

RODRIGO PAUPERIO SOARES DE CAMARGO

**COMPARAÇÃO ENTRE ACIDFORM GEL E METRONIDAZOL
GEL PARA O TRATAMENTO DA VAGINOSE BACTERIANA:
ENSAIO CLÍNICO PILOTO FASE II**

Tese de Doutorado

ORIENTADOR: Prof. Dr. JOSÉ ANTONIO SIMÕES

**UNICAMP
2004**

RODRIGO PAUPERIO SOARES DE CAMARGO

**COMPARAÇÃO ENTRE ACIDFORM GEL E METRONIDAZOL
GEL PARA O TRATAMENTO DA VAGINOSE BACTERIANA:
ENSAIO CLÍNICO PILOTO FASE II**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. JOSÉ ANTONIO SIMÕES

**UNICAMP
2004**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

C14c

Camargo, Rodrigo Pauperio Soares de
Comparação entre acidform gel e metronidazol gel para
o tratamento da vaginose bacteriana: ensaio clínico piloto
fase II / Rodrigo Pauperio Soares de Camargo. Campinas,
SP : [s.n.], 2004.

Orientador : José Antonio Simões
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Géis. 2. Candida. 3. Tratamento. 4. Microrganismos.
5. Mulheres. I. José Antonio Simões. II. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
III. Título.

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: RODRIGO PAUPERIO SOARES DE CAMARGO

Orientador: Prof. Dr. JOSÉ ANTONIO SIMÕES

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 26/11/2004

*“O que a lagarta chama de fim do mundo
o mestre chama de borboleta”*

Richard Bach

Dedico este trabalho...

*À minha esposa, Flávia,
que compreendeu com amor as minhas horas de ausência no lar
e conduziu nossa família por caminhos pacíficos
durante estes tempos de conflito.*

*Aos nossos filhos, Felipe e Ana Clara,
que ingenuamente cederam sua luz e força da primeira infância,
que por várias vezes me restabeleceram.*

*Aos meus pais, irmãos e toda a família que,
mesmo quando distantes, sempre tiveram o dote natural
de me enviar enorme iluminação espiritual.*

Amo a todos perdidamente.

Agradecimentos

Agradeço a oportunidade de ter participado de um trabalho cujo mérito maior é todo do meu caro orientador Prof. Dr. José Antonio Simões, lutar junto pelo seu êxito foi um grande aprendizado. Uma edificação, especialmente quando se trata de vidas humanas, se constrói a partir de um sólido e profundo alicerce.

Ao Professor Lourens Zaneveld, que idealizou o ACIDFORM e sempre colaborou prontamente quando clamamos por auxílio.

Aos nossos professores de todo o curso que nos ensinaram como vencer, através de suas atitudes.

E, em especial, ao professor Luiz Bahamondes, à professora Sophie F. Derchain, ao professor José Roberto Gabiatti, à estatística Maria Helena Souza pela carinhosa dedicação demonstrada.

À professora Eliana Amaral, que durante as suas aulas, ainda no curso de Mestrado, comentava de modo empolgante sobre os caminhos que vinha trilhando para avaliar uma substância chamada ACIDFORM. Foi muito gratificante trilhar este mesmo caminho tempos depois.

À Lenir R. Yago Gomes de Ao Farmacêutico pelo esmero ao manufaturar e embalar os produtos do estudo.

À colega Valéria Nader Alves que, com a dedicação devotada, mostrou competência em todas as etapas. Obrigado pelo auxílio, não só como médica tocoginecologista e pesquisadora, mas também como verdadeira amiga.

Minha gratidão ao pessoal do CEMICAMP e do laboratório de Microbiologia do CAISM em especial à Ximena E Arce, Sara X. Castro, Nádia M Marchi, Creusa H. Regina, Margarete Hidalgo, Maria Cecília M. Dantas, Jose Augusto H. Madureira Filho, Eliane M. Brolazo e Priscila M. Portugal. A competência e dedicação de todos fizeram com que este trabalho em equipe se tornasse altamente produtivo e eficaz. Valeu pelo aprendizado que a convivência com vocês me proporcionou.

Aos amigos Sueli Chaves, Cylene Camargo, Fernanda Atibaia, Maria do Rosário Zullo, William Alexandre Oliveira, Néder Piagentini, Márcia Fussi, Gilberto Rogatto, Margareth Amado Donadon e Silmara Inês Silva, pela valiosa colaboração.

Ao amigo e professor Ricardo Porto Tedesco pela atenciosa revisão e pelo apoio. O seu trabalho serviu como exemplo de primor a ser acompanhado.

À secretária Camila Aparecida Pincela que colaborou em muitas etapas deste trabalho, por vezes digitando textos e outras organizando compromissos imprescindíveis: aqui deixo minha gratidão.

Ao meu avô Gumercindo Soares de Camargo, que através da sua colaboração como médico para a Cidade de Jundiáí gravou profundas marcas em nossa terra. A cada nova história que a vida nos brinda, posso conhecer um pouco mais deste homem que nunca vi.

Ao meu primo, amigo e ídolo Marco Antônio Pauperio Georgetti, que nos momentos dramáticos sempre soube trazer descontração e alegria.

Ao grande parceiro de profissão e amigo Ricardo Lane Travassos, que ao longo destes últimos anos irmanou na mesma vereda simples chamada vida. Algumas vezes chegamos ao cimo agudo de um monte, outras ao nadir do precipício. Em ambas você me ensinou a bradar do fundo d'alma.

Ao meu pai José Roberto Bandeira Soares de Camargo que sempre demonstrou com vigor a importância de se ter um caminho a trilhar.

À minha mãe Vera Lúcia Pauperio Soares de Camargo que sempre honrou o seu próprio nome: a verdadeira luz.

A Deus que me fez compreender a vida durante os labores desta tarefa.

Este estudo foi desenvolvido com o apoio financeiro do
Contraceptive Research and Development Project (CONRAD),
Programa da Eastern Virginia Medical School. Projeto número:
Global Microbicide Project (GMP)-01-30.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	x
Lista Tabelas, Quadros e Figuras	xii
Resumo	xiii
Summary	xv
1. Introdução	17
2. Objetivos	32
2.1. Objetivo geral	32
2.2. Objetivos específicos	32
3. Sujeitos e Métodos.....	34
3.1. Tipo do estudo.....	34
3.2. Tamanho amostral	34
3.3. Variáveis.....	35
3.3.1. Variável independente	35
3.3.2. Variáveis dependentes.....	36
3.3.3. Variáveis de controle.....	36
3.4. Seleção dos sujeitos	37
3.4.1. Critérios de inclusão.....	37
3.4.2. Critérios de exclusão na admissão	38
3.4.3. Critérios de exclusão após a admissão	39
3.5. Tratamentos, técnicas, testes e/ou exames.....	39
3.5.1. Critérios diagnósticos de Amsel (VB)	39
3.5.2. Critério diagnóstico de Nugent (VB)	40
3.5.3. Produtos do estudo (tratamento)	40
3.5.4. Critérios de cura objetiva da VB	41
3.5.5. Culturas e testes específicos para outros microorganismos	42
3.6. Coleta de dados e acompanhamento dos sujeitos	43
3.6.1. Admissão.....	43
3.6.2. Primeira consulta de controle (7 a 12 dias após o tratamento)	45
3.6.3. Segunda consulta de controle (28 a 35 dias após o tratamento)	46
3.7. Processamento dos dados e análise estatística	46
3.8. Aspectos éticos	47
4. Resultados	49
5. Discussão.....	60
6. Conclusões	71
7. Referências Bibliográficas.....	72
8. Bibliografia de Normatizações	81
9. Anexos	82
9.1. Anexo 1 - Formulário de consentimento livre e esclarecido	82
9.2. Anexo 2 – Formulário de Rastreamento (checklist de critérios de inclusão e exclusão)	84
9.3. Anexo 3 – Formulário da ficha clínica	85
9.4. Anexo 4 – Formulário da ficha-diário	95
9.5. Anexo 5 – Cópia da aprovação pelo CONEP.	96

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CONRAD	Contraceptive Research and Development Project
DIU	Dispositivo Intra Uterino
DP	Desvio padrão
DST	Doença Sexualmente Transmissível
DTG	Departamento de Tocoginecologia
EA	Eventos Adversos
et al.	e outros(as)
g	Gramma
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
ITU	Infecção do trato urinário
KOH	Hidróxido de potássio
mEq	Miliequivalente
mg	Miligrama
ml	Mililitro

N°	Número
n	Número de casos da amostra
p	Valor de significância estatística
pH	Potencial de hidrogênio
q.s.p.	Quantidade suficiente para
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TOPCAD	Topical Prevention of Conception and Diseases Program
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
VB	Vaginose bacteriana
&	“e” comercial

Lista Tabelas, Quadros e Figuras

	páginas
Tabela 1. Características sócio-demográficas das participantes nos grupos de tratamento ACIDFORM e metronidazol.....	50
Tabela 2. Índices de cura objetiva da VB após uma semana e após um mês do tratamento.....	51
Tabela 3. Índices de cura segundo a impressão da paciente com relação à presença ou ausência de sintomas na primeira consulta de controle em comparação à consulta de admissão.....	52
Tabela 4. Aceitabilidade relatada pela mulher com relação ao uso do produto.....	54
Tabela 5. Irritação vulvovaginal percebida pela paciente durante o uso do produto.....	54
Tabela 6. Irritação vulvovaginal sintomática percebida pela participante e sinais vistos pelo examinador na primeira consulta de controle (uma semana após o tratamento).....	56
Tabela 7. Correlação entre cultura positiva para <i>Candida sp.</i> e tipo de tratamento na primeira consulta de controle (uma semana após o tratamento).....	57
Tabela 8. Correlação entre da cultura para <i>Candida sp.</i> e a presença de irritação vulvovaginal nas consultas de controle (uma semana e um mês após o tratamento).....	58
Tabela 9. Eventos Adversos de acordo com o grupo de tratamento.....	59
Quadro 1. Critério de Nugent modificado para o diagnóstico da vaginose bacteriana baseado no esfregaço vaginal corado pelo método de Gram.....	20
Quadro 2. Complicações perinatais relacionadas a vaginose bacteriana durante a gestação.....	22
Quadro 3. Composição do ACIDFORM (100 ml).....	29
Quadro 4. Esquema de randomização.....	35
Quadro 5. Distribuição das mulheres segundo o grupo de tratamento, índices de cura objetiva para VB, aceitabilidade geral, irritação vulvovaginal, cultura positiva para <i>Candida sp.</i> e Eventos Adversos, uma semana e um mês após o tratamento.....	55
Figura 1. Fluxograma geral do ensaio clínico mostrando a eficácia do ACIDFORM gel e do metronidazol gel para o tratamento da VB.....	53

Resumo

OBJETIVO: Determinar a segurança do ACIDFORM gel intravaginal por cinco dias consecutivos e comparar os índices de cura com o mesmo regime de metronidazol gel para o tratamento de vaginose bacteriana (VB). METODOLOGIA: O estudo foi um ensaio clínico piloto, Fase II, duplo-cego, randomizado com 30 mulheres avaliadas em 3 consultas (admissão, uma semana e um mês após o tratamento). O diagnóstico de VB foi realizado utilizando-se os critérios de Amsel e Nugent. Outras infecções cervicovaginais concomitantes foram afastadas através de culturas e exames específicos. A formulação testada foi o ACIDFORM gel, um novo microbicida vaginal com formulação bioadesiva e tampão-ácida e o controle ativo foi o metronidazol gel. As variáveis estudadas foram: cura objetiva, cura subjetiva, aceitabilidade geral, irritação vulvovaginal, cultura positiva para *Candida sp.* e eventos adversos (EA) após o uso dos produtos. Testes não-paramétricos foram usados para as comparações estatísticas que aplicou o teste qui-quadrado com correção de continuidade, o teste exato de Fisher e o teste de Mann-Whitney. O nível de significância estatística pré-estabelecido foi de 5%. RESULTADOS: Após uma semana do final do tratamento o índice de cura objetiva do ACIDFORM foi

de 23% e do metronidazol foi de 88% e ($p < 0,001$). Após um mês do tratamento o índice de cura objetiva do ACIDFORM foi de 8% e do metronidazol foi de 53% ($p < 0,01$). A cura subjetiva foi referida por todas as mulheres que relataram cura parcial ou total após o tratamento e, portanto, não se correlacionou bem com a cura objetiva. A aceitabilidade geral do tratamento foi de 92% para o ACIDFORM e de 100% para o metronidazol ($p = 0,433$). Durante o uso dos produtos, 31% das mulheres tratadas com ACIDFORM e 6% das tratadas com metronidazol perceberam alguma irritação vulvovaginal ($p = 0,138$). A cultura para *Candida sp.* positiva foi semelhante entre os grupos, após o tratamento da VB. A ocorrência de EA foi de 4 casos para o grupo ACIDFORM e 4 casos para o grupo metronidazol, sendo que não ocorreu nenhum EA sério nos dois grupos. CONCLUSÃO: O ACIDFORM gel intravaginal teve um índice de cura para VB significativamente inferior ao metronidazol tanto a curto-prazo (uma semana) quanto a longo-prazo (um mês após o tratamento) e mostrou-se ineficaz como tratamento alternativo para a VB. Entretanto, o ACIDFORM gel intravaginal por cinco dias consecutivos mostrou-se seguro e com boa aceitabilidade geral neste estudo piloto.

Summary

OBJECTIVE: To determine the security of ACIDFORM gel intravaginally for five consecutive days and to compare the cure rates of the same regime of metronidazole gel for the treatment of bacterial vaginosis (BV). METHODS: This study was a Phase II pilot clinical trial, double-blinded and randomized study with 30 women evaluated in 3 visits (admission, one week and one month after treatment). The diagnosis of BV was based on the Amsel's and the Nugent's criteria. Other cervicovaginal infections were also ruled out through specific cultures and tests. The test product was ACIDFORM gel, a new bioadhesive acid-buffer vaginal microbicide. The active control was metronidazole gel. The following variables were evaluated: objective cure rates, subjective cure rates, overall acceptability, vulvovaginal irritation, presence of a positive culture *Candida sp.* and adverse events (AE) after product use. Non-parametric tests were applied for statistical comparison as the Qui-Square test, the Fisher's exact test and the Mann-Whitney test. The statistical significant level was established as 0.05. RESULTS: After one week of treatment the cure rates for the ACIDFORM group was 23% and for the metronidazole group was 88% ($p < 0.001$). After one month, the cure

rates for the ACIDFORM group was 8% and for the metronidazole group was 53% ($p < 0.01$). The subjective cure was reported by all women whom related partially or totally cured. However, there was no correlation between the subjective and the objective cure rates. The overall acceptability was 92% for the ACIDFORM group and 100% for the metronidazole group ($p = 0.433$). During the product use, 31% of women treated with ACIDFORM and 6% treated with metronidazole reported some vulvovaginal irritation ($p = 0.138$). The positive culture of *Candida sp.* was quite similar in both groups after treatment. AE occurred in four women of ACIDFORM group and in four women of the metronidazole group. There was no serious AE in either of both groups. CONCLUSION: Intravaginal ACIDFORM gel had a significantly lower cure rate when compared to metronidazol cure rate for one week and one month after treatment. Nevertheless, ACIDFORM gel intravaginally for five consecutive days had showed to be safe and with a good overall acceptability in this pilot study.

1. Introdução

A Vaginose Bacteriana (VB) é o problema vaginal mais comum entre as mulheres em idade reprodutiva. Ela pode estar presente em até um quarto das mulheres atendidas em clínicas de doenças sexualmente transmissíveis (DST) (HILLIER e HOLMES, 1999; SPIEGEL, 2000). A VB é definida como uma síndrome clínica onde os lactobacilos que predominam a flora vaginal estão substituídos por um crescimento exagerado de *Gardnerella vaginalis* e microorganismos anaeróbios (HILLIER e HOLMES, 1999; SPIEGEL, 2000).

A prevalência da VB é similar entre mulheres não-grávidas e grávidas, com as mesmas características sócio-demográficas, variando de 6 a 32% nas diversas publicações (SIMÕES et al., 1998a; FRENCH e MCGREGOR, 2001; MORAES FILHO e GOLDENBERG, 2001). Na UNICAMP, recentemente, foi encontrado 25% de VB no Ambulatório de Infecções Genitais da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e 20% no Ambulatório de Planejamento Familiar da mesma universidade (GOMES, 2003; FERRAZ DO LAGO et al., 2003). Ainda, a VB foi diagnosticada em 10% das gestantes atendidas no Ambulatório de Pré-Natal de Baixo Risco da UNICAMP e em 19% das gestantes atendidas na Clínica Obstétrica

do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de São Paulo (SIMÕES et al., 1998a; CARVALHO et al., 2001).

A doença denominada hoje de VB possui uma longa e vasta história, tanto científica, que atravessou todo o século XX, quanto popular, que acompanhou a humanidade desde os seus primórdios até os dias de hoje, com o inoportuno corrimento nas mulheres, que exala odor de peixe em estado de decomposição.

Várias nomenclaturas já foram utilizadas para esta doença como, por exemplo: vaginite inespecífica, vaginite por hemófilos, vaginite por gardnerela, gardnerelose, corrimento “clue cell” positivo, bacteriose vaginal, dentre outros.

