



INFLUÊNCIA E PATOGENICIDADE DA *GARDNERELLA VAGINALIS* EM MULHERES ACOMETIDAS POR VAGINOSE BACTERIANA, UMA REVISÃO DE LITERATURA

LETICIA FELITTO LAURSEN; GEOVANI FABIAN MEIRELES DUARTE

RESUMO

A flora bacteriana ou microbiota vaginal é um ecossistema dinâmico que está em constante mudança devido às diferentes fases da vida da mulher. São inúmeros os microrganismos que compõem a microbiota vaginal saudável, como *Lactobacillus sp.* que produzem vários componentes antimicrobianos importantes que controlam a incidência de outros agentes biológicos dentro deste ecossistema. Em decorrência dessas alterações na região da genitália feminina, a vaginose bacteriana tem sido relatada como uma das maiores infecções em todo o mundo, também a mais frequente, sendo causada principalmente por bactérias como a *Gardnerella vaginalis*. Dentro dos mecanismos de defesa e impacto das bactérias na microbiota vaginal, a *G. vaginalis* se destaca por possuir ferramentas avançadas para causar disbiose e alterações que afetam a saúde feminina em um contexto geral. Devido à patogênese e prevalência da vaginose bacteriana (VB) na maioria das mulheres, alguns estudos fornecem alguns tratamentos alternativos que apresentam resultados positivos no controle dos casos de vaginose que têm a *Gardnerella* como agente etiológico. Levando em consideração que as causas e origem específica da VB ainda são desconhecidas, esta revisão tem como objetivo destacar as principais características e causas da infecção causada por *G. vaginalis* em oposição ao comportamento no ambiente vaginal saudável e explorar as possíveis estratégias e tratamentos para o controle desta condição que está presente em todo o mundo e que afeta a maioria das mulheres independente da etnia e tendo como agravante principal o estilo de vida e hábitos sendo eles sexuais ou de modo geral, voltados à higiene e saúde feminina.

Palavras-chave: Microbiota vaginal; *Gardnerella vaginalis*; Infecção bacteriana; *Lactobacillus*; Patogênese

1 INTRODUÇÃO

A vaginose bacteriana é uma das infecções genitais mais comuns causadas por bactérias, principalmente *Gardnerella vaginalis*, e é comumente expressa por corrimento vaginal anormal e candidíase (Kalia, Singh et al. 2020). A infecção não apresenta reação inflamatória em algumas situações, porém em várias ocasiões é observada com os sintomas de: Corrimento branco acinzentado e mau cheiro (peixe podre). Seu aparecimento é causado por um desequilíbrio da microbiota vaginal quando há uma proliferação exacerbada de bactérias, em particular, *Gardnerella vaginalis* e uma diminuição considerável da população de bactérias aeróbicas produtoras de ácido lático, como os *Lactobacillus sp.* (Bradshaw and Sobel 2016).

Embora muitas mulheres sejam assintomáticas estando na condição de VB, existe o potencial para problemas de saúde potencialmente graves se desenvolverem que estão

associados a esta infecção. Tomando nota do fato de que a *Gardnerella spp.* está presente tanto na microbiota vaginal saudável quanto na microbiota vaginal com VB, há existência de diferentes cepas de *Gardnerella spp.* que colonizam a microbiota vaginal e apresentam diferentes patogenicidades, levando a desfechos clínicos diferentes e resultados potencialmente graves (Romero Herrero and Andreu Domingo 2016). Alguns dos mecanismos de virulência que a *G. vaginalis* apresenta são: pili, microcápsula, superfície hidrofóbica, adesão, fosfolipase C, protease, sialidases e prolidases (Nisha, Antony et al. 2019) permitindo que o procarioto colonize a região. Devido à resistência adquirida por algumas bactérias, principalmente *G. vaginalis*, desenvolve-se certa capacidade contra as drogas utilizadas no tratamento, o que explica as altas taxas de ocorrência de VB (Qin and Xiao 2022).

No presente estudo, serão avaliados os mecanismos de virulência de *Gardnerella vaginalis* na microbiota vaginal com VB de acordo com a literatura.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este artigo baseia-se em uma revisão bibliográfica, realizada por meio da análise de artigos científicos, revistas especializadas em microbiologia, imunologia, doenças infecciosas e sobre saúde da mulher, que visam enfatizar e abordar questões relacionadas aos riscos em que o desequilíbrio da microbiota vaginal tende a ser a principal causa, o que inclui mulheres que não possuem acesso ao conhecimento sobre higiene genital e a quantos danos essa infecção pode causar a longo prazo. As bases da pesquisa acadêmica analisadas para a elaboração deste artigo foram: Pubmed e Scielo, com foco no acervo de publicações entre os anos de 2015 a 2022, levando em consideração as mudanças e avanços nos estudos, pesquisas sobre o tema em questão e foram realizados em três idiomas: inglês, português e espanhol.

