

# Recomendações para o Diagnóstico e Tratamento das Vaginites

## International Society for the Study of Vulvovaginal Disease

Editores:

Pedro Vieira-Baptista, Colleen K. Stockdale, Jack Sobel



Junho 2023



**Como citar este documento:**

Vieira-Baptista P, Stockdale CK, Sobel J (eds). *Recomendações para o Diagnóstico e Tratamento das Vaginites, International Society for the Study of Vulvovaginal Disease*. Lisboa: Admedic, 2023

**ISBN:** 978-989-53489-4-7

**Depósito legal:** 517344/23

**DOI:** 10.59153/adm.rdtv.002

**Propriedade**

ISSVD

[www.issvd.org](http://www.issvd.org)

**Edição e paginação**

Ad Médic, Lda.

[www.admedic.pt](http://www.admedic.pt)

**Publicação original, maio de 2023**

**Publicação em Portugal, junho de 2023**

Esta publicação foi inspirada pelos objetivos e missão da Sociedade Internacional para o Estudo de Doenças Vulvovaginais (ISSVD, *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease*), nomeadamente:

- promover a comunicação internacional entre ginecologistas, patologistas, dermatologistas e outros profissionais de saúde;
- estabelecer um consenso internacional relativamente à terminologia e definições das doenças vulvovaginais;
- promover a investigação clínica, a ciência fundamental e a disseminação de conhecimento neste campo.

Visite [www.issvd.org](http://www.issvd.org) para mais informações.

Esta publicação em Portugal teve o apoio científico da **Sociedade Portuguesa de Ginecologia**.

# ÍNDICE

<b>Autores</b>	13
<b>Prefácio</b>	17
<b>Nota</b>	19
<b>CAPÍTULO 1 – O corrimento normal</b>	21
1.1 O microbioma vaginal e outros componentes do corrimento normal	21
Células hospedeiras	22
Componentes solúveis e muco	23
Microrganismos	23
Bactérias	23
Vírus	24
Fungos	25
1.2 Variações normais no corrimento vaginal durante o ciclo menstrual	25
1.3 Corrimento vaginal normal em casos de deficiência estrogénica fisiológica (raparigas ainda não menstruadas, pós-parto e mulheres pós-menopáusicas)	27
1.4 Corrimento vaginal normal durante a gravidez	28
1.5 Fatores que contribuem para as variações na composição do corrimento vaginal	29
Stress	29
Atividade sexual	29
Duches vaginais	29
Tabagismo	30
Dieta	30
1.6 Raças – Composição do corrimento vaginal e da microbiota vaginal	30
1.7 Resumo e conclusões	31
Recomendações	31
Bibliografia	31
<b>CAPÍTULO 2 – Ferramentas de diagnóstico</b>	37
2.1 Introdução	37
2.2 pH	37
2.3 Teste das aminas (Whiff)	39
2.4 Exame microscópico a fresco	39
2.5 Coloração de Gram e outras técnicas de coloração	44
2.6 Exames culturais	46
2.7 Critérios de Amsel	47
2.8 Testes enzimáticos	49

2.9 Testes moleculares	50
Recomendações	54
Bibliografica	56
<b>CAPÍTULO 3 – Vaginose bacteriana</b>	61
3.1 Introdução	61
3.2 Etiologia e fisiopatologia	62
3.3 Prevalência e epidemiologia	63
Estimativas globais e regionais da prevalência de vaginose bacteriana	63
Prevalência de vaginose bacteriana em mulheres grávidas	64
Prevalência de vaginose bacteriana noutras populações/subgrupos de mulheres	65
3.4 Fatores de risco	65
3.5 Complicações	66
Parto pré-termo	67
Endometrite/febre pós-parto	67
Celulite da cúpula vaginal pós-histerectomia	67
Infeção pós-aborto	67
Doença inflamatória pélvica	67
Outras infeções sexualmente transmissíveis	68
3.6 Sinais e sintomas	68
3.7 Diagnóstico	69
Diagnóstico clínico	69
Diagnóstico por coloração de Gram	70
Culturas	72
Testes <i>point-of-care</i> (não moleculares)	72
Diagnóstico molecular	72
Diagnóstico diferencial	73
3.8 Tratamento	74
Princípios do tratamento para mulheres não grávidas – Seleção do medicamento, posologia, efeitos adversos e eficácia	75
Tratamento oral vs vaginal	75
Metronidazol	75
Clindamicina	76
Visão geral dos tratamentos de segunda linha e alternativos	76
Cloreto de dequalínio	76
Tinidazol	76
Secnidazol	77
Avaliação de tratamentos experimentais	77