Do ponto de vista microbiológico a VB passou por várias etapas. A época da microbiologia descritiva começou em 1894 pela descrição de um lactobacilo por Döderlein, que pertenceria à flora vaginal normal, e que hoje é reconhecido como um agente ativo no processo natural de defesa da mulher contra doenças (DÖDERLEIN, 1894; HILLIER et al., 1992). Em 1914, CURTIS descreveu um bacilo curto (conhecido como *Mobiluncus curtis*) que em conjunto com os *Bacteróides* e os cocos anaeróbios associou tanto o corrimento vaginal quanto a endometrite pós-parto (CURTIS, 1913; CURTIS, 1914). Já em 1955, GARDNER e DUKES publicaram um artigo clássico de epidemiologia clínica, onde descreveram um novo microorganismo que chamaram de *Haemophilus vaginalis*, e que atualmente é conhecido como *Gardnerella vaginalis*. Além disto, expuseram minuciosamente as características clínicas que formam a base do diagnóstico atual de VB. Praticamente todas as observações clínicas de GARDNER e DUKES (1955) são válidas até os dias de hoje (ESCHENBACH, 1993).

Depois veio uma época em que se buscou uniformidade da nomenclatura, da definição e do diagnóstico. SPIEGEL et al. em 1980 foi quem pela primeira vez utilizou o nome Vaginose Bacteriana, hoje o mais aceito e difundido. As bases do diagnóstico clínico atual foram lançadas por AMSEL et al. em 1983, quando estabeleceu o clássico critério: presença de um corrimento fluido, homogêneo; pH vaginal maior que 4,5; liberação de odor de peixe quando adicionado hidróxido de potássio (KOH) a 10% ao fluido vaginal; e presença de células epiteliais da vagina fortemente cobertas por bactérias, as chamadas “clue cells”. Considerou, porém, suficiente para o diagnóstico, a presença concomitante de três desses critérios ou apenas os dois últimos, considerados de maior peso. Durante a apresentação deste trabalho estes critérios voltarão a ser citados de modo simplificado, como apenas critérios de Amsel, como são amplamente conhecidos.

Apesar dos critérios acima serem relativamente simples, quando analisados separadamente, na prática clínica existe certa dificuldade em instituí-los plenamente e de forma difusa em consultórios particulares, ambulatórios públicos e serviços universitários. Assim, em 1991 NUGENT et al. propuseram uma nova e simplificada metodologia para o diagnóstico de VB, que utiliza apenas um esfregaço do conteúdo vaginal corado pela técnica de Gram. Logo após ter sido difundido, vêm sendo amplamente citado e utilizado como padrão-ouro de diagnóstico em pesquisas sobre VB, isoladamente ou, algumas vezes, associado aos critérios de Amsel. Esta técnica avalia especificamente alguns tipos morfológicos de bactérias no esfregaço vaginal corado pelo Gram, criando um sistema de pontuação baseado na semiquantificação de *Lactobacillus*, *G. vaginalis*, *Prevotella sp.* e *Mobiluncus sp.*

Uma pontuação de 7 a 10 é considerada como diagnóstica para a VB (Quadro 1). Também com relação a este critério, doravante será denominado de modo simplificado, como critério de Nugent.

QUADRO 1

Critério de Nugent modificado para o diagnóstico da vaginose bacteriana baseado no esfregaço vaginal corado pelo método de Gram

Tipo morfológico dos microorganismos	Pontuação segundo a quantidade de microorganismo				
	Nada	1+	2+	3+	4+
Bacilos longos Gram +	4	3	2	1	0
Cocobacilos Gram -	0	1	2	3	4
Bacilos curvos Gram -	0	1	1	2	2

0 - 3 pontos = Normal
 4 - 6 pontos = Intermediário
 7 - 10 pontos = Vaginose bacteriana

A fisiopatologia da VB ainda não é completamente conhecida, sendo que a diminuição ou ausência de lactobacilos parece ter um papel fundamental no seu desencadeamento. Todavia, as alterações da flora vaginal que promovem diminuição patológica da população de lactobacilos, ainda possuem mecanismos que não são bem conhecidos. Várias hipóteses vêm sendo propostas para buscar explicação para tais reduções na população de lactobacilos como, por exemplo, o uso freqüente de ducha vaginal, o uso de espermicidas como o Nonoxinol-9 e o tratamento com antibióticos para outras infecções (BORIS e BARBÉS, 2000; HILLIER et al., 1992). Porém, não se sabe como eles podem ser reduzidos por causas naturais (HILLIER et al., 1992; AROUTCHEVA et al., 2001b).

Também permanece desconhecido se os lactobacilos vaginais diminuem primeiro, facilitando o crescimento de anaeróbios associados à VB ou se os anaeróbios crescem primeiro, suprimindo os lactobacilos vaginais. Sabe-se que os anaeróbios são sensíveis ao ácido láctico e ao peróxido de hidrogênio produzidos pelos lactobacilos vaginais e que, teoricamente, não poderiam suprimir o crescimento dos lactobacilos. Assim, é possível que a população de lactobacilos diminua primeiro, antes do crescimento de anaeróbios. Se isto for verdadeiro, outros fatores não identificados poderiam inibir os lactobacilos vaginais (FREDRICSSON et al., 1989; TAO et al., 1999; SIMÕES et al., 2001a).

Muitas observações têm relacionado a aquisição da VB com a atividade sexual, sendo muito mais freqüente entre mulheres sexualmente ativas. A VB é mais freqüente entre mulheres com início precoce de atividade sexual, entre as que referem um maior número de parceiros sexuais e naquelas com história de outra DST, concomitantemente ou pregressa. Além disso, o aparecimento da VB é freqüentemente associado à introdução de um novo parceiro sexual (SCHMID et al., 2000).

Ainda nesse sentido, TAO et al., (1999) apresentaram evidências preliminares de que um vírus bacteriófago, com ação lítica específica contra os lactobacilos vaginais seria o responsável pela alteração inicial no desencadeamento da VB. Eles demonstraram uma maior recuperação desses bacteriófagos entre mulheres com VB do que entre mulheres com flora normal. Sugeriram que a transmissão desses vírus poderia ocorrer através das relações sexuais. Mesmo assim, aceita-se

no presente que a VB não deve ser considerada uma DST, mas sim uma doença associada ao sexo (CDC, 2002).

Apesar de aceito muitas vezes como um problema médico de pouca gravidade, a VB tem sido associada a várias complicações ginecológicas e obstétricas, incluindo um aumento de risco na aquisição e transmissão do HIV (MARTIN et al., 1999; FARO, 2000). Apenas para exemplificar, apresenta-se no Quadro 2 as principais complicações relacionadas com a VB na gravidez, e sendo citadas a doença inflamatória pélvica e as infecções na ferida operatória após cirurgias ginecológicas (SIMÕES et al., 1998b; FRENCH e MCGREGOR, 2001; CAMARGO et al., 2002). De maneira geral tem sido demonstrado que os riscos de seqüelas e complicações podem ser ao menos parcialmente previsíveis e evitados através do diagnóstico e tratamento da VB durante a gravidez (MCGREGOR et al., 1995; McDONALD et al., 1997; CAMARGO et al., in press).

QUADRO 2

Complicações perinatais relacionadas á vaginose bacteriana durante a gestação

▪ Perda da gestação no primeiro trimestre
▪ Perda da gestação no segundo trimestre
▪ Trabalho de parto prematuro
▪ Rotura prematura de membranas no pré-termo
▪ Parto prematuro
▪ Infecção do líquido amniótico (corioamnionite)
▪ Endometrite puerperal
▪ Infecção da ferida cirúrgica pós-cesárea
▪ Aumento da mortalidade perinatal (prematuidade e septicemia neonatal)

Com relação ao tratamento da VB, pode-se constatar na literatura que já há vários anos existe uma eclosão em busca de um produto que alcance ótimos resultados, isto é, que elimine os microorganismos envolvidos na VB, que restabeleça os lactobacilos predominantes da flora vaginal e que não cause dano ou efeito adverso à mulher (BRENNER e DINFELDER, 1986; EDELMAN e NORTH, 1989; FRENCH e MCGREGOR, 2001; SIMÕES et al., 2002; AMORIN e SANTOS, 2003). Infelizmente, até o presente momento, todas as terapias testadas demonstram taxas de cura ainda consideradas insuficientes, além de vários produtos apresentarem eventos adversos (EA) importantes. Ainda, dentro desta busca, é preciso lembrar que a terapia ideal precisa ser segura durante a gestação e, também, que se comprove real redução nas taxas de complicações perinatais após o tratamento.

Há mais de 25 anos que já se utiliza o metronidazol oral como o tratamento de escolha para VB, que chega a alcançar índices de cura de 66%-87%, após sete a dez dias (ANDERSCH et al., 1986; SCHMITT et al., 1992; PAAVOVEN et al., 2000; SIMÕES et al., 2001b; CDC, 2002). Entretanto, após um mês, estes índices caem para apenas 60% a 70% (BISTOLETTI et al., 1986; SOBEL et al., 1993; BORIS et al., 1997; PAAVONEN et al., 2000; CDC, 2002). Estes altos índices de recorrência têm levado à busca de novos e mais efetivos tratamentos para a VB. Um regime mais prolongado com metronidazol tem sido uma dessas alternativas para prevenir a recorrência de VB (HILLIER e HOLMES, 1999). Todavia, isto representaria um risco maior de toxicidade, com possíveis e mais acentuados efeitos colaterais a este antimicrobiano.

De fato, vários efeitos colaterais podem surgir com a utilização do metronidazol, principalmente se utilizado por longos períodos ou em doses elevadas: paladar metálico, cefaléia, vulvovaginite por cândida, aumento da sede, vertigem, tontura, disúria, erupção cutânea, urticária, prurido, dor abdominal, diarréia, náusea, azia, diminuição do apetite, constipação, dor ou debilidade nas mãos e pés, torpor ou instabilidade e crises convulsivas. Além disso, se houver a ingestão concomitante de álcool, pode ocorrer uma reação muito intensa chamada de efeito antabuse, em que o indivíduo experimenta uma horrível sensação de morte iminente (SCHWEBKE, 1995).

Somados a estes inconvenientes, também foi demonstrado que o metronidazol em altas concentrações inibe o crescimento *in vitro* dos lactobacilos vaginais (SIMÕES et al., 2001a). Este seria, talvez, um dos fatores pelos quais existe uma grande dificuldade em se restabelecer a flora vaginal normal com predominância dos lactobacilos após o tratamento da VB com metronidazol (SIMÕES et al., 2001a).

Além disto, sabe-se que a vulvovaginite por cândida pode ser uma seqüela incômoda e freqüente após o tratamento de VB (HILLIER et al., 1993). Deste modo, para um bom controle da segurança, aceitabilidade e irritação vulvovaginal de produtos novos que se propõe a tratar VB, vários autores utilizam a cultura específica para *Candida sp.* porque ela poderia exercer um importante efeito confundidor ao imprimir irritação vulvovaginal que, erroneamente, poderia ser relacionada ao produto utilizado (HILLIER et al., 1990; SCHMITT et al., 1992; HILLIER et al., 1993; VAN DE WIJGERT et al., 2001).

Na busca de novas alternativas para o tratamento foi que BISTOLETTI et al. em 1986, na Suécia, desenvolveram um estudo comparando o uso de 500mg de metronidazol, duas vezes ao dia, por via oral, durante sete dias, com o uso de comprimidos intravaginais com 500mg de metronidazol, uma vez ao dia, por sete dias. Não houve diferença significativa entre os dois esquemas de tratamento e, como encontraram 79% de cura após um mês no grupo tratado por via vaginal, consideraram este um novo esquema para o tratamento de VB.

Já o metronidazol gel intravaginal a 0,75% foi testado em um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, do qual participaram 53 mulheres que usaram os produtos duas vezes ao dia por cinco dias. Houve 87% de cura com o metronidazol e apenas 17% com o placebo na primeira consulta de controle após 9-21 dias, e 85% de cura com metronidazol após 32-37 dias (HILLIER et al., 1993; HANSON et al., 2000).

Mais recentemente ficou estabelecido que a dose única diária de metronidazol gel intravaginal é tão eficaz quanto a dose dupla diária, em um ensaio clínico randomizado (LIVENGOOD, et al., 1999). Os resultados após 7 a 12 dias do final do tratamento foram de 77% para o grupo tratado uma vez ao dia e 80% de cura para o grupo tratado duas vezes ao dia. Após 28-35 dias do final do tratamento, obteve-se 58% e 61% de cura para cada grupo, respectivamente (LIVENGOOD, et al., 1999).

O Center for Disease Control and Prevotion (CDC) americano e o Programa Nacional de DST/AIDS do Ministério da Saúde (BRASIL, 1999), recomendam o metronidazol, por via oral ou vaginal, como sendo o medicamento de escolha

para o tratamento de VB (Manual de Controle das DST, Programa Nacional de DST/AIDS, 1999; CDC, 2002). O regime recomendado é o metronidazol na dose de 500mg por via oral, duas vezes ao dia, por sete dias, ou o metronidazol gel, uma aplicação intravaginal por dia, durante cinco dias (CDC, 2002).

A clindamicina é outra opção atualmente indicada para o tratamento de VB. Quando utilizada por via sistêmica deve ser na dose de 300mg, duas vezes ao dia por sete dias (Manual de Controle das DST, Programa Nacional de DST/AIDS, 1999; CDC, 2002). Os resultados obtidos com esta posologia também são semelhantes aos com o metronidazol (GREAVES et al., 1988; THOMASON et al., 1991). A clindamicina também pode ser utilizada por via vaginal para o tratamento de VB. Dentre as apresentações estudadas que obtiveram resultados compatíveis com o uso do metronidazol pode-se encontrar: a clindamicina em creme intravaginal a 2% por sete dias e os óvulos intravaginais com 100mg de clindamicina, uma vez ao dia, por três dias consecutivos (HILLIER et al., 1990; SCHMITT et al., 1992; MIKAMO et al., 1997; PAAVONEN et al., 2000).

Infelizmente, com nenhum destes tratamentos consegue-se sempre que haja o restabelecimento da flora vaginal normal de lactobacilos. Assim, atualmente, uma nova linha de tratamento, com os chamados probióticos, utiliza microorganismos, considerados benéficos à saúde, para alcançar este objetivo. No caso da VB já foram testados produtos probióticos há mais de dez anos, como por exemplo, iogurtes (que contêm lactobacilos), cápsulas e supositórios de lactobacilos (NERI et al., 1993; SHALEV et al., 1996; VAN KESSEL et al., 2003). Em um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, e que avaliou a

utilização de *Lactobacillus acidophilus* liofilizado para o tratamento de VB em 57 mulheres, foi encontrado que logo após o tratamento (1 a 4 dias), 16 das 28 mulheres tratadas com lactobacilos apresentavam uma flora normal ao exame a fresco do conteúdo vaginal e nenhuma das 29 mulheres tratadas com placebo. Todavia, após 14 a 34 dias do final do tratamento apenas 21% (3/14) das mulheres que utilizaram os supositórios de lactobacilos apresentavam flora vaginal normal ao exame a fresco (HALLÉN et al., 1992). Até o presente, nenhuma preparação de lactobacilos mostrou-se consistentemente eficaz na reconstituição da flora vaginal normal (PATTON et al., 2003).

Uma outra linha de terapia alternativa existe há cerca de duas décadas e consiste na idéia de se tratar a VB através da acidificação da vagina, artificialmente, com produtos que tenham boa aderência à vagina, que possuam pH baixo (em geral tamponado a 3,5) e ainda, que não causem irritação vulvovaginal ou EA. Com este intuito em 1986, na Suécia, foi testado um creme ácido, o Lactate-Gel, que contém ácido láctico e é tamponado com pH de 3,5. O estudo foi um ensaio clínico aberto, randomizado e controlado por metronidazol. Todas as mulheres, nos dois grupos, apresentaram melhora subjetiva (ausência de sintomas) e objetiva (pH, teste das aminas e bacterioscopia a fresco normais). Os autores concluíram que o Lactate-Gel seria um tratamento ideal para esta doença (ANDERCH et al., 1986). Outro estudo que utilizou o Lactate-Gel avaliou dez mulheres com VB e encontrou cura em oito delas (HOLST e BRANDBERG, 1990). A busca sistemática da literatura não identificou outros estudos utilizando este produto e na prática médica não se tem notícias de que em alguma época ele tivesse sido amplamente utilizado.

Recentemente surgiu uma nova formulação em gel tampão-ácido, o BufferGel[®] (ReProtect LLC, Balt More, MD). Os estudos Fase I de segurança com o BufferGel[®] sugeriram que a aplicação vaginal, duas vezes ao dia, por 14 dias, esteve associada à diminuição da prevalência de VB, de 30% na admissão para 6% após uma semana e 7% após duas semanas (VAN DE WIJGERT et al., 2001).

Um ensaio clínico piloto, aberto, não randomizado e sem grupo-controle, avaliou a eficácia e a segurança do BufferGel[®]. Foram avaliadas dez mulheres após 2 a 3 dias e após 30 dias do final do uso do produto e os resultados foram de 70% e 40% de cura respectivamente. Não foram detectados EA e a aceitabilidade do produto entre as mulheres foi ótima. Eles sugeriram que o BufferGel[®] pode ser um tratamento razoavelmente efetivo para a VB (HARWELL et al., 2003).