Como resultado final da investigação foram coletados dados de aproximadamente 21 artigos relacionados ao tema, levando-se em consideração as seguintes etapas para sua seleção: 1- A busca de artigos entre os anos de 2015-2022, retirando as ideias principais, levando em consideração um espaço de tempo mais estreito e atual devido ao fato de este tema em questão apresentar muitas mudanças e avanços em estudos e pesquisas, e que possuíssem pelo menos 2 palavras-chave que estariam presentes nesta revisão; 2- Entre os resultados em geral, como critério de eliminação, consistiu em selecionar apenas as publicações realmente relacionadas à saúde da mulher e que apresentassem títulos condizentes com a temática escolhida para este artigo; 3- De todos os artigos selecionados na 2ª etapa, foram utilizados apenas aqueles que possuíam resumo, título e introdução que realmente apresentassem relevância para a elaboração deste estudo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Microbiota vaginal

A microbiota vaginal é um microssistema que sofre transformações durante todo o período menstrual e permanece em constante mudança ao longo da vida da mulher (Pekmezovic, Mogavero et al. 2019).

Algumas espécies de *Lactobacillus* compõem o ambiente anaeróbio vaginal e produzem algumas substâncias com ação antimicrobiana como ácido lático, peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e bacteriocinas, por isso desempenham importante papel no controle e defesa para manter o ecossistema vaginal saudável contra patógenos invasores.

Os *Lactobacillus* são os principais reguladores para manter o pH vaginal abaixo de 4,5

com a produção de ácido L-láctico e ácido D-láctico (o ácido láctico é uma mistura racêmica, o ácido L-láctico e o ácido D-láctico são as formas ativas da substância) e, em particular, as espécies dominantes de *Lactobacillus* determinam o grau de proteção do ecossistema vaginal (Pekmezovic, Mogavero et al. 2019). Há também atualizações sobre as formas D(-) e L(+) do ácido láctico que podem induzir uma resposta anti-inflamatória das células epiteliais cervicais contra o HIV (Nahui Palomino, Zicari et al. 2017).

Os diferentes hormônios femininos exercem grande influência nas fases do ciclo reprodutivo feminino, podendo causar disbiose na microbiota vaginal, seja por fatores fisiológicos ou metabólicos. Assim, alterações fisiológicas (gravidez e ciclo menstrual) e patológicas (vaginose bacteriana, infecções do trato urinário e doenças sexualmente transmissíveis) estão associadas a alterações significativas na microbiota vaginal (Saraf, Sheikh et al. 2021).

Vaginose bacteriana

A vaginose bacteriana é um estado disbiótico caracterizado por uma deficiência de ácido láctico produzido por *Lactobacillus* e um aumento da diversidade de espécies de bactérias anaeróbicas (Kalia, Singh et al. 2020). Essa síndrome foi inicialmente conhecida como “vaginite por *Haemophilus vaginalis*”, pois acreditava-se que o microrganismo anteriormente visto como agente etiológico da vaginose bacteriana era o *Haemophilus vaginalis* (Morrill, Gilbert et al. 2020). Mais tarde foi descoberto que *H.vaginalis* não pertencia ao gênero *Haemophilus* e a bactéria anteriormente conhecida foi renomeada *Gardnerella Vaginalis* (Coudray and Madhivanan 2020).

A VB é caracterizada pela presença de corrimento branco-acinzentado com pH superior a 4,5 e pode estar associada a infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) ou ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), papilomavírus humano (HPV), vírus herpes simplex tipos 1 e 2 e a bactéria *Neisseria gonorrhoeae*. A prevalência mundial de casos de vaginose bacteriana é de 21,2 milhões (29,2%) (Javed, Parvaiz et al. 2019), além disso, a ocorrência estimada de casos de VB em mulheres em idade reprodutiva é de 29% e estudos estimam que entre 50% e 70% das mulheres com VB são assintomáticas, causando apenas disúria, coceira ou desconforto vaginal nos casos mais leves. Diagnósticos diferenciais só podem ser precisos através de achados microscópicos (Ellington and Saccomano 2020). Alguns fatores de risco favorecem o aumento da VB, incluindo sexo com múltiplos parceiros masculinos ou femininos, etnia, tabagismo, idade e presença de doenças sexualmente transmissíveis existentes. As mulheres afro-americanas têm uma microbiota vaginal significativamente diferente em comparação com as mulheres europeias, e a prevalência de VB é de 50% entre essas mulheres, com a maior proporção afetada pela VB globalmente sendo a população de mulheres afro-americanas, principalmente na região subsaariana região africana e seus descendentes (Reiter and Kellogg Spadt 2019). Mesmo em relação aos fatores de risco para VB, a prevalência em relação às práticas sexuais varia de acordo com o número de parceiros sexuais. Diante disso, estudos indicam que determinados comportamentos sexuais podem agravar o risco de VB, o que inclui também alguns maus hábitos de higiene genital que promovem um maior desequilíbrio da microbiota vaginal (Abou Chacra, Fenollar et al. 2021).

