

TÍTULO: VAGINOSE CITOLÍTICA- UM DESAFIO DIAGNÓSTICO

RESUMO:

INTRODUÇÃO: A queixa de corrimento vaginal é comumente relatada nos consultórios de ginecologia, visto que uma em dez mulheres irá relatar o sintoma durante o período de um ano. Três patologias ocorrem com maior frequência: candidíase, tricomoníase e vaginose bacteriana. Não raro, diferentes entidades apresentam os mesmos sintomas, a exemplo da candidíase e da vaginose citolítica (VC): ambas podem se manifestar com prurido vaginal associado a corrimento esbranquiçado e grumoso. Cabe, portanto, ao médico assistente o desafio de diagnosticar corretamente para instituir a conduta terapêutica mais eficaz.

METODOLOGIA: Trata-se de uma revisão literária com ênfase no diagnóstico diferencial entre vaginose citolítica e candidíase, tendo em vista a etiologia, quadro clínico, diagnósticos laboratoriais e clínicos da vaginose citolítica. Os descritores "vaginose" e "citólítica" foram incluídos nas bases de dados Pubmed, Scielo, Lilacs e Google Scholar. Delimitado o período de publicação entre 2000 e 2020, foram encontrados 1.275 artigos nos idiomas em português, inglês e espanhol. Após excluir 36 duplicações, foram analisados 777 títulos e destes, selecionados 45 trabalhos e, por fim, selecionados 8 artigos para avaliar síntese qualitativa.

RESULTADOS: Oitenta espécies de *Lactobacillos* foram encontrados na flora vaginal normal, sendo o mais frequente na população brasileira o *Lactobacillus crispatus*, coexistindo com outras espécies de micro-organismos como *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis* e *Candida albicans*. O equilíbrio entre esses agentes é influenciado pelo estado hormonal, resposta imune do indivíduo, uso de anticoncepcionais, atividade sexual e traumatismo.

Os *Lactobacillos* são bactérias gram-positivas responsáveis pelo pH vaginal (entre 3,8- 4,5) através da transformação de glicogênio em ácido láctico, impedindo o crescimento exagerado de patógenos.. Na VC ocorre o aumento exagerado dos lactobacilos, sem etiologia definida, havendo teorias que indicam a influência hormonal como responsável. As células mais acometidas são as da camada intermediária da vagina. A citólise ocorre por aumento da produção de ácido láctico e consequente diminuição do pH.

A paciente então irá apresentar: prurido, disúria e corrimento esbranquiçado, grumoso, inodoro e “leitoso”, pela clínica semelhante à candidíase é necessário a realização do exame microscópico. Este, por sua vez, evidencia: numerosos lactobacilos pleomórficos, poucos leucócitos e não há bactérias, já na candidíase o tipo de flora é caracterizado por ser mista, com lactobacilos em quantidade normal, bactérias e presença de estruturas filamentosas (hifas e pseudo-hifas).

CONCLUSÃO: A vaginose citolítica é uma patologia subdiagnosticada e frequentemente confundida com a candidíase na prática clínica, resultando em tratamento ineficaz e prolongado podendo causar iatrogenia e prejudicar a sintomatologia da paciente, além dos gastos desnecessários do sistema de saúde, ainda interfere em questões psicológicas e sexuais da paciente. Diante do exposto há a necessidade da doença ser introduzida nos conteúdos da graduação, bem como o médico assistente estar atento para tal diagnóstico diferencial.

PALAVRAS-CHAVE: vaginose citolítica, candidíase, vulvovaginites

INTRODUÇÃO:

Uma das queixas mais frequentes na prática ginecológica é a de corrimento ou descarga vaginal. Estima-se que uma em dez mulheres irá relatar esse sintoma ao longo de um ano (VENUGOPAL, 2017). Diante desta elevada incidência, cabe ao profissional de saúde que conduzirá o atendimento, o desafio diagnóstico e terapêutico. Três patologias em particular são responsáveis por 90% dos diagnósticos: candidíase, tricomoníase e vaginose bacteriana (HU, 2015; VENUGOPAL, 2017). Entidades distintas podem apresentar clínicas semelhantes e, por conseguinte, haver confusão diagnóstica e ineficácia terapêutica. Apesar de raramente diagnosticada, evidências apontam que a vaginose citolítica (VC) representa de 1 a 7% das vulvovaginoses (SOARES, 2017).