Eficácia dos probióticos no tratamento da vaginose bacteriana	77
Seguimento	78
Regimes terapêuticos durante a gravidez e o aleitamento	78
Considerações especiais	78
Aconselhamento e gestão de mulheres inférteis a fazer tratamento para a fertilidade	78
Rastreio e tratamento de vaginose bacteriana assintomática na gravidez	79
Estratégias de rastreio de vaginose bacteriana no pré-operatório	79
Tratamento de parceiros sexuais	79
Tratamento da vaginose bacteriana recorrente e refratária	79
<b>3.9 Situações especiais</b>	81
Infância	81
Mulheres pós-menopáusicas	82
Imunossupressão	82
Vaginose bacteriana na gravidez	83
<b>3.10 Perspetivas futuras</b>	84
Recomendações	85
Bibliografia	86
<b>CAPÍTULO 4 – Candidíase</b>	97
<b>4.1 Introdução</b>	97
<b>4.2 Etiologia e fisiopatologia</b>	97
<b>4.3 Prevalência e epidemiologia</b>	98
<b>4.4 Fatores de risco</b>	99
<b>4.5 Classificação da candidíase vulvovaginal</b>	99
Infeções graves	100
Infeções recorrentes	100
Infeções por <i>Candida</i> não <i>albicans</i>	100
<b>4.6 Sinais e sintomas</b>	101
<b>4.7 Diagnóstico</b>	102
<b>4.8 Tratamento da candidíase vulvovaginal</b>	104
Colonização assintomática	104
Candidíase vulvovaginal não complicada	104
Candidíase vulvovaginal recorrente devido a <i>C. albicans</i>	105
Vulvovaginite por <i>Candida</i> não <i>albicans</i>	106
<b>4.9 Situações especiais</b>	107
Crianças pré-púberes	107
Gravidez	107
Pós-parto e amamentação	108

Menopausa	108
Imunossupressão	108
4.10 Perspetivas futuras	109
Recomendações	110
Bibliografia	111
<b>CAPÍTULO 5 – Tricomoniase</b>	115
5.1 Introdução	115
5.2 Etiologia e fisiopatologia	115
5.3 Prevalência e epidemiologia	117
5.4 Fatores de risco	117
5.5 Complicações	118
Desfechos perinatais adversos	118
Risco de VIH	119
Risco de outras infeções sexualmente transmissíveis	120
Doença inflamatória pélvica	120
Infertilidade	120
Risco de cancro do colo de útero	121
5.6 Sinais e sintomas	121
5.7 Diagnóstico	121
5.8 Tratamento e seguimento	124
5.9 Situações especiais	126
Recém-nascidos	126
Mulheres grávidas e a amamentar	126
Hipersensibilidade a 5-nitroimidazóis	126
Infeção persistente por <i>T.vaginalis</i>	127
Mulheres com infeção pelo VIH	128
Gestão de parceiros e parceiras sexuais	128
5.10 Perspetivas futuras	128
Recomendações	129
Bibliografia	130
<b>CAPÍTULO 6 – Vaginose citolítica, lactobacilose e leptothrix</b>	137
6.1 Introdução	137
6.2 Vaginose citolítica	137
Prevalência e epidemiologia	138
Fatores de risco	138
Complicações	138



Sinais e sintomas	138
Diagnóstico	138
Tratamento	139
Situações especiais (infância, gravidez, pós-parto/amamentação, menopausa, imunossupressão)	140
Perspetivas futuras	140
<b>6.3 Leptothrix</b>	140
Prevalência e epidemiologia	141
Fatores de risco	141
Complicações	142
Sinais e sintomas	142
Diagnóstico	143
Tratamento	143
Situações especiais (infância, gravidez, pós-parto/amamentação, menopausa, imunossupressão)	144
<b>6.4 Perspetivas futuras</b>	144
<b>Recomendações</b>	144
<b>Bibliografia</b>	145
<b>CAPÍTULO 7 – Vaginite aeróbica / vaginite inflamatória</b>	147
7.1 Introdução	147
7.2 Etiologia e fisiopatologia	148
7.3 Prevalência e epidemiologia	149
7.4 Fatores de risco	149
7.5 Complicações	149
7.6 Sinais e sintomas	150
7.7 Diagnóstico	151
7.8 Tratamento	152
7.9 Situações especiais (gravidez, pós-parto/amamentação)	154
7.10 Perspetivas futuras	155
Recomendações	156
Bibliografia	156
<b>CAPÍTULO 8 – Atrofia Vulvovaginal</b>	161
8.1 Introdução	161
8.2 Etiologia e fisiopatologia	161
8.3 Prevalência e epidemiologia	162
8.4 Complicações	163
8.5 Sinais e sintomas	164