Por outro lado, um recente ensaio clínico duplo-cego randomizado e controlado por placebo com 29 mulheres avaliou um gel de ácido acético (Aci-Jel[®]) e não encontrou diferença significativa para melhora dos indícios de VB. Concluiu-se que esta formulação (comercializada nos EUA) foi ineficaz para o tratamento de VB (HOLLEY et al., 2004).

O programa para a prevenção tópica da concepção e doenças (TOPCAD) é uma organização não-governamental americana que desenvolveu e formulou um novo gel bioadesivo e tampão-ácido, chamado ACIDFORM (TOPCAD; Chicago, IL; Licenced to Instad, Coppel, TX). O ACIDFORM consiste basicamente de componentes já utilizados e considerados seguros pelo FDA (Quadro 3).

O ACIDFORM foi desenvolvido inicialmente para servir de veículo para outros agentes microbicidas. Entretanto, este produto mostrou ter importante ação por si só, com atividade tampão-ácida, boa bioadesividade e alta viscosidade, capaz de: manter o pH vaginal ácido (que inibe muitos microorganismos patogênicos e também os espermatozóides), formar uma camada sobre a vagina e o colo uterino (minimizando o contato com os microorganismos) e ficar retido por um longo período na vagina (GARG et al., 2001).

QUADRO 3
Composição do ACIDFORM (100ml)

Componente	Quantidade
Goma xantham	3,00g
Ácido algínico	4,25g
Ácido cítrico	1,0g
Bitartarato de potássio	0,4g
Ácido benzóico	0,2g
Ácido láctico (85% w/v)	2,0ml
Glicerina	8,0ml
Água destilada	q.s.p.

O hidróxido de sódio é usado para o ajuste do pH no gel em 3,55

Recomenda-se que todos os fármacos que surgem como alternativa para a cura de doenças em seres humanos cumpram as Fases dos Estudos Terapêuticos, conhecidos como estudos Fase I, Fase II e Fase III. Ensaio de Fase I incluem um pequeno número de participantes (talvez uma dúzia) não

tem um grupo-controle e visam identificar a tolerância de diversos intervalos de doses e sua segurança (em geral somente para EA graves e freqüentes). Ensaios de fase II também incluem um número restrito de participantes no grupo que testa o tratamento e fornecem evidências preliminares a cerca da eficácia do tratamento e da relação entre dose e efeito, em geral possuem grupo para controle e podem ou não ser mascarados (duplo-cego). Ensaios de Fase III são desenhados com dezenas a milhares de pacientes e fornecem informações definitivas de eficácia, além de identificarem EA comuns (FLETCHER et al., 1996).

AMARAL et al. (1999) desenvolveram, na UNICAMP, o estudo de tolerância Fase I com o ACIDFORM e compararam o uso isolado deste produto com o mesmo associado a 2,5% e a 5% de nonoxinol-9. Através da colposcopia foram registradas fotografias da vulva, da vagina e da cérvix buscando sinais de irritação do epitélio antes da aplicação, 24 horas após a primeira dose e após seis dias de utilização do gel. Os autores puderam demonstrar que o produto possui ótima adesividade ao epitélio vaginal ao ver que após mais de 12 horas da aplicação vaginal, ainda havia uma camada de gel fixada à parede vaginal. Confirmando os estudos de segurança em vaginas de animais, este ensaio clínico mostrou que o ACIDFORM não causou irritação vulvovaginal ou cervical, e tão pouco levou as mulheres a se queixarem após a aplicação do produto. Assim, este produto foi considerado seguro em humanos (AMARAL et al., 1999).

Posteriormente, as propriedades do ACIDFORM gel foram estudadas em maiores detalhes, sendo comparadas com outros produtos acidificantes vaginais disponíveis comercialmente no mercado norte-americano (GARG et al., 2001).

O ACIDFORM possui uma intensa capacidade tampão-ácida (quatro vezes maior que a do Aci-Jel[®] e duas vezes maior que a do BufferGel[®]). Além disso, o ACIDFORM demonstrou uma retenção vaginal mais duradoura do que vários outros produtos comercializados nos EUA, mesmo quando diluído. Assim, foi sugerido que o ACIDFORM poderia vir a ser útil como agente antimicrobiano e anticoncepcional, tanto sozinho como servindo de veículo para outros produtos.

Além disto, o ACIDFORM mostrou ação inibitória contra a *Gardnerella vaginalis*, assim como contra o *Peptostreptococcus sp.*, a *Prevotella sp.*, e várias outras bactérias associadas à VB. Por outro lado, não demonstrou ação inibitória sobre o crescimento de *Lactobacillus acidophilus* (GARG et al., 2001). Assim, devido a essa ação microbica *in vitro*, aliada à sua já comprovada segurança de uso em seres humanos, aventou-se a possibilidade de o ACIDFORM ser uma possível alternativa para o tratamento da VB.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Determinar a segurança do ACIDFORM gel intravaginal por cinco dias consecutivos e comparar os índices de cura com o mesmo regime de metronidazol gel para o tratamento de VB, uma semana e um mês após o tratamento.

2.2. Objetivos específicos

1. Avaliar e comparar os índices de cura objetiva da VB uma semana e um mês após o uso dos produtos estudados.
2. Avaliar e comparar os índices de cura subjetiva da VB uma semana após o uso dos produtos estudados.
3. Avaliar e comparar a aceitabilidade geral dos produtos estudados.
4. Avaliar e comparar os sintomas e sinais de irritação vulvovaginal durante e após o uso desses produtos.

5. Avaliar e comparar a ocorrência de cultura vaginal positiva para *Candida sp.* após o uso dos produtos estudados.
6. Avaliar e comparar a ocorrência e o grau de EA durante e após o uso dos produtos estudados.

3. Sujeitos e Métodos

3.1. Tipo do estudo

O estudo foi um ensaio clínico Fase II, duplo-cego e randomizado com o ACIDFORM gel e um controle ativo (metronidazol gel) para o tratamento de VB. Cada um dos produtos testados foi utilizado via vaginal por cinco dias consecutivos. Cada participante foi avaliada em três consultas (admissão e mais duas consultas de controle), com a duração média de seis semanas de acompanhamento no estudo.

3.2. Tamanho amostral

Por se tratar de um estudo piloto, não houve cálculo inicial de tamanho da amostra. O número de participantes no estudo foi fixado em 30 mulheres.

Uma lista de números aleatórios foi preparada contendo 36 participantes, ou seja, 20% a mais, considerando possíveis perdas. Como apenas as 30 alocações iniciais foram utilizadas, os grupos ficaram de tamanhos diferentes, sendo 13 do grupo A: ACIDFORM e os 17 restantes do grupo B: metronidazol (vide Quadro 4).

QUADRO 4
Esquema de randomização

Nº do caso	Grupo						
1	B	10	A	19	B	28	B
2	A	11	B	20	B	29	A
3	A	12	B	21	A	30	A
4	A	13	B	22	B	31	A
5	B	14	B	23	B	32	A
6	B	15	B	24	B	33	A
7	A	16	A	25	A	34	B
8	A	17	B	26	B	35	A
9	B	18	A	27	A	36	A

Grupo A – ACIDFORM
Grupo B – Metronidazol

Ao final, fez-se um cálculo de tamanho de amostra após a obtenção dos resultados, para estimar o tamanho amostral para um estudo posterior com o mesmo objetivo. Considerando-se a variável referente à cura objetiva após um mês, seriam necessárias 13 mulheres por grupo. Para a variável referente aos sintomas vaginais após um mês, seriam necessárias 104 mulheres por grupo, com $\alpha=0,05$ e $\beta=0,20$ (POCOCK, 1987).

3.3. Variáveis

3.3.1. Variável independente

- Grupo de tratamento (ACIDFORM/ metronidazol).

3.3.2. Variáveis dependentes

- Cura objetiva de uma semana (curto prazo): ausência de VB uma semana após o tratamento, pelos critérios de Amsel e de Nugent (Sim/Não).
- Cura objetiva de um mês (longo prazo): ausência de VB um mês após o tratamento, pelos critérios de Amsel e de Nugent (Sim/Não).
- Cura subjetiva: ausência de queixa pela mulher de corrimento vaginal e mau odor (Sim/Não).
- Melhora subjetiva: melhora das queixas da mulher, de corrimento vaginal e mau odor, de pelo menos uma graduação em relação à consulta de admissão (Sim/Não).
- Aceitabilidade geral: grau de satisfação relatado pela mulher após o uso do produto vaginal (Pobre; Moderada; Boa; Muito Boa).
- Sintoma de irritação vulvovaginal: sintoma de queimação, ardência, irritação e/ou prurido na região vulvovaginal relatado pela mulher durante o uso do produto ou na primeira consulta de controle (Sim/Não).
- Sinais de irritação vulvovaginal: eritema visualizado pelo examinador na região vulvar ou vaginal, durante o exame ginecológico (Sim/Não).
- Cultura positiva para *Candida sp.*: crescimento de *Candida sp.* na cultura do vaginal semeado em meio de Sabouraud (Sim/Não).
- Eventos Adversos (EA): registro dos relatos de EA durante e após a utilização dos produtos estudados (Sim/Não).

3.3.3. Variáveis de controle

- Idade: em anos completos.
- Paridade: número de partos normais ou cesárea.

- Estado marital: casada e vivendo com o parceiro, casada não vivendo com o parceiro, solteira e vivendo com o parceiro, solteira e não vivendo com o parceiro e solteira e sem parceiro.
- Cor da pele: branca, preta, parda e outras.
- Escolaridade: anos completos de estudo.
- Hábito de fumar: sim ou não.
- Método contraceptivo usado durante o estudo: oral, injeção mensal, injeção trimestral, condom, DIU, ligadura tubária, abstinência e outros.
- História de VB no passado: sim ou não.

3.4. Seleção dos sujeitos

As mulheres atendidas no Ambulatório de Planejamento Familiar do Departamento de Tocoginecologia da UNICAMP, com queixa de corrimento vaginal e/ou mau odor, foram convidadas a participar do estudo após terem o diagnóstico confirmado de VB (pelos dois critérios: de Amsel e de Nugent) e se cumprissem os seguintes critérios de inclusão:

3.4.1. Critérios de inclusão

- Idade entre 18 e 45 anos completos;
- Bom estado de saúde geral e ginecológica, baseado no exame clínico ginecológico de admissão;
- Não estar grávida;

- Não estar amamentando;
- Exame a fresco do conteúdo vaginal negativo para fungos e *Trichomonas vaginalis*;
- Estar disposta a participar após ter sido informada sobre os procedimentos, riscos, benefícios e direitos e concordar em assinar o consentimento informado;
- Estar usando um método anticoncepcional efetivo (oral, injetável, DIU, abstinência sexual, laqueadura tubária, ou o parceiro vasectomizado);
- Citologia oncológica (Papanicolaou) normal realizada há no máximo 12 meses e documentada por escrito,
- Disposta a se abster de relações sexuais e de usar os produtos testados, segundo o protocolo.

3.4.2. Critérios de exclusão na admissão

- Ser alérgica ao metronidazol;
- Ter usado antibiótico nos últimos 14 dias ou ter a possibilidade de usá-los durante o estudo;
- História recente (menos de seis meses) de doença sexualmente transmissível (DST), incluindo HIV e HPV;
- Estar com infecção urinária;
- Ser portadora de diabetes ou outras doenças crônicas;
- Estar em uso de corticóides, agentes quimioterápicos ou drogas para combater a rejeição de órgãos;
- Ser usuária crônica de álcool ou de drogas ilícitas.

3.4.3. Critérios de exclusão após a admissão

- Teste positivo para *Neisseria gonorrhoeae* ou *Chlamydia trachomatis*;
- Citologia oncológica alterada (coleta na admissão);
- Falha em seguir os requisitos do protocolo;
- Uso de antibióticos durante o estudo;
- Por motivo de saúde;
- Por motivo pessoal (solicitado pela participante).

3.5. Tratamentos, técnicas, testes e/ou exames

3.5.1. Critérios diagnósticos de Amsel (VB)

O diagnóstico de VB foi considerado positivo pelos critérios de AMSEL et al. (1983) quando pelo menos três testes mostraram-se positivos (incluindo sempre o primeiro) durante o exame físico ginecológico:

- Exame bacterioscópico a fresco do conteúdo vaginal: a presença de 20% ou mais de 'clue cells' foi considerada como teste positivo para VB.
- Teste do pH: realizado com uma fita reagente específica (Spezialindikator pH 4-7[®]; Merk, Darmstadt, Alemanha) que após um minuto de contato com o conteúdo vaginal, indicava o pH vaginal. O pH superior ou igual a 4,7 era considerado como teste positivo para VB.
- Teste de *whiff* (aminas): realizado com o hidróxido de potássio a 10% (KOH) que era adicionado ao conteúdo vaginal (duas gotas). A liberação de odor de peixe era considerada como teste positivo para VB.

- Avaliação do aspecto do corrimento: a presença de um corrimento vaginal homogêneo e espesso era considerada como teste positivo para VB.

3.5.2. Critério diagnóstico de Nugent (VB)

O esfregaço vaginal coletado durante o exame ginecológico era corado pela técnica de Gram e imediatamente avaliado pelo Laboratório de Microbiologia do Trato Genital Feminino do CAISM/UNICAMP e classificado segundo a pontuação do critério de NUGENT et al. (1991), que está ilustrada no Quadro 1. A avaliação das bacterioscopias foi realizada pela mesma microbiologista. Foi considerado como teste positivo para VB uma pontuação maior ou igual a sete.

3.5.3. Produtos do estudo (tratamento)

O produto testado foi o ACIDFORM gel. O ACIDFORM gel é uma formulação bioadesiva e tampão-ácida e sua fórmula detalhada encontra-se no Quadro 3. Ele foi manufaturado por Ao Farmacêutico sob todas as normatizações exigidas para a boa prática de manufatura farmacêutica. Esta farmácia já havia manufaturado o ACIDFORM para outro ensaio clínico prévio realizado na UNICAMP (AMARAL et al., 1999).

O controle ativo foi o Flagyl gel[®], um metronidazol gel a 10% comercializado no Brasil, e indicado como padrão ouro para o tratamento da VB (CDC, 2002). Ele foi comprado e reembalado com a finalidade de que nem a participante, nem os investigadores pudessem identificar qual produto estaria sendo utilizado. Os tubos usados para o ACIDFORM eram absolutamente iguais em tamanho e

forma aos tubos do Flagyl gel[®], pois ambos foram recobertos por um papel adesivo branco, tornando-os indistinguíveis uns dos outros. Subseqüentemente, uma etiqueta de identificação contendo apenas o número do caso (determinado randomicamente) foi colada em cada tubo. Cada tubo foi colocado em um saco plástico padrão junto com cinco aplicadores vaginais idênticos. Cada saco plástico foi identificado com uma etiqueta com o número do caso, idêntica à do tubo, e foi entregue na UNICAMP.

Um assistente da pesquisa ficou responsável pelo armazenamento e distribuição dos produtos para as voluntárias, de acordo com os números dos casos (randomização no Quadro 4). Os investigadores não tiveram contato com a randomização dos produtos até que todas as participantes encerrassem o estudo. Foi solicitado para as voluntárias que não violassem a embalagem dos tubos e não comentassem sobre as características do produto com o investigador.

3.5.4. Critérios de cura objetiva da VB

O sucesso no tratamento da VB foi definido com a presença de menos de 20% de 'clue cells', e a falta de pelo menos dois outros critérios de Amsel, e uma pontuação menor ou igual a seis pelo critério de Nugent. Se a VB sintomática fosse clinicamente diagnosticada na segunda ou terceira visita (queixa de corrimento vaginal e/ou mau odor e presença de critérios de Amsel para VB), a mulher era considerada como falha terapêutica e tratada com metronidazol por via oral (500mg por via oral, duas vezes ao dia, por sete dias) mesmo que o critério de Nugent fosse negativo. Contrariamente, se o critério de Nugent fosse positivo,

porém o quadro clínico não (critérios de Amsel negativos para VB), na segunda consulta, ainda não era considerada falha terapêutica e a mulher era acompanhada até a última consulta (terceira visita) sem usar o metronidazol. Ela era ainda avisada para retornar para a clínica a qualquer momento antes da terceira consulta, caso surgissem sintomas. Se os critérios de Nugent continuassem positivos na última consulta, entretanto os de Amsel negativos para VB, a mulher era considerada como falha terapêutica, era tratada com metronidazol por via oral e referenciada para acompanhamento de rotina na clínica.

As mulheres que no primeiro retorno de revisão apresentaram falha no tratamento foram tratadas com metronidazol oral e consideradas automaticamente como falha no segundo retorno.

3.5.5. Culturas e testes específicos para outros microorganismos

- *Candida sp.*: na admissão era avaliada através da bacterioscopia a fresco do conteúdo vaginal. A presença de hifas e leveduras excluiria a participante de ser admitida. Na primeira e na segunda consultas de controle a presença de *Candida sp.* foi avaliada através da cultura de “swab”, coletado do terço médio da vagina e semeado em meio específico para fungos (Sabouraud) no Laboratório de Microbiologia do Trato Genital Feminino do CAISM/UNICAMP. A cultura foi considerada positiva caso após 48 horas de incubação a 36°C houvesse o crescimento de placas típicas de *Candida sp.*.
- *Trichomonas vaginalis*: avaliado imediatamente no Laboratório de Microbiologia do Trato Genital Feminino do CAISM/UNICAMP através do exame bacterioscópico a fresco do conteúdo vaginal. A visualização de protozoários móveis era considerado como positivo.