O ecossistema vaginal é formado predominantemente por *Lactobacillos*, sendo que já foram identificados mais de 80 espécies do gênero na microbiota. Contudo, coexiste com *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis* e *Candida albicans*, essa última é a mais comum responsável pela candidíase. (SOARES R, 2017; VENUGOPAL S 2017) A espécie mais frequente da população brasileira é *Lactobacillus crispatus* (NEVES J J, 2019). O equilíbrio local não é estático e é mantido por essa microbiota e seus produtos metabólicos,

bem como pelo estado hormonal e a resposta imune do indivíduo. (SANCHES JM, 2018) Por sua vez, os *Lactobacillos* são bactérias gram-positivas responsáveis pelo pH vaginal (entre 3,8- 4,5) através da transformação de glicogênio em ácido lático, mas também produzem peróxido de hidrogênio por espécies específicas. Estes também impedem o crescimento exagerado de patógenos, como *E. coli*, *Candida species*, *Gardnerella vaginalis* e *Mobiluncus*. Além disso, *Lactobacillos* são capazes de formar uma barreira física e impedir a adesão de hifas fúngicas, sendo portanto um importante fator protetor contra candidíase vaginal. Outros fatores que podem influenciar na concentração desses microrganismos são o ciclo menstrual, antibióticos, anticoncepcional, atividade sexual e traumatismo. (SOARES R, 2017; PIURI S, 2020; CERIKCIOGLU N, 2004; XU H, 2019).

Diferentemente das outras afecções citadas, a VC não é causada por um agente infeccioso, mas pelo excesso de *Lactobacillos* que danifica a camada epitelial intermediária da vagina e diminui o pH local (XU, 2019). Por mecanismos não bem elucidados, em algumas pacientes os *Lactobacillos* se multiplicam em excesso e causam dano e às células do epitélio intermediário da vagina (lise celular) (SURESH, 2009).

Por sua vez, a lise celular acentuada levará à manifestação de sintomas relacionados à inflamação vaginal. Dessa forma, é comum a queixa de disúria e prurido local, associados à presença de corrimento esbranquiçado, grumoso, inodoro e “leitoso”. Os sintomas podem ser mais intensos na fase lútea e indiferentes a tratamentos anti-fúngicos e antibióticos (YANG S, 2016; PIURI, 2020).

No que tange às características do corrimento, este guarda especial semelhança com a candidíase vaginal, entidade frequente, visto estimativas que apontam para 75% das mulheres terão ao menos um episódio de candidíase ao longo de toda sua vida (SANCHES, 2018). Logo, não raro pacientes com VC são incorretamente diagnosticadas com candidíase conduzidas para uma série de tratamentos cíclicos, prolongados e ineficazes, por considerar recorrências, recidivas ou resistência (HU Z, 2015). Além disso, o erro diagnóstico e persistência dos sintomas gera consequências nefastas e evitáveis no que concerne às esferas psicológica, financeira e sexual da paciente (YANG S, 2016; SOARES R, 2017; CERIKCIOGLU N, 2004).

Sendo assim, os objetivos deste trabalho são elucidar os aspectos fisiopatológicos da VC e, sobretudo, ressaltar as diferenças morfológicas entre a vaginose citolítica e a candidíase vaginal, a fim de mitigar erros diagnósticos e prejuízos para a saúde feminina.

METODOLOGIA:

Trata-se de uma revisão literária com ênfase no diagnóstico diferencial entre vaginose citolítica e candidíase, tendo em vista a etiologia, quadro clínico, diagnósticos laboratoriais e clínicos da vaginose citolítica. Os descritores "vaginose" e "citólítica" foram incluídos nas bases de dados Pubmed, Scielo, Lilacs e Google Scholar, até a data de 31 de agosto de 2020. Delimitado o período de publicação entre 2000 e 2020, foram encontrados 1.275 artigos nos idiomas em português, inglês e espanhol. Após excluir 36 duplicações, foram analisados 777 títulos e destes, selecionados 45 trabalhos e, por fim, selecionados 8 artigos para avaliar síntese qualitativa. Referências citadas nos artigos, obtidos a partir da pesquisa nas bases de informações, foram também avaliadas. Além disso, excluiu-se da seleção relatos de caso isolados, outras revisões sistemáticas e modelos animais de experimentação.