8.6 Diagnóstico	164
8.7 Tratamento	166
Lubrificantes e hidratantes vaginais	167
Terapêutica com estrogénios (sistémicos e vaginais) e com moduladores seletivos dos recetores de estrogénio	167
Terapêutica vaginal com androgénios (testosterona)	169
Terapêutica vaginal com dehidroepiandrosterona (prasterona)	169
LASER vaginal	170
Radiofrequência vaginal	171
Reabilitação do pavimento pélvico	171
8.8 Situações especiais (pós-parto/amamentação, candro da mama)	171
8.9 Perspetivas futuras	172
Recomendações	173
Bibliografia	174
<b>CAPÍTULO 9 – Vaginites em crianças</b>	179
9.1 Introdução	179
9.2 A vagina na criança pré-púbere	179
O vestíbulo	179
O hímen	179
A vagina e o corrimento vaginal	180
9.3 Como efetuar um exame vaginal numa criança	181
9.4 Despiste de infeção	182
9.5 Corrimento vaginal	182
Corrimento vaginal devido a infeção	183
Vaginite bacteriana	183
Introdução	183
Prevalência	183
Etiologia e fisiopatologia	183
Fatores de risco	183
Sinais e sintomas	183
Diagnóstico	184
Tratamento	184
Oxiúros	185
Introdução	185
Etiologia e fisiopatologia	185
Prevalência	185
Fatores de risco	185

Sinais e sintomas	185
Diagnóstico	185
Tratamento	186
Candidíase	186
Vaginose bacteriana	186
Outras infecções que originam vaginite	187
Corpos estranhos na vagina	187
Introdução	187
Etiologia e fisiopatologia	188
Prevalência	188
Sinais e sintomas	188
Diagnóstico	188
Tratamento	188
9.6 Dermatoses e dermatites que envolvem a vagina	189
Recomendações	189
Bibliografia	190
<b>CAPÍTULO 10 – Probióticos, prebióticos e simbióticos para as vaginites</b>	193
10.1 Introdução	193
10.2 Vaginose bacteriana	194
Probióticos	194
Probióticos para a vaginose bacteriana na gravidez	196
Prebióticos e simbióticos	197
Recomendações clínicas	197
10.3 Candidíase vulvovaginal	198
Probióticos	198
Prebióticos e simbióticos	199
Recomendações clínicas	199
10.4 Vaginite aeróbica / vaginite inflamatória	199
Probióticos	199
Prebióticos e simbióticos	200
Recomendações clínicas	200
10.5 Tricomoníase	200
Probióticos	200
Prebióticos e simbióticos	201
Recomendações clínicas	201
10.6 Conclusão	201
Recomendações	202
Bibliografia	202



