porém, a etiologia pode ser múltipla, incluindo desde variações fisiológicas até irritativas (PASSOS, 2017).

A VB, normalmente, apresenta-se com corrimento vaginal de odor fétido e está associada à redução de lactobacilos e ao crescimento de inúmeras bactérias anaeróbias e facultativas, tendo como principal agente etiológico o gênero *Gardnerella* (CARVALHO *et al.*, 2020). Em relação à candidíase, 80% a 92% dos casos é provocado pelo fungo *Candida albicans*. As espécies não *albicans*, como a *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* e *C. parapsilosis*, podem também ocorrer, porém de forma menos prevalente. Estima-se que 10% a 20% das mulheres serão colonizadas por *Candida sp.*, de forma assintomática, durante sua vida reprodutiva (CARVALHO *et al.*, 2020).

As causas não infecciosas de vulvovaginites podem ser de origem química, irritativa ou alérgica, em decorrência do uso de agentes como espermicidas, desodorantes e duchas vaginais; pela presença de deficiência hormonal, como é o caso da vaginite atrófica; e, em alguns casos, por doenças sistêmicas. A vaginite atrófica surge em consequência da deficiência de estrogênio, ocorrendo frequentemente após o parto e na menopausa, e geralmente melhora com a reposição estrogênica local e/ou sistêmica (PASSOS, 2017).

Do ponto de vista fisiopatológico, faz-se necessário conhecer as diferenças entre o corrimento vaginal fisiológico e o patológico para que não discorra em erros diagnósticos. O corrimento fisiológico é homogêneo e ocorre em pequena quantidade como fluido esbranquiçado e eventualmente amarelado. O seu pH é levemente ácido (3,8-4,5), o odor é ausente, assim como o prurido e os sinais inflamatórios. Por outro lado, a secreção patológica pode ser derivada da infecção causada por agentes infecciosos (CARVALHO *et al.*, 2020).

O objetivo da presente revisão literária foi relacionar e entender as diferentes formas de transmissão e manifestações das principais vulvovaginites, assim como a atuação do sistema imunológico do organismo feminino contra essas patologias.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização deste estudo, foi necessário, primeiramente, buscar informações acerca de aspectos gerais do comportamento fisiológico da microbiota vaginal, assim como as patologias que compreendem a vulva e a vagina, partes do trato genital feminino inferior, e conhecidas como vulvovaginites, averiguando, assim, a sua definição, as diferentes formas de transmissibilidade, os sintomas mais frequentes e os testes de compatibilidade e microscópicos com as doenças, bem como o seu devido tratamento. Para isso, foram utilizados artigos científicos encontrados através da busca ativa de pesquisas publicadas nas plataformas Scielo e PubMed, utilizando “vaginose bacteriana”, “candidíase” e “imunidade” como termos norteadores. Ademais, foram selecionadas apenas publicações datadas entre 2016 e 2022, sem restrição de idioma, resultando em uma seleção de 11 artigos dentre todos os artigos obtidos, assim como um livro compreendendo os assuntos de ginecologia e obstetrícia. Por fim, a partir das informações coletadas, foi realizada uma análise de uma discussão das informações pelos integrantes do grupo, a partir da plataforma Google Docs, resultando na formação do respectivo resumo.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

### Caracterizando as vulvovaginites

As vulvovaginites fazem parte de um conjunto de doenças infecciosas ou não que afetam a vulva e o canal vaginal. Essas doenças, apesar de variadas, possuem traços comuns em relação aos fatores de risco, fisiopatologia e tratamento (GOJE; MUNOZ, 2017). Elas se desenvolvem a partir de desequilíbrios na mucosa vaginal, com consequente perda da sua integridade, como também da própria flora bacteriana natural. Estudos mostram alguns fatores

de risco associados divididos em: "behavioural factors", relacionados à comportamentos e os "host factors", relacionados ao estado de saúde do paciente. Práticas sexuais, hábitos de higiene e uso de contraceptivos são alguns exemplos comportamentais envolvidos no desenvolvimento da doença. Por outro lado, o uso de antibióticos, imunossupressão e diabetes descompensada são exemplos inerentes do paciente (BALAKRISHNAN *et al.*, 2022).