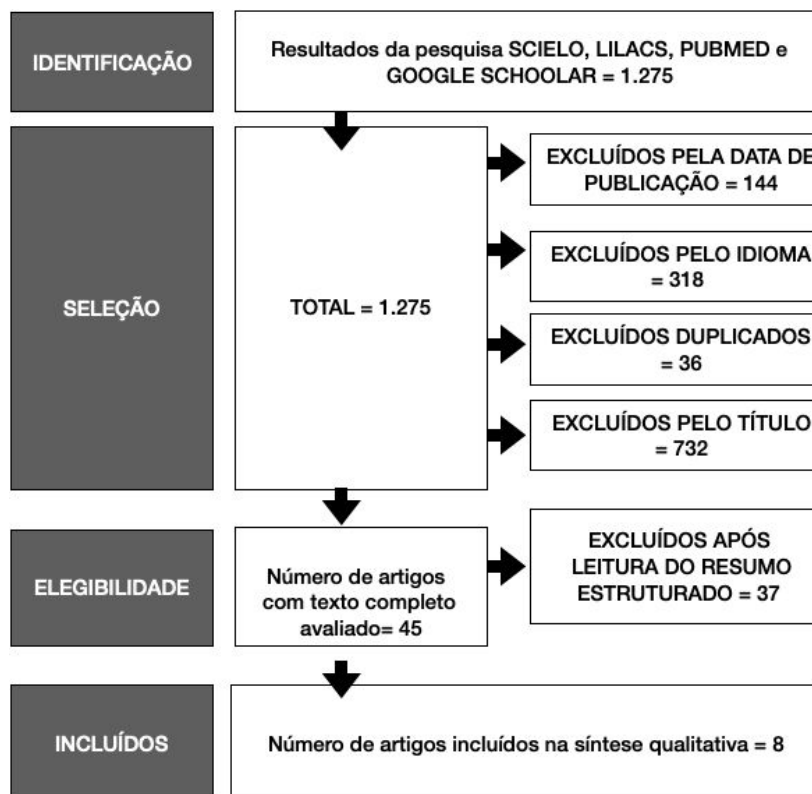


Fig 1. Fluxograma de seleção de trabalhos

RESULTADOS

Achados na literatura apontam para etiologia ainda não totalmente elucidada, contudo, há forte relação entre a VC e o aumento dos *Lactobacillos* na microbiota vaginal, bem como indícios de influência hormonal. Foi bem documentado o acometimento das células da camada intermediária da vagina. A citólise ocorre por aumento da produção de ácido láctico, ou seja, excessiva glicólise, e conseqüente diminuição do pH, isso leva à secreção de histamina e descamação do epitélio vaginal, porém não apresenta processo inflamatório celular acentuado tanto quanto na candidíase. (YANG S, 2016; SANCHES JM, 2018; CERIKCIOGLU N, 2004).

Outro fator que pode ser relacionado com a maior incidência de VC é o aumento dos níveis séricos de glicose, como no caso de mulheres com *diabetes mellitus*. Uma vez diante de maior quantidade de glicose disponíveis, as células estão mais propensas a captarem esse substrato energético, portanto maiores são taxas de crescimento de lactobacilos. Ainda, é possível correlacionar com a teoria hormonal já que é verificado maior incidência de VC na segunda fase lútea do ciclo menstrual, podendo ser conseqüência do aumento de glicose decorrente da ação estrogênica. Já a progesterona tem seu papel importante na produção de vacúolos de glicogênio favorecendo a biodisponibilidade. (NEVES J J, 2019).

Em relação às queixas relatadas nas consultas ginecológicas, alguns pontos dentro da anamnese merecem destaque, uma vez que inferem nas morbidades de VC e candidíase vaginal. YANG, et al 2016 e CERIKCIOGLU 2004 relacionam a afecção com as fases do ciclo menstrual, sendo os sintomas de VC mais pronunciados na segunda fase do ciclo. Já NEVES et al observa número reduzido de relações sexuais quando comparadas com mulheres trabalhadoras do sexo, também indica VC, uma vez que estas apresentam uma microbiota muito ampla. Uso prévio de antifúngicos recentemente, principalmente quando mais de uma classe foi administrada tende a descartar candidíase. Não houve distinção de idade. No exame ginecológico, a mucosa vaginal costuma estar mais inflamada nos casos de candidíase. As pacientes com VC apresentam abundante quantidade de secreção que pode preencher completamente o intróito, menos frequente na candidíase. No caso da VC a vulva pode estar normal ou edemaciada. (PURI, 2020).