Gardnerella vaginalis

Gardnerella vaginalis é um bacilo gram variável, anaeróbio facultativo, sem motilidade, não desenvolve endósporos e não possui cápsula polissacarídica. Seu principal reservatório é a região genital feminina, estando presente tanto em portadores imunocomprometidos quanto saudáveis. Está diretamente associada à vaginose bacteriana, mas também pode estar relacionada a cirurgias pélvicas, devido à presença no exsudato, febre

pós-parto e bacteremia em recém-nascidos. Além da frequente relação com a região genital, destaca-se a capacidade de *G.vaginalis* em infecções do trato urinário, balanite (inflamação da glândula), uretrite e até prostatite crônica em homens (Ruiz-Gomez, Martin-Way et al. 2019). A *Gardnerella*, entre outros microrganismos, é a bactéria mais comum e mais conhecida por causar vaginose bacteriana na maioria das mulheres (Chen, Lu et al. 2021).

Vale citar alguns mecanismos patogênicos que a *Gardnerella* apresenta, como a produção de sialidase, enzima que degrada o muco cervical e vaginal, e a vaginolisina, cuja ação ocorre por indução da lise das células epiteliais vaginais (Qin and Xiao 2022). Alguns estudos sugerem que a aderência da *G.vaginalis* foi inibida por *Lactobacillus* e outros resultados demonstram a influência do biofilme formado por *Gardnerella vaginalis* em casos de vaginose bacteriana. Como conclusão desses estudos, descobriu-se que a *G.vaginalis* se destacou por possuir alto potencial de virulência devido aos seus mecanismos de adesão, citotoxicidade e por possuir a capacidade de formar seu biofilme (Nisha, Antony et al. 2019). Com o avanço das técnicas moleculares, foi demonstrado que a bactéria pode estabelecer diversas interações com outras bactérias anaeróbias causadoras da VB, isso se deve ao seu biofilme que estabelece relações simbióticas com outras bactérias anaeróbias envolvidas na infecção vaginal (Machado and Cerca 2015).

Tratamento

O tratamento mais preciso e amplamente utilizado para a VB é com metronidazol ou clindamicina. A curto prazo, um resultado positivo pode ser alcançado entre 80-90%, enquanto em 50-70% das mulheres a cicatrização se repete após 3-6 meses de uso da droga. A longo prazo é possível alcançar uma melhoria de até 80% (Rego and Vaz 2021). Ainda assim, a recorrência de casos de VB não está clara se é por resistência aos antibióticos (improvável devido ao metronidazol, que é ativo contra anaeróbios Gram negativos) ou casos de reinfecção, devido a vários fatores possíveis, dados os inúmeros mecanismos de virulência e patogenicidade que a *G.vaginalis* apresenta (Vazquez, Fernandez-Blazquez et al. 2019).

Embora a antibioticoterapia possa ser eficaz para algumas mulheres, muitas não apresentam melhora e ainda se queixam de recidiva devido à infecção, fato que surge devido à diminuição da população de *Lactobacillus* devido ao uso desses antibióticos, principalmente a clindamicina. Portanto, é necessário substituir os agentes aeróbios após o tratamento, com o objetivo de reequilibrar a microbiota vaginal diante do quadro clínico de persistência da VB, focando assim em oferecer resultados mais benéficos a longo prazo no processo terapêutico (Zwittink, van den Munckhof et al. 2021), tendo em vista a capacidade já observada de bactérias do gênero *Lactobacillus*.