- *Chlamydia trachomatis*: avaliada através de teste rápido *QuickVue Chlamydia Test*[®] (Quidd Corporation, San Diego, USA) no Laboratório de Microbiologia do Trato Genital Feminino do CAISM/UNICAMP. O material era colhido com “swab” próprio, do canal cervical. Este teste fornece resultado em alguns minutos, sendo positivo no caso da presença desta bactéria.
- *Neisseria gonorrhoeae*: cultura em meio específico de Thayer-Martin de material coletado com “swab” endocervical foi realizada no Laboratório de Microbiologia do Trato Genital Feminino do CAISM/UNICAMP. Era considerado positivo se houvesse crescimento da bactéria após 48 horas de incubação sob condições ideais.

3.6. Coleta de dados e acompanhamento dos sujeitos

3.6.1. Admissão

Durante o período que durou esta etapa da pesquisa, todas as mulheres consultadas na clínica com queixa de corrimento vaginal ou mau odor, e que demonstraram interesse inicial em participar do estudo foram avaliadas para investigar a presença de VB. Realizou-se um exame ginecológico e os testes diagnósticos de medida do pH vaginal, teste das aminas e três ‘swabs’ obtidos do terço médio da vagina (um para exame a fresco em solução salina, um para exame a fresco com KOH e um para preparo do esfregaço vaginal para a coloração de Gram). Se através destes procedimentos a hipótese de VB era confirmada, a paciente era convidada a participar do estudo, após ampla orientação dos procedimentos necessários ao mesmo, bem como da importância dos dois retornos de controle. Caso ela aceitasse, o consentimento livre e esclarecido (Anexo 1) era lido e solicitado que o assinasse, caso concordasse. O médico a

entrevistava para estabelecer se ela cumpriria todos os critérios de inclusão e exclusão, utilizando um formulário de rastreamento (Anexo 2). Os exames físicos e ginecológicos eram novamente realizados e uma ficha clínica era preenchida para cada participante (Anexo 3). Durante o exame pélvico, amostras vaginais e cervicais eram coletadas para a identificação dos outros micróbios, e uma citologia oncológica também coletada, se necessário. Uma amostra de urina era ainda coletada para análise da urina e teste de gravidez imediatos.

Se nenhuma anormalidade fosse encontrada durante esta consulta de admissão, a voluntária era admitida para a pesquisa e, através da randomização, recebia um dos dois produtos para o tratamento da VB, com todas as instruções necessárias para o seu uso. As participantes eram encorajadas a se abster de relações sexuais durante o tratamento. Entretanto, o coito não era restringido após o tratamento. Adicionalmente, a voluntária era solicitada a evitar ducha vaginal ou qualquer outro produto que não os fornecidos pelos pesquisadores durante todo o estudo. Também era fornecida uma ficha-diário (Anexo 4), para ela anotar o horário da aplicação do produto, EA, uso de outras medicações, relações sexuais, menstruações e qualquer outro comentário que ela relacionasse ao produto. Ela era instruída a não interromper o tratamento se a menstruação surgisse e também a evitar o uso de tampões vaginais.

A primeira consulta de controle era marcada para aproximadamente uma semana (sete a doze dias) após o tratamento, e reagendada, se necessário, para evitar a menstruação. As voluntárias eram instruídas a retornar o mais rápido possível, caso notassem queimação, prurido, dor ou qualquer outro sintoma

durante o uso do produto ou até três dias após o uso. Uma ficha de controle das admissões e agendamentos foi arquivada e guardada no Ambulatório.

3.6.2. Primeira consulta de controle (7 a 12 dias após o tratamento)

Nesta consulta as voluntárias eram questionadas sobre a aceitação do uso do produto, bem como eram discutidos os sintomas durante o tratamento ou sintomas atuais e a ficha-diário era revisada detalhadamente junto com a participante e posteriormente arquivada na ficha clínica da paciente. Nesta oportunidade, os resultados dos exames que legitimariam a permanência da mulher no estudo eram revisados. Um teste positivo para *C. trachomatis*, *N. gonorrhoea*, assim como uma citologia oncológica ou análise da urina anormal requereriam tratamentos específicos e, assim, a mulher seria retirada do estudo (segundo critérios de exclusão após a admissão). Os cinco aplicadores vaginais e o tubo de gel vazio eram devolvidos, checados e descartados. Na seqüência, a participante era submetida ao exame ginecológico com medição do pH vaginal, teste das aminas e eram coletadas amostras vaginais para exame a fresco, esfregaço para Gram e culturas específicas (assim como na consulta de admissão). Se uma VB sintomática fosse diagnosticada nesta consulta, seria tratada com metronidazol, 500mg, por via oral, duas vezes ao dia, por sete dias. Uma nova ficha-diário seria entregue para a voluntária. A segunda consulta de controle era agendada para aproximadamente 30 dias do término do tratamento.

3.6.3. Segunda consulta de controle (28 a 35 dias após o tratamento)

Os resultados dos testes da consulta anterior eram checados e a voluntária questionada acerca dos sintomas vaginais atuais. A ficha-diário era revisada e guardada junto à ficha clínica. Um novo exame ginecológico era realizado com medida do pH vaginal, teste das aminas e amostras vaginais para exame a fresco, coleta de Gram e culturas específicas (como nas duas consultas que a antecederam). Se uma VB sintomática fosse diagnosticada, ela recebia novo tratamento com metronidazol oral nesta consulta. A participação da mulher no estudo era encerrada e a mesma encaminhada para seguimento, se necessário.

3.7. Processamento dos dados e análise estatística

Os dados foram digitados por duas pessoas diferentes, procurando-se minimizar os erros de entrada dos dados. A consistência dos dados foi verificada usando o programa Epi Info 6.04. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa SPSS para Windows 8.0. Uma parte dos resultados do estudo comparativo está apresentada em números absolutos, em decorrência do limitado número de sujeitos e também devido ao tratamento introduzido na primeira consulta para controle de tratamento com metronidazol oral nos casos de falha comprovada do tratamento. As comparações estatísticas foram feitas utilizando-se testes não-paramétricos. Para as variáveis qualitativas aplicou-se o teste qui-quadrado com correção de continuidade, ou o teste exato de Fisher, quando necessário. Para as variáveis quantitativas aplicou-se o teste de Mann-Whitney. O nível de significância estatística pré-estabelecido foi de 5%.

Os dados foram digitados por duas pessoas diferentes em um programa especialmente criado para o estudo. A consistência dos dados foi verificada usando o programa Epi Info 6.04. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa SPSS para Windows 8.0. Uma parte dos resultados do estudo comparativo estão apresentados em números absolutos em decorrência do tamanho da amostra limitada e também devido ao tratamento introduzido na primeira consulta para controle de tratamento com metronidazol oral nos casos de falha comprovada do tratamento. As comparações estatísticas foram feitas com o teste qui-quadrado para associações ou exato de Fisher, quando apropriado. O nível de significância estatística pré-estabelecida foi de 5%. O tamanho da amostra não foi baseado em considerações estatísticas porque este era um ensaio clínico piloto tipo estudo Fase II. Portanto os testes estatísticos só tiveram poder para detectar grandes diferenças entre os grupos e os resultados deste estudo devem ser considerados preliminares.

3.8. Aspectos éticos

O projeto foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da FCM/UNICAMP, que já solicitara parecer da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, por ocasião de outro estudo realizado anteriormente e utilizando o ACIDFORM (AMARAL et al., 1999), que em 29 de julho de 1998 aprovou o Projeto de Pesquisa *Estudo de tolerância vaginal ao ACIDFORM um gel ácido bioadesivo com Nonoxinol-9* no Parecer 121/98 (Anexo 5).

As pacientes atendidas na clínica de Planejamento Familiar da UNICAMP, com sintoma de VB, eram convidadas pelo médico à participar do estudo. Elas eram informadas que a sua aceitação ou recusa em participar do estudo não afetaria o seu atendimento na UNICAMP. Aquelas que inicialmente expressaram interesse eram admitidas caso cumprissem os critérios de inclusão e a avaliação clínica. O estudo era então detalhadamente esclarecido para a paciente e ela convidada a assinar um consentimento livre e esclarecido. O pesquisador responsável pelo projeto também assinava este consentimento.

Ainda por motivos éticos, para todas as pacientes que foram classificadas como falha do tratamento na primeira e segunda consultas de controle foi prescrito o metronidazol, 500mg, por via oral, duas vezes ao dia, por sete dias, e elas foram acompanhadas até o encerramento do estudo.

Para a realização do estudo foram seguidos os princípios da DECLARAÇÃO DE HELSINKE III (2000) e, os termos da Resolução do Conselho Nacional de Saúde 196/96 do Ministério da Saúde (BRASIL, 1996).

4. Resultados

Participaram deste estudo 30 mulheres atendidas no Ambulatório de Planejamento Familiar do Departamento de Tocoginecologia (DTG) da UNICAMP, com sintomas de corrimento vaginal e/ou mau odor e diagnósticos confirmado de VB: 13 no grupo tratado com ACIDFORM e 17 no grupo tratado com metronidazol. Todas as mulheres declararam ter seguido corretamente as instruções na hora de usar o produto e trouxeram os tubos e os aplicadores vaginais para confirmação. Todas as 30 mulheres que participaram do estudo usaram o produto designado por cinco noites e compareceram às três consultas programadas.

Não houve registro de violação ao protocolo. Três mulheres atrasaram às consultas de seguimento por motivos pessoais: duas durante a primeira consulta de controle (caso nº 5 – onze dias e caso nº 24 – cinco dias), e uma mulher durante a segunda consulta de controle (caso nº 2 – vinte dias). Estes atrasos não foram considerados como suficientes para excluir estas participantes, e os seus dados foram computados.

A idade média das participantes foi de 31 anos (DP = 6,8). Dentre elas, 16 (53%) estudaram seis anos ou menos, dois terços eram brancas e cerca de dois terços eram casadas ou tinham uma relação estável. O método contraceptivo mais

utilizado entre as mulheres do estudo foi o dispositivo intra-uterino (DIU); referido por 23 mulheres (77%).

Mais da metade das mulheres do estudo já haviam apresentado um episódio de VB no passado (56%). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com relação às características sociodemográficas avaliadas (Tabela 1).

TABELA 1
Características sociodemográficas das participantes nos grupos de tratamento ACIDFORM e metronidazol

Características / antecedentes	ACIDFORM	Metronidazol	p
Idade (anos)			
Média	30.7	31.9	0,690***
DP	5.2	8.0	
Paridade			
≤ 2	85%	71%	0,427**
> 2	15%	29%	
Estado Marital			
Casada/união estável	62%	65%	> 0,999**
Solteira não vivendo c/ parceiro/sem parceiro	38%	35%	
Cor da pele			
Branca	77%	59%	0,440**
Outra	23%	41%	
Escolaridade (anos de estudo)			
≤ 6 anos	54%	53%	> 0,999*
> 6 anos	46%	47%	
Hábito de fumar			
Sim	23%	35%	0,691**
Não	77%	65%	
Método contraceptivo usado durante o estudo			
DIU / Abstinência [#]	77%	82%	> 0,999**
Hormonal injetável	23%	18%	
História de VB no passado			
Sim	54%	59%	> 0,999*
Não	46%	41%	
TOTAL	13	17	

* Teste qui-quadrado com correção de continuidade

** Teste exato de Fisher

*** Teste de Mann-Whitney

Apenas uma mulher no grupo ACIDFORM referiu abstinência

Na primeira consulta de controle foi avaliada a cura objetiva (critérios de Amsel e Nugent) sendo que 15 mulheres (88%) estavam curadas da VB no grupo de mulheres tratadas com o metronidazol. Ao contrário, apenas três mulheres (23%) estavam curadas para VB no grupo de mulheres tratadas com ACIDFORM. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,001$). Já os índices de cura após aproximadamente um mês do tratamento foram de 53% e 8%, respectivamente nos grupos de mulheres tratadas com metronidazol e ACIDFORM. A diferença entre os dois grupos de tratamento mais uma vez aqui se mostrou estatisticamente significativa (Tabela 2).

TABELA 2

Índices de cura objetiva da VB após uma semana e após um mês do tratamento

Cura objetiva	Grupo de tratamento		p
	ACIDFORM n (%)	Metronidazol n (%)	
Índice de cura após uma semana	2 (23)	15 (88)	0,001*
Índice de cura após um mês***	11 (8)	2 (53)	0,017**

* Teste qui-quadrado com correção de continuidade

** Teste exato de Fisher

*** VB recorrente em duas mulheres do grupo ACIDFORM e em seis mulheres do grupo metronidazol

Na primeira consulta de controle do tratamento foi avaliada ainda a cura subjetiva (relatada pela mulher). Todas as mulheres do grupo ACIDFORM relatavam

cura total ou parcial independentemente se estavam curadas ou não. No grupo metronidazol, da mesma forma todas relatavam cura total ou parcial (Tabela 3).

TABELA 3

Índices de cura segundo a impressão da paciente com relação à presença ou ausência de sintomas na primeira consulta de controle em comparação à consulta de admissão

Impressão da mulher	ACIDFORM	Metronidazol	TOTAL
	n (%)	n (%)	n (%)
Sem melhora ou piora	0	0	0
Melhora parcial	5 (38)	2 (12)	7 (23)
Cura total	8 (62)	15 (88)	23 (77)

A Figura 1 ilustra a eficácia global do ACIDFORM gel e do metronidazol gel para o tratamento da VB em um fluxograma panorâmico do estudo. As pacientes que foram classificadas como falha do tratamento na primeira consulta de controle e que receberam tratamento oral (veja posologia abaixo), de acordo com o protocolo do estudo, foram automaticamente consideradas como falha na segunda consulta de controle também foram agendadas para a última consulta de controle por motivos éticos. Na segunda consulta de controle, para todas as participantes que apresentaram falha do tratamento foi prescrito metronidazol, 500mg, por via oral, duas vezes ao dia, por sete dias.

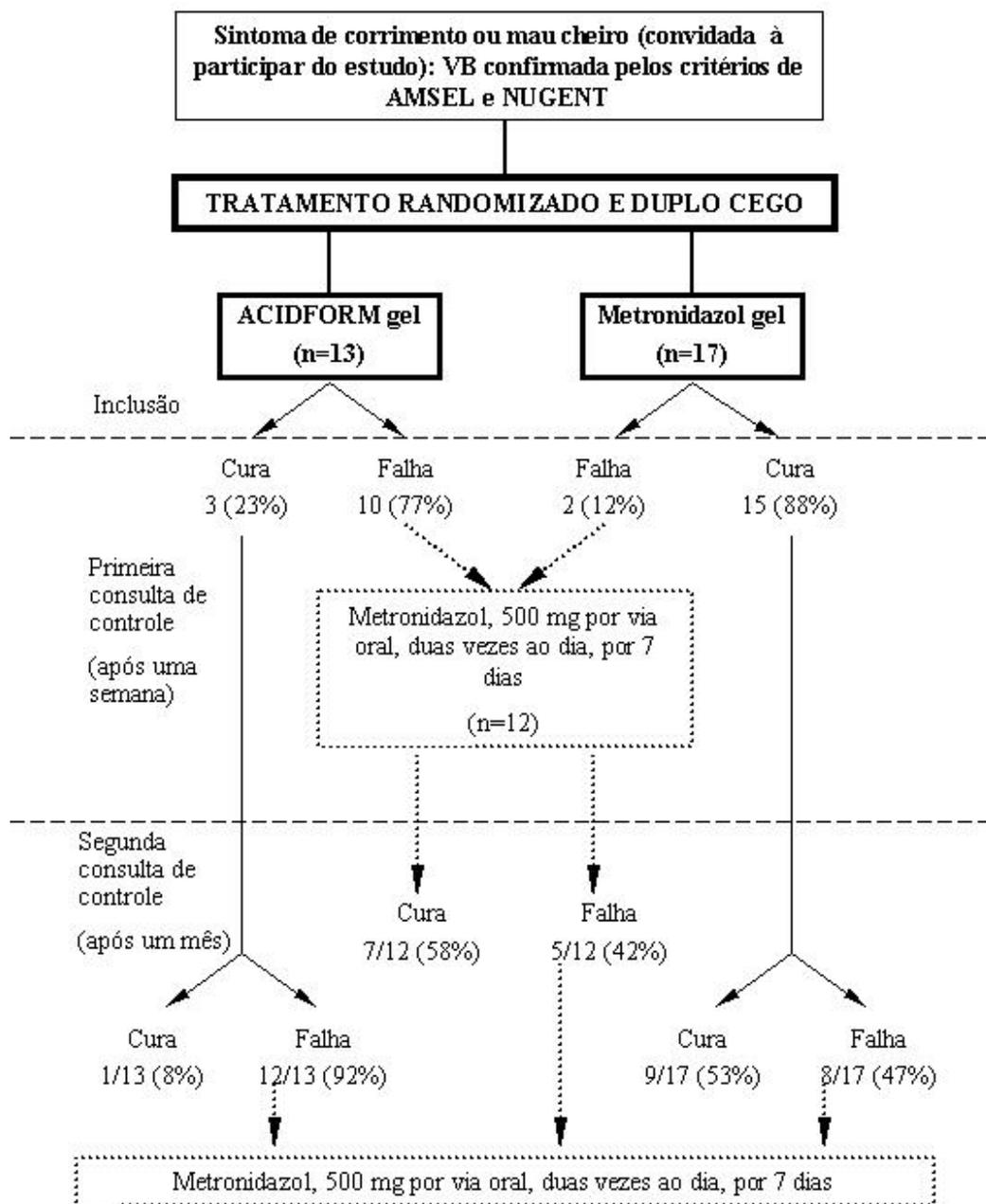


Figura 1. Fluxograma geral do ensaio clínico mostrando a eficácia do ACIDFORM gel e do metronidazol gel para o tratamento da VB (Pontilhado: fora dos objetivos do estudo)

A aceitabilidade geral a ambos os produtos foi muito alta (97%). Apenas uma mulher (do grupo ACIDFORM) não “gostou” do produto por causa do prurido que apresentou nos primeiros dias de uso (Tabela 4 e Quadro 5).