Atualmente, a base para o estabelecimento do diagnóstico diferencial entre VC e candidíase vaginal é dado pelo exame microscópico do corrimento vaginal. Consiste na avaliação da presença dos lactobacilos, células epiteliais da vagina, leucócitos e outras características. VC apresenta elevada quantidade de lactobacilos, células epiteliais da vagina degradadas com núcleos desnudados e fragmentos de citoplasma, poucos leucócitos (menos que 10 por campo), ausência de esporos, blastosporos, hifas ou qualquer outro microrganismo patogênico. Por sua vez, na candidíase há a presença esporádica de lactobacilos, as células epiteliais vaginais estão normais, sem processo de citólise, os leucócitos estão aumentados ou em números habituais, encontra-se esporos, blastosporos ou hifas. (SOARES R, 2017; SANCHES JM, 2018; CERIKCIOGLU N, 2004)

Quando analisado o corrimento vaginal e verificado a presença de lactobacilos é inferido um grau de proteção contra a candidíase, principalmente devido a produção de H_2O_2 e substâncias bacteriocinas, a dificuldade da aderência de fungos às células epiteliais da parede vaginal, a competição por receptores e por nutrientes por ambos microrganismos. (SOARES R, 2017; PIURI, 2020)

Sanches et al. identificou 38 potenciais biomarcadores lipídicos que facilitariam a distinção entre VC e candidíase vaginal nas secreções vaginais. Entre eles, podemos destacar as maiores concentrações de ácido glicocenosodioxico7-sulfato,1- (1Z-eicosenil)-2-octadecanoil-glicero-3-fosfoetanolamina, O-adipoilcarnitina, 1-eicosil-2-heptadecanoil-glicero-3-fosfoerina encontradas nas portadoras de candidíase. Já nas mulheres que apresentam vaginose citolítica, foram identificados com alteração N-(tetradecanoil) esfinganina, DL-PPMP e 1- (11Z-docosenol) -glicero-3-fosfato. (SANCHES JM, 2018).

Outra diferença encontrada foi a presença de biomarcadores relacionados a inflamação no caso das candidíases, que não são achados na VC, como O-adipoilcarnitina em altas concentrações. Além disso, foi encontrado uma diferença entre a presença de dois ácidos no caso das duas afecções. O ácido undecanóico foi encontrado nos casos de candidíase, sendo que ele apresenta propriedades antifúngicas e de defesa ao estresse oxidativo. Já nas portadoras de VC, ácido palmítico apresentou concentrações elevadas. Esse ácido, por sua vez, em estudos com ratos apresentou relação com estresse do retículo

endoplasmático e apoptose nas células endoteliais. Foram encontradas maiores concentrações de gama-tocoferol no grupo controle, relacionando esse derivado da vitamina E como protetor ao estresse oxidativo causado por infecções e disbiose. (SANCHES JM, 2018).

Por fim, HU demonstrou que recorrentemente mulheres com VC são diagnosticadas como candidíase, geralmente de repetição, sendo refratárias ao tratamento antifúngico. A paciente irá apresentar piora dos sintomas próximo ao período menstrual e alívio durante a menstruação. O pH na VC é menor, inferior a 4,2. A clínica não é suficiente para o diagnóstico e a não utilização do exame microscópico de rotina explicam a dificuldade em elucidação do diagnóstico correto. (HU Z, 2015; SCHALKWYK J V, 2015).