### **Tipos de vulvovaginites e as manifestações clínicas**

A VB, como já citado, é a mais comum dessas infecções, que podem ocorrer em decorrência do desequilíbrio da microbiota vaginal, com consequente aumento das bactérias anaeróbias obrigatórias ou facultativas, resultando em mau cheiro, sem necessariamente ocorrer uma inflamação. A principal bactéria envolvida é a *Gardnerella vaginalis*, que faz parte da flora vaginal normal, mas que em certas condições, como o Ph mais básico, podem se proliferar exageradamente, causando odor incômodo. Assim, o Ph elevado pode estar associado à morte das bactérias, que mantêm o equilíbrio, produzindo peróxido de hidrogênio, como no caso dos lactobacilos de Doderlein, assim como pelo uso de antibióticos ou por infecção por bactérias exógenas competitivas. Além disso, mudanças das condições ambientais devido a diminuição de estrogênio, distúrbios emocionais ou outras alterações sistêmicas podem estar envolvidos. O diagnóstico da VB ocorre pelo método de coloração de Gram ou pela análise de amostras com "clue cells" no esfregaço de papanicolau para a espécie indicada. O tratamento é feito com uso de antifúngicos específicos (DUARTE *et al.*, 2019).

Por outro lado, a Candidíase, que é uma a infecção da vulva e do canal vaginal, se desenvolve devido ao crescimento excessivo da espécie fúngica Cândida. Esse fungo habita normalmente a mucosa vaginal, mas em determinadas condições que alteram o ambiente, como a imunossupressão e o desequilíbrio de outras espécies da flora bacteriana, multiplicam-se em quantidades patológicas. Diferentemente da maioria das infecções bacterianas, a proliferação da Cândida ocorre em ambiente ácido e em temperaturas elevadas entre 39°C a 42°C (SOARES *et al.*, 2018). A colonização da Cândida tem início com a sua alta adesão ao epitélio, que ocorre por proteínas de superfície, chamadas adesinas, que promovem alterações físico-químicas com formação de biofilmes, que aumentam a resistência aos antifúngicos e dificultam o tratamento (BALAKRISHNAN *et al.*, 2022). As manifestações clínicas mais comuns são o corrimento esbranquiçado, edema, eritema, prurido e sinais de inflamação com sensação de queimação. Apesar dos sintomas característicos e da visualização de pontos esbranquiçados no canal vaginal ao examinar, a forma de diagnóstico é pela análise laboratorial do material coletado da secreção vaginal, que deve identificar a presença aumentada da espécie (SOARES *et al.*, 2018).

### **Resposta imunológica**

A resposta imune contra as infecções da vagina se inicia com as barreiras físicas, representadas pelo epitélio vaginal composto por diversas camadas e pelo muco vaginal secretado pelas criptas cervicais, que funciona como barreira química. Esse muco é composto por proteínas glicosiladas, em especial a mucina, que é responsável pela textura viscosa da secreção e pela aderência dos microrganismos, além de conter imunoglobulinas IgA, que neutralizam o microrganismo (HICKEY *et al.*, 2011). A principal característica do muco é a sua natureza ácida, proveniente da quebra de glicogênio e sua consequente conversão, pelo processo da fermentação, em ácido láctico por parte das espécies de *Lactobacillus*, espécie pertencente à microbiota vaginal, a partir da ocorrência da menarca (ONDERDONK, 2016).

De acordo com Balakrishnan e colaboradores (2022), o microambiente da vagina é formado por bactérias anaeróbicas facultativas, Gram-positivas e na forma de bastonetes,

tendo como principal componente o gênero *Lactobacillus*. Na fase reprodutiva da mulher, no qual os níveis de estrogênio estão altos, pode haver cerca de 10 espécies de lactobacilos, como o *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. crispatus* e *L. delbrueckii*, pois o estrógeno intensifica a concentração de glicogênio, estimulando a proliferação da microbiota (AMABEBE; O. C. ANUMBA, 2018).