4 CONCLUSÃO

A VB está intimamente relacionada ao desequilíbrio da flora vaginal saudável da mulher, e esse desequilíbrio é causado pela incidência de bactérias anaeróbicas, como *G. vaginalis*, que interrompem a função protetora de bactérias aerotolerantes e aeróbicas essenciais para a manutenção de uma microbiota saudável, como os *Lactobacillus*. Portanto, ainda existe o problema da microbiota vaginal de mulheres com diferentes etnias e estilos de vida que variam muito em relação ao comportamento da bactéria e a recorrência da VB. Levando em conta esses fatos, ainda é desconhecido um tratamento 100% eficaz e de longo prazo contra a VB, devido à alta resistência e patogenicidade que algumas cepas de *G. vaginalis* apresentam, o que explica o alto percentual de infecções bacterianas relacionadas à microbiota vaginal no mundo todo, sendo que a melhor alternativa seria a

manutenção de hábitos de vida saudáveis, incluindo a prática de higiene adequada na região da genitália, o sexo seguro para que o ecossistema bacteriano não sofra grandes alterações e não se observe mudanças significativas no pH vaginal.

REFERÊNCIAS

- Abou Chacra, L., F. Fenollar and K. Diop (2021). "Bacterial Vaginosis: What Do We Currently Know?" Front Cell Infect Microbiol **11**: 672429.
- Bradshaw, C. S. and J. D. Sobel (2016). "Current Treatment of Bacterial Vaginosis-Limitations and Need for Innovation." J Infect Dis **214 Suppl 1**: S14-20.
- Chen, X., Y. Lu, T. Chen and R. Li (2021). "The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis." Front Cell Infect Microbiol **11**: 631972.
- Coudray, M. S. and P. Madhivanan (2020). "Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **245**: 143-148.
- Ellington, K. and S. J. Saccomano (2020). "Recurrent bacterial vaginosis." Nurse Pract **45**(10): 27-32.
- Javed, A., F. Parvaiz and S. Manzoor (2019). "Bacterial vaginosis: An insight into the prevalence, alternative treatments regimen and it's associated resistance patterns." Microb Pathog **127**: 21-30.
- Kalia, N., J. Singh and M. Kaur (2020). "Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review." Ann Clin Microbiol Antimicrob **19**(1): 5.
- Machado, A. and N. Cerca (2015). "Influence of Biofilm Formation by Gardnerella vaginalis and Other Anaerobes on Bacterial Vaginosis." J Infect Dis **212**(12): 1856-1861.
- Morrill, S., N. M. Gilbert and A. L. Lewis (2020). "Gardnerella vaginalis as a Cause of Bacterial Vaginosis: Appraisal of the Evidence From in vivo Models." Front Cell Infect Microbiol **10**: 168.
- Nahui Palomino, R. A., S. Zicari, C. Vanpouille, B. Vitali and L. Margolis (2017). "Vaginal Lactobacillus Inhibits HIV-1 Replication in Human Tissues Ex Vivo." Front Microbiol **8**: 906.
- Nisha, K., B. Antony and J. Udayalaxmi (2019). "Comparative analysis of virulence factors & biotypes of Gardnerella vaginalis isolated from the genital tract of women with & without bacterial vaginosis." Indian J Med Res **149**(1): 57-61.
- Pekmezovic, M., S. Mogavero, J. R. Naglik and B. Hube (2019). "Host-Pathogen Interactions during Female Genital Tract Infections." Trends Microbiol **27**(12): 982-996.
- Qin, H. and B. Xiao (2022). "Research Progress on the Correlation Between Gardnerella Typing and Bacterial Vaginosis." Front Cell Infect Microbiol **12**: 858155.

Rego, V. N. and T. Vaz (2021). "O papel da associação de probióticos a antibioterapia no tratamento de vaginose bacteriana - qual a evidência? %J *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*." **15**: 264-273.

Reiter, S. and S. Kellogg Spadt (2019). "Bacterial vaginosis: a primer for clinicians." *Postgrad Med* **131**(1): 8-18.

Romero Herrero, D. and A. Andreu Domingo (2016). "[Bacterial vaginosis]." *Enferm Infecc Microbiol Clin* **34 Suppl 3**: 14-18.

Ruiz-Gomez, M. L., D. A. Martin-Way, M. D. Perez-Ramirez and J. Gutierrez-Fernandez (2019). "[Male deep infections by *Gardnerella vaginalis*. A literature review and a case report]." *Rev Esp Quimioter* **32**(5): 469-472.

Saraf, V. S., S. A. Sheikh, A. Ahmad, P. M. Gillevet, H. Bokhari and S. Javed (2021). "Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis." *Arch Microbiol* **203**(7): 3793-3802.

Vazquez, F., A. Fernandez-Blazquez and B. Garcia (2019). "Vaginosis. Vaginal microbiota." *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)* **37**(9): 592-601.

Zwittink, R. D., E. H. A. van den Munckhof, M. A. Leverstein-van Hall, K. Boers, A. Molijn, C. W. Knetsch and E. J. Kuijper (2021). "The vaginal microbiota in the course of bacterial vaginosis treatment." *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **40**(3): 651-656.