Tabela 1: Dados referentes aos estudos usados na revisão sistemática

| Fonte | Ano | Delineamento | Número de pacientes | Resultados |
|----------------------------|------|----------------------|---------------------|--|
| CERIKCIOGLU N, BEKSAC M S. | 2004 | Estudo transversal | 210 | Das 210 pacientes, todas apresentavam clínica semelhante com descarga vaginal, 33 (15,7%) apresentaram odor, 32 (15,2%) prurido, 21 (10%) eritema e edema vulvar, 15 (7,1%) queimação, 9 (4,3%) dispareunia. 27 (12,8%) foram confirmadas para candidíase por cultura ou microbiologia. 15 (7,1%) não apresentaram nenhuma cultura positiva, mas continha abundantes lactobacilos, células epiteliais desnudadas e/ou fragmentadas, pela análise clínica e laboratorial todas foram diagnosticadas com VC. Nesses casos, leucócitos não foram observados, exceto em 2 amostras que continham poucos por campo. O pH variou de 4.0–4.5. |
| HU Z, et al. | 2015 | Estudo Caso Controle | 108 | Das mulheres selecionadas, 21 estavam saudáveis, 33 com VC e 54 com candidíase vulvovaginal. Foi coletado corrimento vaginal e analisado no microscópio. Pacientes com VC apresentavam excessivo crescimento de lactobacilos, presença de células epiteliais com núcleos desnudos, escassez de leucócitos e ausência de <i>Candida sp.</i> ou outros patógenos. Nas pacientes com candidíase verificou-se ausência ou presença habitual de lactobacilos, células epiteliais normais, esporos, hifas ou blastosporos de <i>Candida sp.</i> ou outros patógenos. |

| | | | | |
|--------------------|------|-------------------------------|---------------|--|
| NEVES J J, et al. | 2019 | Estudo descritivo qualitativo | 198 | <p>Método Gram: Presença de lactobacilos curtos em 186 (93,9%) amostras, escassos leucócitos escasso em noventa (45,45%) amostras, fenômeno de fagocitose 51 (25,76%)</p> <p>Método Papanicolaou: lactobacilos escassos 81 (40,91%), moderados 75 (37,87%); leucócitos foram escassos em 82 (41,04%), citólise escassa em 47 (23,74%), edema nuclear moderado em 71 (35,86%), cariomegalia escassa em 27 (13,64%), binucleação escasso em 70 (35,35%), micronúcleo escasso em cinco (2,52%) e paraqueratose moderada em 47 (23,74%).</p> |
| PURI S. | 2020 | Estudo de prevalência | 308 | De 308 pacientes, 190 (61,7%) apresentavam lesão inflamatória e foram negativos para malignidade intraepitelial. De 190 casos, 31 (16,3%) foram diagnosticados com vaginose citolítica com base nas características clínicas e morfológicas. |
| SANCHES JM, et al. | 2018 | Estudo transversal | 24 pacientes | Análises de PCA, PLS-DA e agrupamento hierárquico indicaram 38 potenciais biomarcadores lipídicos para os diferentes grupos, correlacionando-se com estresse oxidativo, inflamação, apoptose e integridade do tecido epitelial vaginal. |
| VENUGOPAL S, et a | 2017 | Estudo transversal | 100 pacientes | 77% dos casos foram positivos para microorganismos patógenos, 27% eram de vaginose bacteriana, 25% tricomoníase, 22% candidíase |
| XU H, et al. | 2018 | Estudo transversal | 75 pacientes | O pH da paciente com VC foi $\leq 3,8$ e a concentração vaginal de H_2O_2 foi $\geq 2 \mu\text{mol/L}$. <i>Lactobacillus</i> foi o gênero mais encontrado em pacientes com VC e mulheres saudáveis, 83,8% e 97,2% respectivamente. |
| YANG S, et al. | 2016 | Estudo transversal | 536 pacientes | 484 (90.3%) possuíam uma infecção única, 52 (9.7%) infecção mista. 18,9% tiveram os sintomas na fase ovulatória e 79,7% na fase lútea. Foram observadas mais características inflamatória (eritema, inchaço, erosão e ulceração) na VC (61.1% em média, 51% na candidíase) e corrimento de maior volume na candidíase (44,1% e 27,5% na VC). |

DISCUSSÃO

A revisão em questão desnuda a dificuldade em se diagnosticar corretamente casos de vaginose citolítica, uma vez que seus sintomas são similares aos da candidíase vaginal, sendo imperativa a distinção morfológica do corrimento em microscópio. Muito embora estudos apontem para sua alta incidência, esta patologia permanece subdiagnosticada.