Os lactobacilos são os responsáveis pelo pH próximo de 4. Além disso, desempenham um grande papel no combate a patógenos causadores de infecções genitais, devido à competição com o microbioma vaginal e pelos seus recursos disponíveis no local, como espaço e alimento. Esse fato pode ser observado, por exemplo, com a *Cândida albicans*, no qual está presente de forma assintomática no aparelho urogenital de mulheres saudáveis, mas devido à acidez e à presença dos lactobacilos, esse fungo fica impossibilitado de penetrar no epitélio vaginal e sofrer sua transformação de levedura para hifa, principal responsável pela ocorrência de infecções (ARDIZZONI *et al.*, 2021).

Além das barreiras físicas e químicas, há os processos fisiológicos que são comuns para todas as doenças observadas e que se iniciam com o reconhecimento dos PAMPs dos patógenos (padrões moleculares associados ao patógeno) ou dos DAMPs (padrões moleculares associados ao dano) liberados com o dano do tecido, que são reconhecidos pelos receptores de reconhecimento de padrão (PRRs), localizados na superfície apical das células do epitélio estratificado vaginal. Os principais receptores são do tipo Toll-Like (TLRs), de lectina tipo C (CLRs), NOD-Like e entre outros, os quais cada um tem a sua própria função (BALAKRISHNAN *et al.*, 2022).

Com o reconhecimento dos PAMPs pelos PRRs da célula epitelial, ocorre a liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), que influenciam a quimiotaxia de fagócitos componentes da resposta inata, como os neutrófilos e macrófagos (BALAKRISHNAN *et al.*, 2022). Essas células, ditas fagocíticas, exercem a fagocitose de patógenos que se encontram no tecido da vagina. De acordo com Kalia e colaboradores (2019), os neutrófilos estão concentrados, principalmente nas trompas de falópio e o seu número reduz à medida que migram para a vagina. Entretanto, após o reconhecimento de um patógeno, ocorre também a liberação da citocina IL-8, que é uma substância quimiotática, que estimula a migração de neutrófilos do epitélio para o lúmen vaginal (KALIA *et al.*, 2019).

Juntamente com as citocinas pró-inflamatórias, ocorre a liberação de peptídeos antimicrobianos, tais como as defensinas e catelicidinas, que são antibióticos naturais produzidos pelo epitélio em resposta a infecção, que degradam a estrutura da parede celular, além de inibir a secreção de substâncias e a divisão celular do patógeno, causando sua lise ou a interrupção de sua proliferação. A produção desses peptídeos aumenta sob a influência das citocinas TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  (BECHINGER; GORR, 2016).

Além dos neutrófilos e dos macrófagos, ocorre a ativação das células dendríticas que são as principais células apresentadoras de antígenos, que apresentam os peptídeos do patógeno que está causando a infecção para os linfócitos T da imunidade adaptativa, causando a ativação dos linfócitos T auxiliares, os T helper CD4+, e diferenciação em linfócitos Th1, que participam da ativação de macrófagos pela secreção de interferon gama (IFN-gama) e dos linfócitos T citotóxicos, os linfócitos T CD8+, que matam as células infectadas. Além disso, ocorre a ativação dos linfócitos B, da imunidade humoral, que após a sua diferenciação em plasmócitos, secretam os anticorpos IgG e IgA. Vale ressaltar que a principal imunoglobulina encontrada nas secreções cervicais e vaginais é a IgG, em contraste com a IgA (HICKEY *et al.*, 2011).

## Tratamento

Em relação ao tratamento dessas enfermidades, para a VB é recomendado o uso oral de metronidazol, tinidazol ou clindamicina. Podem também ser utilizados cremes intravaginais de metronidazol ou de clindamicina. No que se refere à candidíase, utiliza-se o fluconazol ou ácido bórico e flucitosina, sendo esses dois utilizados quando o paciente apresenta resistência para o fluconazol (GOJE; MUNOZ, 2017).

#### 4. CONCLUSÃO

Os resultados da presente revisão mostram que as vulvovaginites são infecções acompanhadas, na maioria das vezes, por inflamações da vulva e do canal vaginal, resultantes de fatores comportamentais ou do estado de saúde da paciente afetada. Neste estudo foram destacadas a vaginose bacteriana e a candidíase, as quais são causas infecciosas de vulvovaginite contraídas a partir de modificações da microbiota, composta principalmente pelos lactobacilos que competem pelo espaço e alimento, e do pH vaginal, resultando na formação de um ambiente mais propício para os agentes patogênicos causadores dessas infecções. Com essas alterações, o patógeno invasor passa a ser identificado e combatido pelos componentes do sistema imune, com o consequente desenvolvimento da resposta inflamatória característica das manifestações clínicas de cada doença analisada.