TABELA 4**Aceitabilidade relatada pela mulher com relação ao uso do produto**

Avaliação do produto	Tratamento		p*
	ACIDFORM n (%)	Metronidazol n (%)	
Aceitabilidade geral			
Pobre	1 (8)	0	0,433
Boa ou muito boa	12 (92)	17 (100)	

* Teste exato de Fisher

A porcentagem de mulheres que relatou sintomas de irritação vulvovaginal e/ou registrou na ficha-diário durante e logo após o tratamento (possivelmente correlacionados aos produtos) estão demonstrados na Tabela 5. Cinco mulheres relataram sintomas de irritação vulvovaginal durante o uso do produto designado: quatro do grupo com ACIDFORM e apenas uma do grupo com metronidazol. Apesar de ter ocorrido maior tendência para a presença de irritação vulvovaginal no grupo tratado com ACIDFORM, esta diferença não alcançou significância estatística ($p = 0,138$). Os sintomas mais comuns foram a queimação e o prurido, que ocorreram geralmente nos primeiros dois a três dias de uso dos produtos (Quadro 5).

TABELA 5**Irritação vulvovaginal percebida pela paciente durante o uso do produto**

Avaliação do produto	Tratamento		p*
	ACIDFORM n (%)	Metronidazol n (%)	
Mulheres com sintoma de irritação vulvovaginal durante o uso do produto**			
Sim	4 (31)	1 (6)	0,138
Não	9 (69)	16 (94)	

* Teste exato de Fisher

** Veja também o Quadro 5 para detalhes

Quadro 5. Distribuição das mulheres segundo o grupo de tratamento, índices de cura objetiva para VB, aceitabilidade geral, irritação vulvovaginal, cultura positiva para *Candida sp.* e Eventos Adversos, uma semana e um mês após o tratamento

Caso nº	Produto usado no tratamento	Cura objetiva da VE após uma semana de tratamento	Cura objetiva da VB após um mês de tratamento	Aceitabilidade geral	Irritação vulvovaginal durante o uso do produto	Sintomas de irritação vulvovaginal na primeira consulta de controle	Sinais de irritação vulvovaginal ao exame na primeira consulta de controle	Cultura positiva para <i>Cândida sp.</i> após uma semana	Cultura positiva para <i>Cândida sp.</i> após um mês	Eventos Adversos
1	Metronidazol	Cura	VB	muito boa	-	-	-	-	-	
2	ACIDFORM	VB	Cura	muito boa	-	Coceira	-	-	-	
3	ACIDFORM	VB	Cura	muito boa	-	-	-	-	-	
4	ACIDFORM	VB	VB	Boa	Queimação do primeiro ao terceiro dia de uso	-	-	-	Positiva	Irritação vulvovaginal
5	Metronidazol	Cura	Cura	Boa	-	-	-	-	-	
6	Metronidazol	Cura	Cura	muito boa	-	-	-	-	-	
7	ACIDFORM	VB	Cura	muito boa	-	-	-	-	Positiva	
8	ACIDFORM	Cura	Cura	muito boa	-	Coceira	-	-	-	
9	Metronidazol	Cura	VB	Boa	-	-	-	-	-	Tendinite
10	ACIDFORM	VB	VB	Boa	Queimação e coceira no terceiro dia de uso	-	Eritema	-	Positiva	Irritação vulvovaginal
11	Metronidazol	VB	VB	muito boa	-	Coceira / queimação	-	Positiva	Positiva	Cefaléia
12	Metronidazol	Cura	Cura	Boa	-	-	-	Positiva	Positiva	
13	Metronidazol	Cura	VB	muito boa	-	-	-	-	-	
14	Metronidazol	Cura	Cura	muito boa	-	-	-	-	-	
15	Metronidazol	Cura	Cura	Boa	-	-	-	-	-	
16	ACIDFORM	VB	Cura	pobre	Coceira intensa	Coceira / queimação	-	-	-	Irritação vulvovaginal
17	Metronidazol	Cura	Cura	muito boa	-	-	-	-	-	ITU
18	ACIDFORM	Cura	VB	Boa	-	-	-	-	-	
19	Metronidazol	Cura	VB	muito boa	-	Coceira	-	-	-	
20	Metronidazol	Cura	Cura	muito boa	-	-	-	-	-	
21	ACIDFORM	VB	VB	Boa	-	Coceira	-	-	Positiva	
22	Metronidazol	Cura	VB	muito boa	-	-	-	-	-	
23	Metronidazol	Cura	Cura	Boa	-	-	-	Positiva	Positiva	
24	Metronidazol	VB	Cura	Boa	-	-	-	-	Positiva	
25	ACIDFORM	Cura	VB	Boa	Irritação da vulva nos últimos dois dias de uso	-	-	-	-	Irritação vulvovaginal
26	Metronidazol	Cura	VB	Boa	Coceira nos últimos dois dias de uso	-	-	-	-	Irritação vulvovaginal
27	ACIDFORM	VB	Cura	Boa	-	-	-	-	Positiva	
28	Metronidazol	Cura	Cura	Boa	-	-	-	-	-	
29	ACIDFORM	VB	Cura	Boa	-	-	Eritema	Positiva	Positiva	
30	ACIDFORM	VB	VB	muito boa	-	-	-	-	-	

O Quadro 5 detalha os resultados obtidos de cada caso com relação à cura objetiva de VB, aceitabilidade, irritação vulvovaginal, presença de cultura positiva para *Candida sp.* e EA. A média do intervalo entre o final do tratamento e a primeira consulta de controle foi de 9,8 dias (DP = 4,8). A média do intervalo entre o final do tratamento e a segunda consulta de controle foi de 32,6 dias (DP = 9,1).

Dentre os relatos de irritação vulvovaginal registrados no momento da primeira consulta de controle (diferente da irritação provavelmente relacionada ao produto), oito mulheres apresentaram a irritação vulvovaginal uma semana após o uso do produto: cinco no grupo do ACIDFORM e três no grupo do metronidazol. Os sinais de irritação vulvovaginal foram encontrados em apenas duas mulheres do grupo do ACIDFORM durante exame ginecológico realizado nesta mesma consulta. Não foram encontrados sinais de irritação vulvovaginal em nenhuma mulher do grupo tratado com metronidazol (Tabela 6).

TABELA 6

Irritação vulvovaginal sintomática percebida pela participante e sinais vistos pelo examinador na primeira consulta de controle (uma semana após o tratamento)*

Irritação vulvovaginal	ACIDFORM		Metronidazol		TOTAL
	Cura (n=3)	VB (n=10)	Cura (n=15)	VB (n=2)	
<i>SINTOMAS</i>					
Sim	1	4	1	2	8
Não	2	6	14	0	22
<i>SINAIS</i>					
Sim	0	2	0	0	2
Não	3	8	15	2	28

* Inclusive eventos considerados pelos investigadores como não relacionados ao produto (Veja o Quadro 5 para detalhes).

A Tabela 7 mostra a presença de cultura positiva para a *Candida sp.*, com relação ao tipo de tratamento, na primeira consulta de controle (uma semana após o tratamento). Quatro mulheres apresentaram cultura positiva para *Candida sp.*, dentre elas apenas uma no grupo tratado com o ACIDFORM. Esta pequena diferença não alcançou significância estatística.

Após um mês apenas duas mulheres do grupo tratado com o metronidazol gel apresentaram cultura positiva para *Candida sp.* (dado não apresentado em tabela).

TABELA 7
Correlação entre cultura positiva para *Candida sp.* e tipo de tratamento na primeira consulta de controle (uma semana após o tratamento)

<i>Candida sp.</i> *	Tratamento		p**
	ACIDFORM	Metronidazol	
	n (%)	n (%)	
Positivo	1 (8)	3 (18)	0,613
Negativo	12 (92)	14 (82)	

* Segundo os resultados da cultura do conteúdo vaginal semeada em meio de Sabouraud

** Teste exato de Fisher

Não houve correlação significativa entre a irritação vulvovaginal e presença de *Candida sp.* baseada nas culturas do conteúdo vaginal. Apenas uma (13%) de oito mulheres com sintomas de irritação vulvovaginal tinha cultura positiva para *Candida sp.* na primeira consulta de controle. Os dados demonstrados após um

mês aparecem apenas por motivos éticos, pois fogem dos objetivos do estudo por incluírem as mulheres que apresentaram falha da cura na primeira consulta e receberam o metronidazol por via oral (Tabela 8).

TABELA 8

Correlação entre a cultura para *Candida sp.* e a presença de irritação vulvovaginal nas consultas de controle (uma semana e um mês após o tratamento)

<i>Candida sp.</i> *	Sintomas de irritação vulvovaginal	
	Após uma semana	
	Sim n (%)	Não n (%)
Positivo	1 (13)	3 (14)
Negativo	7 (87)	19 (86)

* Segundo os resultados da cultura do conteúdo vaginal semeada em meio de Sabouraud

Não ocorreu qualquer Evento Adverso (EA) sério e/ou inesperado (Tabela 9). Relatos de irritação vulvovaginal foram os EA mais comuns, ocorrendo mais no grupo ACIDFORM: quatro mulheres no grupo ACIDFORM e uma no grupo metronidazol. Entretanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p= 0,138$). Em todos estes casos, os sintomas estavam provavelmente relacionados ao produto estudado, que causou leve desconforto e foi bem tolerado. Apenas uma mulher (caso número 16 do grupo ACIDFORM) experimentou prurido intenso e por esta razão relatou pouca aceitabilidade ao produto. Além da irritação vulvovaginal, outros três casos de EA foram encontrados no grupo tratado pelo metronidazol: uma infecção do trato

urinário (ITU), uma cefaléia e um caso de tendinite no braço direito (Tabela 9 e Quadro 5 para detalhes).

TABELA 9
Eventos Adversos de acordo com o grupo de tratamento

Eventos Adversos	ACIDFORM (n=13)	Metronidazol (n=17)
Irritação vulvovaginal durante o uso do produto*	4 (31%)	1 (6%)
Cefaléia*	0	1 (6%)
Infecção do trato urinário	0	1 (6%)
Tendinite no braço direito	0	1 (6%)

*Provavelmente relacionados ao produto usado

5. Discussão

Os resultados demonstraram que o ACIDFORM gel possuiu segurança e aceitabilidade muito boas na dose única diária de 5g, intravaginal, por cinco noites consecutivas. Todavia, os índices de cura objetiva de VB com essa dosagem de ACIDFORM gel foram significativamente menores do que os índices de cura objetiva com o mesmo regime de metronidazol gel, tanto em uma semana como em um mês após o tratamento (23% versus 88%, e 8% versus 53%, respectivamente). Desta forma, o ACIDFORM gel não se mostrou como uma boa opção para o tratamento de VB no presente estudo.

As justificativas para este estudo fundamentaram-se basicamente na busca de novas alternativas para o tratamento de VB, visto que os tratamentos convencionais com metronidazol e clindamicina possuem índices elevados de recidiva; o incômodo e o risco causados à mulher por esta vulvovaginite e a constatação em um estudo prévio *in vitro*, de que o ACIDFORM é capaz de inibir o crescimento de colônias de *Gardnerella vaginalis* e outros anaeróbicos sem inibir o crescimento dos lactobacilos vaginais (GARG et al., 2001). A acidificação vaginal com diversos produtos tem

sido, já há algum tempo, uma das tentativas de tratamento alternativo para VB (ANDERSCH et al., 1986; FREDRICSSON et al., 1989; HOLST e BRANDBERG, 1990; HARWELL et al., 2003; HOLLEY et al., 2004).

A acidificação duradoura do meio vaginal parece ser uma alternativa bastante lógica para se controlar VB, pois isso tanto inibiria o crescimento das bactérias anaeróbias como favoreceria a recolonização do meio vaginal com os lactobacilos. Entretanto, os resultados obtidos por diversas pesquisas a este respeito têm se mostrado conflitantes, sendo que a maioria delas não demonstrou que a acidificação vaginal é eficaz no tratamento da VB. Cumpre-se ressaltar, no entanto, que a maioria desses estudos mais antigos não tinham um rigor metodológico adequado (ANDERSCH et al., 1986; FREDRICSSON et al., 1989; HOLST e BRANDBERG, 1990; HARWELL et al., 2003; HOLLEY et al., 2004). O modelo ideal para avaliação de cura é o ensaio clínico duplo-cego e randomizado, controlado, ou por placebo ou por metronidazol, e com um seguimento de cerca de um mês após o tratamento. A terapia vaginal promove altas concentrações locais e baixas concentrações sistêmicas, o que seria desejável para uma infecção como a VB. Por outro lado tem sido relatado que altas concentrações de metronidazol e clindamicina podem inibir o crescimento de lactobacilos *in vitro*, o que não seria desejável no tratamento de VB (AROUTCHEVA et al., 2001a; SIMÕES et al., 2001a).

Entre os estudos mais antigos utilizando um produto para acidificação que encontraram resultados favoráveis no tratamento da VB, encontra-se o de ANDERSCH et al. (1986). Eles utilizaram 5ml de um gel lactato, tamponado a um pH de 3,5 inserido na vagina por sete dias consecutivos e encontraram efeito

clínico igual ao do metronidazol oral, 500mg duas vezes ao dia por sete dias (ANDERSCH et al., 1986). Porém, este estudo utilizou duas vias diferentes de administração, a oral para o metronidazol e a vaginal para o gel, o que impossibilitou que fosse um estudo duplo-cego. Ainda, a reavaliação após o tratamento aconteceu apenas uma vez, imediatamente após o término do tratamento, o que pode ter influenciado sobremaneira nos bons resultados obtidos.

Outro estudo também avaliou este mesmo gel de lactato, intravaginal por sete dias, seguido de seu uso intermitente até que se completassem seis semanas para o tratamento de VB em dez gestantes. Elas foram reavaliadas após uma e após cinco semanas do final da utilização do produto, com cura em oito destas gestantes (HOLST e BRANDBERG, 1990). No entanto, além de uma amostra muito restrita, neste estudo não havia grupo controle e houve uma mudança da posologia do produto, na fase de uso intermitente. A mesma passou de dois dias de uso, seguido de sete dias de pausa (nos primeiros quatro casos), para dois dias de uso com cinco dias de pausa (nos outros seis casos) em decorrência das duas falhas terapêuticas encontradas nos primeiros quatro casos estudados. Além disso, não foram encontrados estudos de tolerância, aceitabilidade e de segurança para o gel de lactato na literatura médica.

Um estudo mais recente que avaliou secundariamente a cura da VB (pois era um estudo de segurança Fase I) numa amostra de 90 mulheres dentre as quais 30% apresentavam VB, utilizou outro agente acidificante vaginal, o BufferGel® (VAN DE WIJGERT et al., 2001). Este agente é um microbicida gel ácido-tamponado, que foi utilizado duas vezes ao dia por 14 dias, e houve uma redução na prevalência

de VB para 7%, imediatamente após o término da utilização do produto (VAN DE WIJGERT et al., 2001). As limitações para a avaliação de cura da VB nesse estudo também se encontram na metodologia utilizada, ou seja, também não houve grupo controle e a avaliação ocorreu em uma etapa muito precoce, logo após o tratamento. Talvez os resultados teriam sido muito distintos se as mulheres fossem reavaliadas após uma semana e/ou após um mês do final do tratamento. No presente estudo, o ACIDFORM gel foi utilizado por um período menor (cinco dias ao invés de 14) e por apenas uma vez ao dia ao invés de duas vezes ao dia. A utilização de um acidificante vaginal por um período maior talvez possa realmente produzir um efeito mais acentuado.

Um estudo piloto, aberto, não randomizado e sem grupo controle, avaliou este mesmo produto (BufferGel[®]) em um total de sete doses (uma durante a consulta de admissão para a pesquisa, e a partir da mesma noite por mais seis noites) no tratamento de dez mulheres com VB (HARWELL et al., 2003). Os autores concluíram que este produto parece ser moderadamente efetivo para o tratamento de VB. Os bons índices de cura apresentados nesse trabalho foram encontrados principalmente no primeiro controle de cura (7/10 mulheres), que aconteceu após dois a três dias do final do tratamento. Quando as mulheres foram reavaliadas após um mês, os índices de cura caíram significativamente (4/10 mulheres). Apesar do número bastante restrito de mulheres, esse estudo encontrou taxas de cura bem superiores às do ACIDFORM.