A anamnese e o exame físico são de extrema importância e podem direcionar e favorecer para determinado diagnóstico, mas eles não conseguem confirmar a etiologia dos sintomas relatados. Dessa forma a análise microscopia da VC, evidencia-se numerosos lactobacilos pleomórficos, poucos leucócitos e não há bactérias, já na candidíase o tipo de flora é caracterizado por ser mista, com lactobacilos normais, bactérias e presença de estruturas filamentosas (hifas e pseudo-hifas). (SOARES R, 2017; SANCHES JM, 2018)

Contudo, para facilitar e sistematizar o diagnóstico, busca-se um método mais concreto que análises microscópicas operador dependente podendo assim ser implementado inclusive um teste de rastreio. Alguns estudos apontam biomarcadores específicos para cada morbidade e também para a microbiota saudável, apesar da mesma ser dinâmica e estar em constante processo de alteração. (SANCHES JM, 2018).

Por sua vez, o erro diagnóstico implicará invariavelmente em falha terapêutica e risco de infecção recorrente, o que aumenta os gastos com a saúde e piora a qualidade de vida das pacientes, aumentando a suscetibilidade para infecções por HIV e, na gravidez, aumenta os riscos de infertilidade, rotura prematura de membranas ovulares e infecção neonatal. (YANG, et al, 2016; SOARES, 2017).

Esse estudo apresentou determinada limitação pela escassez de trabalhos elegíveis acerca do tema. A VC apesar de ter determinada frequência não é amplamente pesquisada, prejudicando, portanto, o diagnóstico eficaz, o tratamento correto e perpetuando o subdiagnóstico. Há, portanto, um grande espaço para ampliar estudos nessa área, abrangendo a graduação facilitando o conhecimento para todos os médicos e não somente especialistas da área.

CONCLUSÃO

A vaginose citolítica é uma patologia subdiagnosticada e frequentemente confundida com a candidíase na prática clínica, resultando em tratamento ineficaz e prolongado podendo causar iatrogenia e prejudicar a sintomatologia da paciente. Além disso, é uma doença que interfere na qualidade de vida da mulher, com complicações psicológicas e sexuais que seriam tratadas corretamente com um diagnóstico precoce.

Outrossim, cabe ressaltar os gastos públicos decorrente de tratamentos repetitivos e não resolutivos devido o diagnóstico incorreto, visto que muitas vezes as pacientes são tratadas para candidíase repetitiva e não possuem melhora no quadro clínico, causando maior demanda por especialistas e gastos com o tratamento. Nesse contexto o estudo da vaginose citolítica é de extrema importância, inclusive na graduação, pois não faz parte dos conteúdos programáticos e inviabiliza a suspeição diagnóstica do médico generalista que trabalha principalmente na atenção primária, local em que a maior parte dos casos poderiam ser tratados.

REFERÊNCIAS

CERIKCIOGLU N, BEKSAC M S. **Cytolytic vaginosis: misdiagnosed as candidal vaginitis.** Infect Dis Obstet Gynecol. 2004;12(1):13-16.

HU Z, et al. **Identification of Cytolytic Vaginosis Versus Vulvovaginal Candidiasis.** Journal of Lower Genital Tract Disease. Volume 19, Número 2, Abril, 2015.

NEVES J J, et al. **Alterações celulares reativas frente ao morfotipo de lactobacilos vaginais.** RBAC. 2019;51(3):219-29

PURI S. **Cytolytic vaginosis: A common yet underdiagnosed entity.** Ann Trop Pathol 2020;11:29-32

SANCHES JM, et al. **Vaginal lipidomics of women with vulvovaginal candidiasis and cytolytic vaginosis: A nontargeted LC-MS pilot study.** Plos One. Agosto, 2018.

SCHALKWYK J V, YUDIN M H, . **Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. Infectious disease committee.** J Obstet Gynaecol Can. 2015;37(3):266-274.

SOARES R, et al. **Vaginose citolítica: uma entidade subdiagnosticada que mimetiza a candidíase vaginal.** Acta Obstet Ginecol Port 2017;11(2):106-112

SURESH A, et al. **Cytolytic vaginosis: A review.** Indian J Sex Transm Dis AIDS. 2009;30(1):48-50.

VENUGOPAL S, et al. **Epidemiology and clinico-investigative study of organisms causing vaginal discharge.** Indian J Sex Transm Dis AIDS. 2017;38(1):69-75.

XU H, et al. **Characterization of the vaginal microbiome during cytolytic vaginosis using high-throughput sequencing.** J Clin Lab Anal. 2019;33(1):e22653.

YANG S, et al. **Clinical Significance and Characteristic Clinical Differences of Cytolytic Vaginosis in Recurrent Vulvovaginitis.** Gynecol Obstet Invest. Junho, 2016.