#### REFERÊNCIAS

AMABEBE, Emmanuel; O. C. ANUMBA, Dilly. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. **Front Med (Lausanne)**, [s. l.], 13 jun. 2018. DOI: 10.3389/fmed.2018.00181. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6008313/>. Acesso em: 18 jan. 2023.

ARDIZZONI, Andrea; T. WHEELER, Robert; PERICOLINI, Eva. It Takes Two to Tango: How a Dysregulation of the Innate Immunity, Coupled With Candida Virulence, Triggers VVC Onset. **Front Microbiol**, [s. l.], 7 jun. 2021. DOI: 10.3389/fmicb.2021.692491. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8215348/>. Acesso em: 18 jan. 2023

BALAKRISHNAN, Subattra Nair *et al.* Role of Vaginal Mucosa, Host Immunity and Microbiota in Vulvovaginal Candidiasis. **Pathogens**, [s. l.], 25 maio 2022. DOI:10.3390/pathogens11060618. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9230866/>. Acesso em: 18 jan. 2023

BECHINGER, B.; GORR, S.-U. Antimicrobial Peptides: Mechanisms of Action and Resistance. **J Dent Res**, [s. l.], 21 nov. 2016. DOI: 10.1177/0022034516679973. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5298395/>. Acesso em: 18 jan. 2023.

CARVALHO, Newton Sergio de et al . Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam corrimento vaginal. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília ,v. 30, n. esp1, e2020593,2021 . Disponível em<[http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742021000500007&lng=pt&nrm=iso](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742021000500007&lng=pt&nrm=iso)>. acessos em 18 jan. 2023.Epub 28-Fev-2021. <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-4974202100007.esp1>.

DUARTE, S. M. da S., FARIA, F. V., LIMA R. M. de S., SAMPAIO, J. S., MAIA, T. M. B., GUIMARAES, G. R., MARTINS, M. de O., & DEPRA, L. B. B. (2019). Fisiopatologia,

diagnóstico e tratamento da vaginose bacteriana/ Physiopathology, diagnosis and treatment of bacterial vaginosis. **Brazilian Journal of Development**, 5(10), 21467–21475.  
<https://doi.org/10.34117/bjdv5n10-300>

GOJE, Oluwatosin; MUNOZ, Jessian L. Vulvovaginitis: Find the cause to treat it. **Cleve Clin J Med**, [s. l.], Março 2017. DOI: 10.3949/ccjm.84a.15163. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28322677/>. Acesso em: 18 jan. 2023.

HICKEY, DK; PATEL, MV; FAHEY, JV; WIRA, CR. Innate and adaptive immunity at mucosal surfaces of the female reproductive tract: stratification and integration of immune protection against the transmission of sexually transmitted infections. **Journal of reproductive immunology**, [s. l.], 26 fev. 2011. DOI 10.1016/j.jri.2011.01.005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3094911/>. Acesso em: 18 jan. 2023.

KALIA, Namarta *et al.* Immunopathology of Recurrent Vulvovaginal Infections: New Aspects and Research Directions. **Front Immunol**, [s. l.], 28 ago. 2019. DOI 10.3389/fimmu.2019.02034. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6722227/>. Acesso em: 18 jan. 2023.

ONDERDONK, Andrew B.; DELANEY, Mary L.; FICHOROVA, Raina N. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. **Clin Microbiol Rev**, [s. l.], 10 fev. 2016. DOI 10.1128/CMR.00075-15. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4786887/>. Acesso em: 18 jan. 2023

PASSOS, Eduardo P. **Rotinas em Ginecologia**. Grupo A. *E-book*. ISBN 9788582714089. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582714089/>. Acesso em: 18 jan. 2023..

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO) - Vaginites e vaginoses, número 24, 2018

SOARES, Dagmar Mercado *et al.* Candidíase vulvovaginal: uma revisão de literatura com abordagem para *Candida albicans*. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, [s. l.], 26 out. 2018. Disponível em: <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>. Acesso em: 17 jan. 2023.