Já os resultados recentemente publicados por HOLLEY et al. (2004) foram bastante similares aos do presente estudo. Eles avaliaram a acidificação vaginal

para o tratamento da VB através de um gel de ácido acético (Aci-Jel[®]) em um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, e concluíram que esta formulação não foi efetiva para tratar VB (HOLLEY et al., 2004). Eles estudaram 29 mulheres em um ensaio clínico muito semelhante metodologicamente ao do presente estudo. Entretanto, a princípio eles haviam calculado um tamanho amostral de 90 sujeitos (45 mulheres em cada grupo). Este tamanho não foi alcançado porque na avaliação parcial dos dados encontraram uma falha de tratamento da VB em 70% dos casos e, assim, decidiram interromper o estudo. Se tivéssemos utilizado esta metodologia para a decisão do tamanho da amostra, talvez também tivéssemos que interromper a coleta como aconteceu com aqueles autores.

É possível que as mulheres que melhoraram após o uso do ACIDFORM tivessem sido curadas mesmo com o uso de um placebo, ou se não tivessem usado nada. Os índices de cura da VB com placebo (creme vaginal ou gel) variam de 17% a 27% em publicações anteriores (LIVENGOOD et al., 1990; HILLIER et al., 1993; LIVENGOOD et al., 1994). Em ensaio clínico descrito em 1993 por HILLIER e colaboradores, mulheres que usaram gel de placebo tiveram 17% de cura imediatamente após a terapia, quando avaliados os critérios clínicos de Amsel, e 14% de cura quando usados os critérios de Nugent. O ACIDFORM, a rigor, realmente não possui um agente microbicida ativo, mas apenas apresenta uma boa adesividade à mucosa vaginal e tampona o pH abaixo de quatro. Isso parece não ser suficiente para torná-lo uma nova alternativa para o tratamento de VB.

Os índices de cura objetiva de VB deste estudo foram ainda menores quando avaliados um mês após o tratamento. O tempo mais prolongado para se controlar a

cura talvez seja a principal variável na determinação da eficácia de qualquer regime de tratamento para VB. Em geral os controles de cura realizados um mês após o tratamento mostram quedas de resolatividade de 35% ou mais, o que muitas vezes é um viés importante naqueles estudos com controle de cura apenas alguns dias após o tratamento. Em alguns ensaios clínicos controlados por placebo, a taxa de cura da VB foi de 60% a 70% após um mês do tratamento com o metronidazol gel a 0,75% (HILLIER et al., 1993, LIVENGOOD et al. 1994; LIVENGOOD et al., 1999). Da mesma forma, os ensaios clínicos utilizando 500mg de metronidazol vaginal encontraram índices de cura semelhantes (BISTOLETTI et al. 1986; BRO, 1990). Com relação a estes ensaios clínicos, o presente estudo apresentou índice de cura um pouco menor para o grupo tratado com metronidazol. Talvez isso tenha sido conseqüência do pequeno número da amostra e da alta freqüência de usuárias de DIU na presente amostra.

A alta freqüência de mulheres utilizando o DIU na presente amostra é conseqüência do local onde foi realizado o estudo. No ambulatório de Planejamento Familiar da UNICAMP este é o método anticoncepcional mais optado pelas mulheres que o procuram, visto ser este um dos poucos Ambulatórios de referência para tal procedimento na região de Campinas. Aproximadamente 72% das mulheres atendidas neste ambulatório são usuárias de DIU (¹BAHAMONDES, 2004). No entanto, como a proporção de mulheres usando DIU foi igualmente distribuída nos dois grupos de tratamento, uma análise complementar neste sentido mostrou-se desnecessária.

¹BAHAMONDES, L.G., 2004: Comunicação pessoal realizada no dia 8 de novembro de 2004.

Pelo fato deste estudo ter sido um piloto, os testes estatísticos só tiveram poder para detectar grandes diferenças entre os grupos (como, por exemplo, para a cura objetiva) e, assim, os resultados deste estudo devem ser considerados apenas preliminares.

Em relação às taxas de cura subjetiva, praticamente todas as mulheres nos dois grupos referiram sentir-se curadas, parcial ou totalmente, dos sintomas iniciais de VB. Todavia, sabe-se que os sintomas e/ou as características do corrimento vaginal isoladamente não são suficientes para o diagnóstico correto de VB (SIMÕES et al., 1998a; GOMES, 2003). Apenas uma porcentagem muito pequena de mulheres consegue identificar com exatidão os sintomas associados com a VB (FERRIS et al., 1996; GOMES, 2003). Realmente, as mulheres com e sem VB reclamaram de corrimento vaginal praticamente sem distinção na primeira consulta de controle do presente estudo. Estes achados reforçam a falta de fidedignidade do diagnóstico da VB baseado apenas no sintoma de corrimento vaginal relatado pela mulher.

Da mesma forma, a ausência de queixa de mau odor pela mulher não é confiável como critério de cura da VB. As mulheres acabam supondo que o mau odor é causado pela falta de higiene ou então ficam envergonhadas em relatar este desagradável sintoma, e acabam omitindo isto do médico. Outra explicação seria pelo efeito *hawthorn*, onde a participante do estudo “ajuda o mesmo a ter sucesso”. Em outras palavras, a mulher pode pensar que deveria melhorar completamente dos sintomas após a utilização do produto e afirma isto para, de certa forma, agradecer aos pesquisadores (FLETCHER et al., 1996).

A aderência ao tratamento foi extremamente alta, sendo que todas as mulheres selecionadas e incluídas na pesquisa completaram o estudo, tendo usado o produto designado por cinco noites e comparecendo para as duas consultas de controle agendadas após o tratamento. Duas mulheres atrasaram na primeira consulta e uma mulher atrasou na segunda consulta, sem prejuízo, no entanto, para a análise dos resultados. Também não ocorreram exclusões após a admissão, pois nenhuma participante apresentou testes positivos para clamídia, gonococo e tricomonas após a inclusão. Este fato não é habitual de ocorrer em estudos de seguimento e acreditamos que isto tenha acontecido pelo número relativamente pequeno de mulheres que já eram assiduamente acompanhadas no Ambulatório de Planejamento Familiar. Além disso, todas foram amplamente orientadas quanto a importância em se completar as três consultas programadas do estudo, todas receberam ajuda de custo para transporte e alimentação nos dias das consultas e, talvez o mais importante, todas deixaram um número de telefone para contato, que foi bastante utilizado quando a participante não comparecia no dia agendado.

A aceitabilidade geral para os dois produtos foi muito boa. Apenas uma mulher usando o ACIDFORM gel relatou aceitação pobre ao produto, em decorrência de um prurido vulvovaginal intenso que surgiu nos primeiros dias de uso. No entanto, esta mulher não interrompeu o tratamento. AMARAL et al. (1999) em estudo realizado no mesmo serviço com o ACIDFORM, também encontraram uma ótima aceitabilidade do mesmo entre as usuárias, que relataram apenas queixas relacionadas com a saída do gel, principalmente no momento em que elas iam ao banheiro.

Com relação à presença da irritação vulvovaginal, podemos identificar situações distintas em que a mesma possa ter ocorrido: durante o uso do produto (relatado pela mulher na ficha-diário), no momento da primeira consulta de controle (relatado pela mulher e/ou observado pelo examinador). A irritação vulvovaginal durante o uso do produto foi referida na maioria das vezes como um prurido ao redor do terceiro dia de uso. Esta queixa ocorreu mais no grupo ACIDFORM do que no grupo metronidazol e, apesar de não ter alcançado significância estatística, consideramos cautelosa a afirmação de que o ACIDFORM não seja mais irritante que o metronidazol. Talvez com uma amostra maior esta diferença pudesse ter sido estatisticamente significativa. No estudo de tolerância com o ACIDFORM isoladamente, não houve casos de irritação vulvovaginal relatado por qualquer das seis usuárias do produto. Entretanto, quando associado ao nonoxinol-9, 1/3 das participantes relatou esta irritação (AMARAL, et al., 1999).

Já na primeira consulta de controle, era de se esperar ter ocorrido uma piora da situação, visto que oito mulheres referiram sintomas de irritação vulvovaginal, em ambos os grupos de tratamento. De modo interessante, a maioria destas mulheres demonstrava, na verdade, persistência de VB (6/8 mulheres). Embora os sintomas mais comuns nas mulheres com VB sejam o corrimento vaginal e o mau odor, a irritação vulvovaginal também pode ser referida por muitas mulheres com VB (ESCHENBACH et al., 1988). Por outro lado, a irritação vulvovaginal referida pela mulher só foi confirmada ao exame ginecológico em apenas duas dessas mulheres. Mais uma vez, reforça-se que a queixa de sintomas vaginais nem sempre

é compatível com os achados do exame clínico e, portanto, um diagnóstico final não deve basear-se na sintomatologia da mulher.

Além da possibilidade da queixa de irritação vulvovaginal após o tratamento ser decorrente do uso do produto e/ou da persistência da VB, não podemos ignorar ainda a hipótese da presença de uma infecção por *Candida sp.*. A vulvovaginite por cândida é uma conseqüência freqüentemente encontrada após o tratamento de VB, sendo que a mesma pode surgir em 10% a 30% das mulheres tratadas com antibióticos convencionais para VB (SCHMITT et al., 1992; FERRIS et al., 1995; VAN DE WIJGERT et al., 2001). No presente estudo, a *Candida sp.* foi encontrada em 18% das mulheres tratadas com metronidazol gel, uma semana após o tratamento. Já no grupo ACIDFORM, a *Candida sp.* foi isolada em apenas uma mulher (8%) na primeira consulta de controle. Esta freqüência é menor que os 25% relatados após o uso de BufferGel® (VAN DE WIJGERT et al., 2001). Podemos supor que isso tenha sido observado como conseqüência do tratamento da VB com o ACIDFORM ter sido ineficaz.

Alguns autores sugerem que a associação do tratamento da VB com o aparecimento de candidíase vaginal talvez tenha uma ligação causa-efeito, uma vez que os microorganismos da VB inibem o crescimento dos fungos. Especialmente os anaeróbicos presentes na VB produzem no seu metabolismo aminas que, por sua vez, reduzem a sobrevivência e a replicação dos fungos (RODRIGUES et al., 1999). Assim, a supressão dessas bactérias anaeróbicas da VB por qualquer tratamento efetivo pode interromper esta inibição contra os fungos e levar ao aparecimento de uma candidíase logo após o tratamento da VB.

A segurança também foi muito boa, em ambos os grupos estudados, sendo que não houve nenhuma interrupção no uso por EA. Os EA, relatados pelas pacientes na ficha-diário ou trazidos à tona na consulta de controle, ocorreram indistintamente entre os dois grupos de tratamento. A irritação vulvovaginal e a cefaléia podem realmente ter sido relacionadas ao uso do produto. Entretanto, a tendinite e a infecção urinária, provavelmente não estavam relacionadas diretamente com os produtos utilizados. A queixa de incômodo pelo vazamento do gel no momento que a mulher ia ao banheiro, relatada por AMARAL et al. (1999), não foi encontrada no presente estudo. Outros estudos demonstraram a boa segurança e tolerabilidade do BufferGel[®] (MAYER, et al., 2001; PATTON et al., 2003; BENTLEY, et al., 2004).

Os resultados deste estudo corroboram a constatação de que, ao contrário do que seria de se esperar, a acidificação da vagina, ora avaliada com o ACIDFORM, mostrou-se ineficaz para o tratamento da VB. Novos estudos nesse sentido parecem injustificados, restando talvez a possibilidade da acidificação vaginal com o ACIDFORM ser testada como, no máximo, uma medida adjuvante ou complementar no tratamento da VB com outros tratamentos comprovadamente eficazes.

6. Conclusões

1. Os índices de cura objetiva para VB entre as mulheres tratadas com ACIDFORM gel foram significativamente menores que os das mulheres tratadas com metronidazol gel, tanto após uma semana quanto após um mês.
2. Todas as mulheres referiram sentir-se parcial ou totalmente curadas da VB após uma semana de tratamento em ambos os grupos. Todavia, a referência dessa cura subjetiva não foi compatível com a cura objetivamente avaliada.
3. A aceitabilidade geral do ACIDFORM foi muito boa, assim como a do metronidazol.
4. A irritação vulvovaginal ocorreu mais freqüentemente no grupo de mulheres tratadas com o ACIDFORM. Todavia, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Não houve boa correlação do relato de irritação vulvovaginal pela mulher com o achado da mesma no exame clínico.
5. Não houve diferença entre os grupos quando comparada a positividade na cultura para *Candida sp.* após o tratamento da VB com ambos os produtos avaliados.
6. Os EA foram pouco freqüentes e sem maiores gravidades em ambos os grupos de tratamento.

7. Referências Bibliográficas

AMARAL, E.; FAUNDES, A.; ZANEVELD, L.; WALLER, D.; GARG, S. Study of the vaginal tolerance to ACIDFORM, an acid-buffering, bioadhesive gel.

Contraception, 60:361-6, 1999.

AMORIN, M. M. R.; SANTOS, L. C. Tratamento da vaginose bacteriana com gel vaginal de aroeira (*Schinus terebinthifolius Raddi*): ensaio clínico randomizado.

Rev Bras Ginec Obstet, 25:95-102, 2003.

AMSEL, R.; TOTTEN, P. A.; SPIEGEL, C. A.; CHEN, K. C. S.; ESCHENBACH, D.; HOLMES, K. K. Non-specific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiological associations. ***Am J Med***, 74:14-22, 1983.

ANDERSCH, B.; FORSSMAN, L.; LINCOLN, K.; TORSTENSSON, P. Treatment of bacterial vaginosis with an acid cream: a comparison between the effect of lactate-gel and metronidazole. ***Gynecol Obstet Invest***, 21:19-25, 1986.

AROUTCHEVA, A.; SIMÕES, J. A.; SHOTT, S.; FARO, S. The inhibitory effect of clindamycin on Lactobacillus in vitro. ***Infect Dis Obstet Gynecol***, 9:239-44, 2001a.

AROUTCHEVA, A.; GARITI, D.; SIMON, M.; SHOTT, S.; FARO, J.; SIMÕES, J. A., GURGUIS, A.; FARO, S. Defense factors of vaginal lactobacilli. ***Am J Obstet Gynecol***, 185:375-9, 2001b.

BENTLEY, M. E.; FULLEM, A. M.; TOLLEY, E. E.; KELLY, C. W.; JOGELKAR, N.; SRIRAK, N. et al. Acceptability of a microbicide among women and their partners in a 4-country phase I trial. **Am J Public Health**, 94:1159-64, 2004.

BISTOLETTI, P.; FREDRICSSON, B.; HAGSTRÖM, B.; NORD, C. E. Comparison of oral and vaginal metronidazole therapy for nonspecific bacterial vaginosis. **Gynecol Obstet Invest**, 21:144-9, 1986.

BORIS, J.; PAHLSON, C.; LARSSON, P. G. Six years observation after successful treatment of bacterial vaginosis. **Infect Dis Obstet Gynecol**, 5:297-302, 1997.

BORIS, S.; BARBÉS, C. Role played by lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens. **Microbes Infect**, 2:543-6, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. **Bioética** 4:15-25, 1996.

BRASIL. [Ministério da Saúde. Brasil. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis. 3ª Ed. 75-76](#), 1999.

BRENNER, W. E.; DINFELDER, J.R. Metronidazole – containing vaginal sponges for the treatment of bacterial vaginosis. **Adv Contracept**, 2:363, 1986.

BRO, F. Metronidazole pessaries compared with placebo in the treatment of bacterial vaginosis. **Scand J Prim Health Care**, 8:219-23, 1990.

CAMARGO, R.P.S.; SIMÕES, J.A.; CECATTI, J.G. Vaginose bacteriana: um fator a ser considerado durante a gravidez. **GO Atual**, 9:9-13, 2002.

CAMARGO, R.P.S.; SIMÕES, J.A.; CECATTI, J.G.; ALVES, V.M.N.; FARO, S. Impact of treatment of bacterial vaginosis on prematurity of Brazilian pregnant women: a retrospective cohort study. **São Paulo Med J**, (in press).

CARVALHO, M.H.B.; BITTAR, R.E.; MAGANHA, P.P.A.S.; PEREIRA, S.V.; ZUGAIB, M. Associação da vaginose bacteriana com o parto prematuro espontâneo. **Rev Bras Ginec Obstet**, 23:529-33, 2001.

DECLARAÇÃO DE HELSINKE III: Sobre os princípios éticos para pesquisas em seres humanos. (online) Edimburgo, Escócia, 2000 (citada em 7 de outubro de 2000). Avaliável na Internet: <http://www.ibemol.com.br/declarações/helsinque>

CDC. Centers For Disease Control and Prevention. 2002: Sexually transmitted diseases. Treatment Guidelines. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, 51(RR-6):42-4, 2002.

CURTIS, A. H. A motile curved anaerobic bacillus in uterine discharge. **J Infect Dis**, 12:165-9, 1913.

CURTIS, A. H. On the etiology and bacteriology of leucorrhoea. **Surg Gynecol Obstet**, 18:299-306, 1914.

DÖDERLEIN, A. Die Scheidensekretuntersuchungen. **Zentralb Gynakol**, 18:10-4, 1894.

EDELMAN, D.A.; NORTH, B. B. Treatment of bacterial vaginosis with intravaginal sponges containing metronidazole. **J Reprod Med**, 34:341-4, 1989.

ESCHENBACH, D.A.; HILLIER, S.; CRITCHLOW, C.; STEVENS, C.; DEROUEN, T.; HOLMES, K. K. Diagnosis and clinical manifestation of bacterial vaginosis. **Am J Obstet Gynecol**, 158:819-28, 1988.

ESCHENBACH, D.A. History and review of bacterial vaginosis. **Am J Obstet Gynecol**, 169:441-5, 1993.

FARO, S. Bacterial vaginosis: the quest continues. **Infect Dis Obstet Gynecol**, 8:75, 2000.

FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, W.H. Tratamento. In: FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, W.H. **Epidemiologia clínica: elementos essenciais**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1996. p.145-73.

FERRAZ DO LAGO, R.; SIMÕES, J.A.; BAHAMONDES L.; CAMARGO, R.P.; PERROTTI, M.; MONTEIRO, I. Follow-up of users of intrauterine device with and without bacterial vaginosis and other cervicovaginal infections **Contraception**; 68:105-9, 2003

FERRIS, D.G.; LITAKER, M.S.; WOODWARD, L.; MATHIS, D.; HENDRICH, J. Treatment of bacterial vaginosis: A comparison of oral metronidazole, metronidazole vaginal gel, and clindamycin vaginal cream. **J Fam Pract**; 41:443-9, 1995.

FERRIS, D. G.; DEKLE, C.; LITAKER, M. S. Women's use of over-the-counter antifungal medications for gynecologic symptoms. **J Family Pract**. 42:595-600, 1996.

FREDRICSSON, B.; ENGLUND, K.; WEINTRAUB, L.; OLUND, A.; NORD, C. E. Bacterial vaginosis is not a simple ecological disorder. **Gynecol Obstet Invest**, 28:156-60, 1989.

FRENCH, J. I.; MCGREGOR, J. A. Bacterial vaginosis. In: FARO, S.; SOPER, D.E. eds. **Infectious Diseases in Women**. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders Company, 221-39, 2001.

GARDNER, H.L.; DUKES, C.D. Haemophilus vaginalis vaginitis. A newly defined specific infection previously classified "non specific vaginitis". **Am J Obstet Gynecol**, 69:962-76, 1955.

GARG, S.; ANDERSON, R.A.; CHANY, C.J.; WALLER, D.P.; DIAO, X.H.; VERMANI, K.; ZANEVELD, L.J. Properties of a new acid-buffering bioadhesive vaginal formulation (ACIDFORM). **Contraception**, 64:67-75, 2001.

GOMES, F. A. M. **Valor do exame clínico especular e da anamnese para o diagnóstico do corrimento vaginal.** Campinas, 2003. [Tese – Doutorado – Universidade Estadual de Campinas].

GREAVES, W.L.; CHUNGAFUNG, J.; MORRIS, B.; MAILE, A.; TOWNSEND, J.L. Clindamycin versus metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis. **Obstet Gynecol**, 72:799-802, 1988.

HALLÉN, A.; JARSTRAND, C.; PÅHLSON, C. Treatment of bacterial vaginosis with Lactobacilli. **Sex Transm Dis**, 19:146-8, 1992.

HANSON, J.M.; MCGREGOR, J.A.; HILLIER, S.L.; ESCHENBACH, D. A.; KREUTNER, A. K.; GALASH, R. P. et al. Metronidazole for bacterial vaginosis. A comparison of vaginal gel vs. oral therapy. **J Reprod Med**, 45:889-96, 2000.

HARWELL, J.I.; MOENCH, T.; MAYER, K.H.; CHAPMAN, S.; RODRIGUES, I.; CU-UVIN, S. A pilot study of treatment of bacterial vaginosis with a buffering vaginal microbicide. **J Women's Health (Larchmt)**, 12:255-9, 2003.

HILLIER, S.L.; KROHN, M.A.; WATTS, D.H.; WOLNER-HANSEN, P.; ESCHENBACH, D. Microbiologic efficacy of intravaginal clindamycin for treatment of bacterial vaginosis. **Obstet Gynecol**, 76:407-13, 1990.

HILLIER, S.L.; KROHN, M.; NUGENT, R.P.; GIBBS, R.S. Characteristics of three vaginal flora patterns assessed by Gram stain among pregnant women. **Am J Obstet Gynecol**, 166:938-44, 1992.

HILLIER, S. L.; LIPINSKI, C.; BRISELDEN, A. M.; ESCHENBACH, D. A. Efficacy of intravaginal 0.75% metronidazole gel for the treatment of bacterial vaginosis. **Obstet Gynecol**, 81:963-7, 1993.

HILLIER, S.; HOLMES, K. K. Bacterial vaginosis. In: HOLMES, K. K.; MARDH, P. A.; SPARLING, P. F.; LEMON, S. M.; STAMM, W. E.; PIOT, P. et al. (eds.)

Sexually transmitted diseases. 3^aed. New York: McGraw-Hill, 1999. p.563-86.

HOLLEY, R.L.; RICHTER, H.E.; VARNER, E.; PAIR, L.; SCHWEBKE, J.R. A randomized, double-blind clinical trial of vaginal acidification versus placebo for the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. **Sex Transm Dis**, 31:236-8, 2004.

HOLST, E.; BRANDBERG, A. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy with a lactate gel. **Scand J Infect Dis**, 625-6, 1990.

LIVENGOOD, C.H.; THOMASON, J.L.; HILL, G. B. Bacterial vaginosis: Treatment with topical intravaginal clindamycin phosphate. **Obstet Gynecol**, 76:118-23, 1990.

LIVENGOOD, C.H.III; MCGREGOR, J.A.; SOPER, D.E.; NEWTON, E.; THOMASON, J.L. Bacterial vaginosis: efficacy and safety on intravaginal metronidazole treatment. **Am J Obstet Gynecol**, 170:759-64, 1994.

LIVENGOOD, C. H.; SOPER, D. E.; SHEEHAN, K. L.; FENNER, D. E.; MARTENS, M. G.; NELSON, A. L. et al. Comparison of once-daily and twice-daily dosing of 0.75% metronidazole gel in the treatment of bacterial vaginosis. **Sex Transm Dis**, 26:137-42, 1999.

MARTIN, H.L.; RICHARDSON, B.A.; NYANGE, P.M.; LAVREYS, L.; HILLIER, S.L.; CHOCHAN, B. Vaginal lactobacilli, microbial flora, and risk of human immunodeficiency virus type 1 and sexually transmitted disease acquisition. **J Infect Dis**, 180:1863-8, 1999.

MAYER, K. H.; PEIPERT, J.; FLEMING, T.; FULLEM, A.; MOENCH, T.; CU-UVIN, S. et al. Safety and tolerability of BufferGel, a novel vaginal microbicide, in women in the United States. **Clin Infect Dis**, 32:476-82, 2001.

McDONALD, H. M.; O'LOUGHLIN, J. A.; VIGNESWARAN, R.; JOLLEY, P. T.; HARVEY, J. A.; BOF, A. et al. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomized, placebo-controlled trial. **Br J Obstet Gynaecol**, 104:1391-7, 1997.

McGREGOR, J. A.; FRENCH, J. I.; PARKER, R.; DRAPER, D.; PATTERSON, E.; JONES, W. et al. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infection: results of a prospective controlled evaluation. **Am J Obstet Gynecol**, 173:157-67, 1995.

MIKAMO, H.; KAWAZOE, K.; IZUMI, K.; UENO, K.; TAMAYA, T. Comparative study on vaginal or oral treatment of bacterial vaginosis. **Chemotherapy**, 43:60-8, 1997.

MORAES FILHO, C.A.V.; GOLDENBERG, S. Vaginose bacteriana e resultados perinatais. **Femina**, 29:509-12, 2001.

NERI, A.; SABAH, G.; SAMRA, Z. Bacterial vaginosis in pregnancy treated with yoghurt. **Acta Obstet Gynecol Scand**, 72:17-9, 1993.

NUGENT, R.P.; KROHN, M.A.; HILLIER, S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. **J Clin Microbiol**, 29:297-301, 1991.

PAAVONEN, J.; MANGIONI, C.; MARTIN, M. A.; WAJSZCZUK, C. P. Vaginal clindamycin and oral metronidazole for bacterial vaginosis. **Obstet Gynecol**, 96:256-60, 2000.

PATTON, D. L.; COSGROVE SWEENEY, Y. T.; ANTONIO, M. A.; RABE, L. K.; HILLIER, S. L. Lactobacillus crispatus capsules: single-use safe study in the *Macaca nemestrina* model. **Sex Transm Dis**, 30:568-70, 2003.

POCOCK SJ. **Clinical trials - a practical approach**. Chichester: John Wiley and Sons, 1987.

RODRIGUES, A.G.; MARDH, P.A.; PINA-VAZ, C.; MARTINEZ-DE-OLIVEIRA J.; DA FONSECA, A.F. Is the lack of concurrence of bacterial vaginosis and vaginal candidiasis explained by the presence of bacterial amines? **Am J Obstet Gynecol**, 181:367-70, 1999.

SCHMID, G.; MARKOWITZ, L.; JOESOEUF, R.; KOUMANS, E. Bacterial vaginosis and HIV infection. **Sex Transm Infect**, 76:3-4, 2000.

SCHMITT, C.; LABEL, J.D.; MERIWETHER, C. Bacterial vaginosis: Treatment with clindamycin cream versus oral metronidazole. **Obstet Gynecol**, 79:1020-34, 1992.

SCHWEBKE, J.R. Metronidazole: utilization in the obstetric and gynecologic patient. **Sex Transm Dis**, 22:370-6, 1995.

SHALEV, E.; BATTINO, S.; WEINER, E.; COLODNER, R.; KENESS, Y. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* compared with pasteurized yogurt as prophylaxis for recurrent candidal vaginitis and bacterial vaginosis. **Arch Fam Med**, 5:593-6, 1996.

SIMÕES, J. A.; GIRALDO, P. C.; FAÚNDES, A. Prevalence of cervicovaginal infections during gestation and accuracy of clinical diagnosis. **Infect Dis Obstet Gynecol**, 6:129-33, 1998a.

SIMÕES, J.A.; GIRALDO, P.C.; FAUNDES, A.; CECATTI, J.A.; CAMARGO, R.P.S. Complicações perinatais em gestantes com e sem vaginose bacteriana. **Rev Bras Ginec Obstet**, 20:437-41, 1998b.

SIMÕES, J.A.; AROUTCHEVA, A.; SHOTT.; S.; FARO, S. Effect of Metronidazole on the growth of vaginal lactobacilli in vitro. **Infect Dis Obstet Gynecol**, 9:41-6, 2001a.

SIMÕES, J.A., AROUTCHEVA, A., HEIMLER, I.; SHOTT, S.; FARO, S. Bacteriocin susceptibility of *Gardnerella vaginalis* and its relationship to biotype, genotype, and metronidazole susceptibility. **Am J Obstet Gynecol**, 185:1186-90, 2001b.

SIMÕES, J. A.; CITRON, D. M.; AROUTCHEVA, A.; ANDERSON, R. A.; CHANY, C. J.; WALLER, D. P. et al. Two novel vaginal microbicides (polystyrene sulfonate and cellulose sulfate) inhibit *Gardnerella vaginalis* and anaerobes commonly associated with bacterial vaginosis. **Antimicrob Agents Chemother**, 46:2692-5, 2002.

SOBEL, J.D.; SCHMITT, C.; MERIWETHER, C. Long-term follow-up of patients with bacterial vaginosis treated with oral metronidazole and topical clindamycin. **J Infect Dis**, 167:783-4, 1993.

SPIEGEL, C.A.; AMSEL, R.; ESCHENBACH, D.; SCHOENKNECHT, F.; HOLMES, K.K. Anaerobic bacteria in nonspecific vaginitis. **New Engl J Med**, 303:601-7, 1980.

SPIEGEL, C. A. *Gardnerella vaginalis* and *Mobiluncus* Species. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. eds. **Principles and practice of Infectious diseases**. 5th ed., Philadelphia: PA: Churchill Livingstone; 2000. p.2383-6.

TAO L.; PAVLOVA S.; ALPAO S.; KILIÇ A. Initial evidence for phage infection and transmission in vaginal lactobacilli. **Int J Gynecol Obstet**, 67:49,1999.

THOMASON, J.L.; GELBART, S.M.; SCAGLIONE, N.J. Bacterial vaginosis: Current review with indications for asymptomatic therapy. **Am J Obstet Gynecol**, 165:1210-7, 1991.

VAN DE WIJGERT, J.; FULLEM, A.; KELLY, C.; MEHENDEALE, S.; RUGPAO, S.; KUNWENDA, N. et al. Phase I trial of the topical microbicide BufferGel: safety results from four international sites. **JAIDS**, 26:1-27, 2001.

VAN KESSEL, K.; ASSEFI, N.; MARAZZO, J.; ECKERT, L. Common complementary and alternative therapies for yeast vaginitis and bacterial vaginosis: a systematic review. **Obstet Gynecol Surv**, 58:351-8, 2003.

8. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPCG-001/98
(alterada 2002).

9. Anexos

9.1. Anexo 1 - Formulário de consentimento livre e esclarecido

Nome da paciente: _____ Idade: _____ RG: _____

Endereço: _____ HC: _____

Título da pesquisa: *Comparação entre ACIDFORM gel e metronidazol gel para o tratamento da vaginose bacteriana: ensaio clínico piloto Fase II*

Pesquisadores: Dr. José A. Simões, Dra. Raquel Lago e Dr. Rodrigo Camargo

Local onde será realizada a pesquisa: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Fone: (19) 3788-9306

Descrição do estudo

Eu fui convidada a participar de um estudo com o objetivo de testar um novo gel vaginal (ACIDFORM) para o tratamento de uma infecção na vagina chamada de vaginose bacteriana (VB) em comparação com outro gel vaginal já comercializado contendo metronidazol. O ACIDFORM gel já foi testado aqui na UNICAMP e não houve nenhum caso de vulvovaginal. Entretanto ainda ninguém sabe se esse novo produto é seguro na gravidez e nem contra as infecções da vagina. Este estudo incluirá 30 mulheres com infecção vaginal igual a minha que serão tratadas ou com o ACIDFORM ou com o metronidazol (15 em cada grupo). A escolha de quais pacientes receberão um tratamento ou outro será feita ao acaso. Nem eu nem os médicos que estão me tratando vai saber qual foi o tratamento utilizado para mim antes do final do estudo, a não ser que isso seja necessário para a proteção da minha saúde. A duração do estudo será de aproximadamente seis semanas. Eu terei que vir a três consultas ginecológicas durante o estudo.

Procedimentos do estudo

Consulta de hoje: Eu fui convidada a participar do estudo porque tenho entre 18-45 anos de idade e porque estou apresentando essa infecção na vagina que precisa ser tratada. Se eu aceitar em participar depois de ler e assinar este termo de consentimento, os pesquisadores realizarão um exame ginecológico e coletarão amostras vaginais para avaliar a presença de outras infecções e para avaliar a efetividade do tratamento que eu vou utilizar. Depois deste exame, eu vou receber um dos dois produtos (sem saber qual) e as explicações de como devo usar. Eu aplicarei sozinha o produto, uma vez por dia, por 5 noites. Durante estes dias não poderei ter relações sexuais e nem usar nenhum outro produto vaginal. Eu deverei usar o produto do estudo mesmo se a minha menstruação vier. E ainda, não deverei usar tampões vaginais durante todo o estudo. Eu receberei também uma ficha para anotar as aplicações, qualquer reação colateral que eu sinta, e qualquer outro comentário que eu queira fazer durante a duração do estudo. Depois desta primeira consulta deverei retornar mais duas vezes.

Primeiro retorno: será após uma semana depois do tratamento para ver se eu fui curada da infecção vaginal. Eu terei que trazer os 5 aplicadores usados e a ficha preenchida. Nesse retorno será feito um exame ginecológico e coletado novos exames de controle. Também vou ser informada sobre os resultados dos exames colhidos na primeira consulta.

Segundo retorno: será após um mês depois do tratamento e será a última consulta do estudo. Será feito um novo exame ginecológico e coleta dos exames vaginais para ver se eu continuo curada da infecção. Eu vou saber dos resultados da consulta anterior e a pesquisa estará encerrada para mim. Se qualquer resultado dos exames colhidos nesta última consulta vier alterado, os pesquisadores me chamarão para uma consulta extra.

Exclusão

Não posso ser aceita neste estudo se tiver diabetes, se eu for HIV positivo, se usar corticóides, quimioterápicos, ou drogas contra rejeição de transplante de órgãos. Também não posso ser aceita se estiver grávida ou amamentando, se apresentar uma doença sexualmente transmissível no primeiro exame ou ter apresentado qualquer reação usando produtos contendo metronidazol no passado.

Riscos

Pode ser que eu apresente irritação na vagina com coceira ou queimação como reação a esses produtos. Se eu apresentar essa irritação terei um risco maior de pegar doença através da relação sexual se eu mantiver relações sexuais com um parceiro infectado antes de eu ser tratada dessa vulvovaginal. Além do risco de irritação, pode haver outros riscos ainda não conhecidos com o uso desses produtos. Eu vou anotar todos os problemas na ficha e poderei consultar qualquer um dos pesquisadores se surgir qualquer dúvida (Dr. José A. Simões, Dra. Raquel Lago ou Dr. Rodrigo Camargo). Se eu engravidar durante o estudo poderão haver riscos para o feto porque os efeitos do ACIDFORM para o feto ainda não foram estudados. Por isso, deverei utilizar um método anticoncepcional seguro durante o estudo.

Benefícios

Eu entendo que não pode existir garantia quanto a um benefício para mim em estar participando deste estudo. Poderei sim estar contribuindo indiretamente para que outras mulheres se beneficiem com o tratamento caso ele se mostre seguro e efetivo como uma nova alternativa para o tratamento dessa infecção vaginal.

Ressarcimento de Custos

O custo que poderei ter com transporte, comida e eventual perda de salário como consequência das consultas extras para cooperar com o estudo serão recompensadas. Eu receberei , para cobrir estas despesas, uma quantia de 25 reais por consulta que eu vier. Se os pesquisadores tiverem que me afastar do estudo antes de eu ter concluído as consultas, eu receberei o total correspondente a 3 consultas. O financiamento deste estudo será pago pelo Programa de Desenvolvimento e Pesquisa com Contraceptivos (CONRAD), através de um acordo com a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Novas informações

Qualquer nova informação, obtida durante a pesquisa, que possa me afetar, me será comunicada. Além disso eu serei esclarecida de todas as minhas dúvidas acerca da pesquisa a qualquer momento por um dos pesquisadores responsáveis.

Confidencialidade

Todas as informações pessoais fornecidas durante a pesquisa serão estritamente confidenciais e a minha privacidade será protegida, pois minha identificação não será exposta nas conclusões do estudo ou nas publicações.

Privilégio do afastamento

Foi-me garantido que eu poderei me recusar a participar ou me afastar do estudo a qualquer tempo, sem prejuízo do meu atendimento na clínica de ginecologia da UNICAMP. Entendo ainda que poderá ser necessário que o Dr. Simões, Dr. Lago ou Dr. Camargo me retirem do estudo. Se eu me afastar ou for retirada, concordarei em me submeter às avaliações que se fizerem necessárias para o meu bem estar.

Compensação por doença ou lesão

Eu compreendo que se eu sofrer uma lesão física ou doença como consequência da minha participação no estudo, o tratamento médico imediato será fornecido sem nenhum custo. Eu compreendo que não perderei meus direitos legais mesmo assinando este formulário de consentimento livre e esclarecido.

Consentimento livre

Eu confirmo que li todo o formulário de consentimento ou que foi lido para mim e que o compreendi. Se alguma dúvida surgir quanto ao estudo ou quanto aos meus direitos como voluntária no estudo poderei entrar em contato com Dr. José A. Simões ou Dr. Rodrigo Camargo, cujos telefones são (019) 3788-9306 e (011) 4521-1073. Uma cópia deste formulário de consentimento será entregue à mim devidamente assinado. Se eu ainda tiver alguma dúvida quanto aos meus direitos como voluntária na pesquisa poderei também entrar em contato com a Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, cujo telefone é (019) 3788-8936. Minha assinatura abaixo significa que eu aceito livremente participar desta pesquisa.

DATA

Assinatura da voluntária

DATA

Assinatura do pesquisador responsável

9.2. Anexo 2 – Formulário de Rastreamento (checklist de critérios de inclusão e exclusão)

Iniciais: _____

Caso nº: _____

	SIM	NÃO
A mulher teve um diagnóstico de VB pelos critérios de Amsel e Nugent? Seu prontuário clínico deve ser checado.	[]	[]
O exame a fresco e corado pelo Gram foram negativos para fungos e <i>Trichomonas vaginalis</i> ? Seu prontuário clínico deve ser checado. <i>Caso SIM, pergunte as questões a seguir</i>	[]	[]
Você está com corrimento vaginal e/ou mau odor?	[]	[]
Você tem entre 18 e 45 anos?	[]	[]
Você tem uma boa saúde?	[]	[]
Você está usando um método contraceptivo efetivo (oral, injetável, DIU, ligadura tubárea, ou abstinência sexual)?	[]	[]
Você quer participar deste estudo?	[]	[]
Entrevistador: se alguma resposta foi NÃO a voluntária não poderá ser incluída no estudo. Se todas as respostas acima foram SIM, complete o questionário abaixo.		

	SIM	NÃO
<i>Você está grávida?</i>	[]	[]
Você está amamentando?	[]	[]
Você estava grávida há dois meses atrás?	[]	[]
Você é alérgica metronidazol?	[]	[]
Você usou antibióticos nos últimos 14 dias?	[]	[]
Você está usando ou usará qualquer antibiótico nas próximas 6 semanas?	[]	[]
Você apresentou alguma DST nos últimos 6 meses?	[]	[]
Você está com infecção urinária?	[]	[]
Você tem diabetes, infecção por HIV, ou outras doenças crônicas?	[]	[]
Você está usando corticóides, agentes quimioterápicos, ou imunossupressores?	[]	[]
Você é usuária crônica de álcool ou de drogas?	[]	[]
Você apresentou alguma alteração no exame de prevenção do câncer do colo uterino (Papanicolaou) nos últimos 12 meses?	[]	[]
<i>Você apresentou recentemente alguma alteração na colposcopia? Seu prontuário clínico deve ser checado.</i>	[]	[]
Entrevistador: se alguma resposta foi SIM a voluntária não poderá ser incluída no estudo. Se todas as respostas acima foram NÃO, a voluntária foi aceita..		

CONCLUSÃO: Aceita [] Excluída [] Adiada []

Pessoa que aplicou o "checklist": _____ Data: ___ / ___ / ___

Anexo 3 (continuação)

Sintomas Vaginais Atuais:

	ausente (0)	pouco (1)	moderado (2)	intenso (3)	muito intenso (4)
Volume do corrimento					
Mau odor					
Coceira					
Irritação					
Ardência/queimação					
Outros: _____					

Exame ginecológico:

	ausente (0)	pouco (1)	moderado (2)	intenso (3)	muito intenso (4)
Volume do corrimento					
Mau odor					
Eritema vaginal					
Outros (qual):					

pH vaginal: _____ Teste de Whiff (KOH): positivo negativo

Exame a fresco (bacterioscopia):

	Positivo	Negativo
Clue cells \geq 20%		
<i>Trichomonas vaginalis</i>		
Fungos		
Outros:		

Gram (bacterioscopia):

Pontuação (Nugent): _____

Conclusão Diagnóstica: Vaginose bacteriana (Amsel): Sim Não

Vaginose bacteriana (Nugent): Sim Não

Coletado: Urina 1
 Papanicolau (Citologia oncológica)
 Amostras Vaginal e Cervical para Culturas Específicas
 Outros: _____

Tratamento vaginal fornecido após randomização: A B

Próxima consulta: ___/___/___ Assinatura do Investigador: _____

Anexo 3 (continuação)**Primeira consulta de controle**Iniciais: _____
____/____/____

Caso n°: _____

Data:

Data da última menstruação: ____/____/____

Teste de Gravidez: [] positivo [] negativo

Avaliação do Produto Utilizado:

Retornaram os 5 aplicadores [] Sim [] Não

Ficha-diário retornou: [] Sim [] Não

Data da 1ª aplicação: ____/____/____ Data da última aplicação: ____/____/____

Você sentiu qualquer sinal ou sintoma de irritação vulvovaginal: [] Sim _____
[] Não

De que forma aceitou o uso do produto: [] pobre [] moderada [] boa [] muito boa

Sintomas Vaginais Atuais:

	ausente (0)	pouco (1)	moderado (2)	intenso (3)	muito intenso (4)
Volume do corrimento					
Mau odor					
Coceira					
Irritação					
Ardência/queimação					
Outros: _____					

Anexo 3 (continuação)

Exame ginecológico:

	ausente (0)	pouco (1)	moderado (2)	intenso (3)	muito intenso (4)
Volume do corrimento					
Mau odor					
Eritema vaginal					
Outros (qual):					

pH vaginal: _____

Teste de Whiff (KOH): positivo negativo

Exame a fresco (bacterioscopia):

	Positivo	Negativo
Clue cells $\geq 20\%$		
<i>Trichomonas vaginalis</i>		
Fungos		
Outros:		

Gram (bacterioscopia):

Pontuação (Nugent): _____

Conclusão Diagnóstica: Vaginose bacteriana (Amsel): Sim Não

Vaginose bacteriana (Nugent): Sim Não

Coletado: Urina 1
 Papanicolaou (Citologia oncológica)
 Amostras Vaginal e Cervical para Culturas Específicas
 Outros: _____

Próxima consulta: ___/___/___ Assinatura do Investigador: _____

Anexo 3 (continuação)
Segunda consulta de controle

Iniciais: _____
____/____/____

Caso nº: _____

Data:

Data da última menstruação: ____/____/____

Sintomas Vaginais Atuais:

	ausente (0)	Pouco (1)	moderado (2)	intenso (3)	muito intenso (4)
Volume do corrimento					
Mal odor					
Coceira					
Irritação					
Ardência/queimação					
Outros: _____					

Resultados de testes e culturas prévias:

	Data	Positivo/Quantidade	Negativo
Citologia oncológica			
Urina I			
<i>Chlamydia trachomatis</i>			
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>			
<i>Trichomonas vaginalis</i>			
<i>Candida sp.</i>			
<i>Gardnerella vaginalis</i>			
<i>Lactobacillus sp.</i>			
Outros:			

Anexo 3 (continuação)

Exame ginecológico:

	ausente (0)	Pouco (1)	moderado (2)	intenso (3)	muito intenso (4)
Volume do corrimento					
Mau odor					
Eritema vaginal					
Outros (qual):					

pH vaginal: _____

Teste de Whiff (KOH): positivo negativo

Exame a fresco (bacterioscopia):

	Positivo	Negativo
Clue cells $\geq 20\%$		
<i>Trichomonas vaginalis</i>		
Fungos		
Outros:		

Gram (bacterioscopia):

Pontuação (Nugent): _____

Conclusão Diagnóstica: Vaginose bacteriana (Amsel): Sim Não

Vaginose bacteriana (Nugent): Sim Não

Coletado: Amostras Vaginal e Cervical para Culturas Específicas
 Outros: _____

Próxima consulta: ___/___/___ Assinatura do Investigador: _____

Anexo 3 (continuação)
Formulário de descontinuação

Iniciais: _____

Caso nº: _____

Data ___ / ___ / ___

Razões para descontinuação:

Fim do protocolo

Dificuldade para seguir a agenda do protocolo

Outras razões pessoais. Descreva: _____

Razões médicas de segurança relacionadas ao produto. Descreva: _____

Razões médicas de segurança não relacionadas ao produto. Descreva: _____

Perda do seguimento.

Outras. Descreva: _____

Responsável pelo formulário de descontinuação: _____

Anexo 3 (continuação)
Formulário dos procedimentos do estudo

	Visita 1 Rastreamento/ inclusão	Visita 2 Primeira consulta após o tratamento	Visita 3 Segunda consulta após o tratamento
História clínica	X		
Exame físico	X		
Exame ginecológico	X	X	X
pH vaginal	X	X	X
Teste de Whiff	X	X	X
Exame a fresco (solução salina e KOH)	X	X	X
Coloração de Gram (Nugent)	X	X	X
Explicação sobre o estudo	X		
Check list (critérios de inclusão)	X		
Consentimento livre e esclarecido	X		
Teste de gravidez (urina)	X		
Urina 1	X		
Citologia oncológica (se necessário)	X		
Coleta de amostras vaginal e cervical culturas	X	X	X
Fornecimento do tratamento e das orientações	X		
Ficha-diário (fornecimento ou revisão)	X	X	X
Busca de sinais e sintomas de VB	X	X	X
Busca de sinais e sintomas de irritação vulvovaginal		X	X
Agendamentos futuros	X	X	

Anexo 3 (continuação)
Formulário de Eventos Adversos (EA)
(Complete um formulário separado para cada EA)

1. Iniciais: _____
2. Caso nº: _____
3. Data da primeira consulta: ___ / ___ / ___
4. EA (diagnóstico, se conhecido, e local, se apropriado): _____

5. Data do acontecimento: ___ / ___ / ___
6. Relação com o produto do estudo []
0=não relacionada
1=possivelmente relacionada
2=provavelmente relacionada
3=definitivamente relacionada
7. O EA foi sério?*: []
0=não
1=sim
8. Grau de severidade desta EA**: []
1=grau 1, média
2=grau 2, moderada
3=grau 3, severa
4=grau 4, risco sério de vida
9. Ação tomada em relação ao produto do estudo []
0=nenhuma
1=interrompeu o uso
2=descontinuou o uso
10. Este EA foi tratado []
0=não
1=sim (**complete o Anexo 9**)
11. Resultado do EA: []
1=melhora sem seqüela
2=melhora com seqüela (especifique a seqüela: _____

3=EA ainda presente na descontinuação/saída (pule para o item 13)
4=participante faleceu como resultado deste EA
5=desconhecido, o participante perdeu o seguimento (pule para o item 13)
12. Duração das reações adversas: ___ horas e ___ minutos
13. Data da melhora: ___ / ___ / ___
Ou código '1' neste item se o tratamento ainda está em curso quando o participante saiu do estudo []
14. (**Para uso do CONRAD apenas**)
A EA foi esperada? []
0=não
1=sim
2=não aplicável

*Razões classificadas como sérias:
- EA fatal ou com tratamento vital
- EA deixou o participante permanentemente incapacitado
- Participante necessitou hospitalização
- EA foi a ocorrência de câncer de qualquer origem
- EA foi devido a "overdose"

**Grau de severidade durante o curso da EA:
Grau 1 = causou leve desconforto sem interferência nas atividades usuais e geralmente bem tolerado
Grau 2 = causou suficiente desconforto interferindo em atividades usuais
Grau 3 = causou incapacitação para trabalhar ou para realizar atividades usuais
Grau 4 = causou risco imediato de morte quando ocorreu

Responsável pelo preenchimento do formulário: _____ **Data:** ___ / ___ / ___

Anexo 3 (continuação)
Formulário de terapia concomitante

1. Iniciais: _____

2. Caso nº: _____

3. Data da consulta: ___/___/___

7. Razões para a terapia: []

1=EA(s) (**complete – Anexo 8**)

2=condição preexistente

(especifique): _____

3=terapia preventiva (especifique):

4. Descreva as medicações/terapias que foram administradas: _____

Se a terapia NÃO FOI medicação, pule para o item 6.

8. Data que a terapia começou: ___/___/___

Ou código '1' neste item se o tratamento já estava em curso quando o participante entrou no estudo []

5. Se a terapia foi uma medicação, qual a via de administração? []

01=intravenosa

02=intramuscular

03=oral

04=retal

05=vaginal

06=nasal

07=inalatória

08=ocular

09=transdérmica

10=tópica

11=subcutânea

12=outras (especifique):

9. Data que a terapia terminou: ___/___/___

Ou código '1' neste item se o tratamento ainda está em curso quando o participante saiu do estudo []

6. Dose média utilizada pôr dia (especifique as unidades):

Responsável pelo preenchimento do formulário: _____ **Data:** ___/___/___

9.4. Anexo 4 – Formulário da ficha-diário

Iniciais: _____

Caso n°: _____

Data	Hora de aplicação do produto	Dificuldades	Menstruação	Relação sexual	Uso de outros medicamentos	Sintomas

LEMBRE-SE:

- Coloque o aplicador vaginal na hora de dormir e mantenha-se deitada por pelo menos 15 minutos após a inserção.
- Coloque todos os aplicadores usados no saco plástico fornecido e traga-os na próxima consulta agendada.
- Não interrompa o tratamento se a sua menstruação vier.
- Você não deverá ter relações sexuais durante o tratamento, porém você poderá ter relações sexuais após o termino do tratamento. Caso isto aconteça anote a data na ficha-diário na coluna apropriada.
- Anote todos os fatos ou sintomas que você considerar importante e que considera relacionados com o tratamento. Caso necessário use o espaço no verso desta folha para as anotações.
- Não perca sua próxima consulta. Caso você tenha alguma dúvida ou queira re-agendar a sua consulta, por favor entre em contato neste número: (019) 3788-7176 – Ambulatório de Planejamento Familiar, UNICAMP.

9.5. Anexo 5 – Cópia da aprovação pelo CONEP.



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 121/98

Processo nº 25000.025686/97-14

Projeto de Pesquisa: "Estudo de tolerância vaginal ao ACIDFORM-UM gel ácido bioadesivo com Monoxinol-9"

Pesquisador responsável: Dra. Eliana Amaral

Instituição: Ambulatório de Planejamento Familiar/CAISM/UNICAMP

Ao se proceder a análise das respostas ao Parecer CONEP nº 100/98, referente ao projeto supracitado, considerou-se que:

- 1) Foram atendidas as solicitações do referido parecer, obedecendo aos aspectos fundamentais da Resolução CNS 196/96, que contém as Diretrizes e Normas Reguladoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos;
- 2) O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições da Resolução CNS 196/96, item V.1.4, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto, devidamente modificado, recomendando ainda que:

- a) Seja reencaminhada, à CONEP, a folha de rosto, completado o preenchimento da mesma no que se refere ao item 47 e a assinatura do Termo de Compromisso do responsável pela instituição, observando também o item 51 que deverá ser preenchido com nome e assinatura do Coordenador do CEP.
- b) Sejam incorporadas ao projeto, todas as informações anexas, prestadas pelos pesquisadores, à CONEP, em resposta aos pareceres nº 196/97 e nº 100/98.

Brasília, 29 de julho de 1998.

WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP-MS