# ÍNDICE DAS FIGURAS

<b>FIGURA 1.1</b>	Corrimento vaginal normal. A – Exame microscópico a fresco (400x, contraste de fase) B – Coloração de Gram (1000x, objetiva de imersão)	21
<b>FIGURA 1.2</b>	Exame microscópico a fresco de uma amostra vaginal colhida de uma mulher a amamentar (400x, contraste de fase).	27
<b>FIGURA 2.1</b>	Medição do pH vaginal.	38
<b>FIGURA 2.2</b>	Exame microscópico a fresco (400x, contraste a fase). A– normal B– Vaginose bacteriana C– Candidíase D– Tricomoníase E– Vaginose citolítica F– Leptothrix G– Vaginite inflamatória (vaginite aeróbica grave) H– Atrofia vaginal	40
<b>FIGURA 2.3</b>	Exame microscópico a fresco (400x); microbiota granular sugestiva de vaginose bacteriana A– Sem contraste de fase B– Com contraste de fase	41
<b>FIGURA 2.4</b>	Amostra de corrimento vaginal para exame microscópico a fresco.	41
<b>FIGURA 2.5</b>	Exame microscópico a fresco com contraste de fase (400x) que ilustra a presença de uma “infecção mista” ( <i>Candida spp.</i> e vaginose bacteriana).	48
<b>FIGURA 3.1</b>	Corrimento típico associado à vaginose bacteriana	68
<b>FIGURA 3.2</b>	Exame microscópico a fresco (400x, contraste de fase). A-C– vaginose bacteriana: ausência de lactobacilos, microbiota granular e presença de <i>clue cells</i> (observadas em A)	69
<b>FIGURA 3.3</b>	Coloração de Gram (1000x, objetiva de imersão). A e B– Vaginose bacteriana (observa-se uma <i>clue cell</i> em B)	70
<b>FIGURA 4.1</b>	Candidíase vulvovaginal aguda. Corrimento branco com aspeto de requeijão, eritema vulvar e edema.	101
<b>FIGURA 4.2</b>	Candidíase vulvovaginal aguda. Eritema e fissuras nos sulcos interlabiais.	101
<b>FIGURA 4.3</b>	Candidíase vulvovaginal aguda. Corrimento branco aderente às paredes da vagina e do colo do útero.	102
<b>FIGURA 4.4</b>	Exame microscópico a fresco (400x, contraste de fase). A– Blastosporos (cultura positiva para <i>C. krusei</i> ) B– Hifas e blastosporos (cultura positiva para <i>C. albicans</i> )	102
<b>FIGURA 4.5</b>	Coloração de Gram (400x, objetiva de imersão). A– Blastosporos B– Hifas e blastosporos	103

<b>FIGURA 5.1</b>	A and B – Trichomonas observadas com coloração de Gram (1000x, objetiva de imersão).	116
<b>FIGURA 5.2</b>	Colo do útero com aspeto de morango.	121
<b>FIGURA 5.3</b>	Exame microscópico a fresco. A– Várias tricomonas e inflamação (200x) B– Tricomona com as suas estruturas típicas: flagelos no exterior e hidrogenossomas no interior (400x) C– Várias tricomonas, inflamação e vaginose bacteriana (400x, contraste de fase)	122
<b>FIGURA 6.1</b>	Corrimento típico associado à vaginose citolítica.	138
<b>FIGURA 6.2</b>	Vaginose citolítica. A– Exame microscópico a fresco (400x, contraste de fase) B– Coloração de gram (1000x, objetiva de imersão); C– Teste de Papanicolau (convencional) (400x)	139
<b>FIGURA 6.3</b>	Leptothrix observadas por exame microscópico a fresco (400x, contraste de fase). A– leptothrix e a microbiota de fundo normal B– leptothrix e blastosporos de <i>Candida spp.</i>	142
<b>FIGURA 6.4</b>	Leptothrix observadas por coloração de Gram (1000x, objetiva de imersão).	143
<b>FIGURA 7.1</b>	Vaginite aeróbica/vaginite inflamatória. A– Petéquias vaginais e cervicais B– Corrimento abundante C– Envolvimento vestibular	150
<b>FIGURA 7.2</b>	Vaginite aeróbica/vaginite inflamatória observada por exame microscópico a fresco (400x, contraste de fase). A– Vaginite aeróbica moderada B e C– Vaginite aeróbica / vaginite inflamatória grave	151
<b>FIGURA 7.3</b>	Vaginite aeróbica/vaginite inflamatória observada com coloração de Gram (1000x, objetiva de imersão). Cadeias de cocos observadas em A e B.	152
<b>FIGURA 8.1</b>	A e B - Observação colposcópica da vagina de uma mulher pós-menopáusia. Perda das rugas vaginais, petéquias e maior facilidade de ocorrência de hemorragias.	163
<b>FIGURA 8.2</b>	Fluxograma de avaliação clínica em caso de suspeita de atrofia vaginal/vaginite atrófica.	165
<b>FIGURA 8.3</b>	Exame microscópico a fresco (400x, contraste de fase). A– Atrofia vaginal B– Vaginite atrófica	165
<b>FIGURA 8.4</b>	Coloração de Gram (1000x, objetiva de imersão), atrofia vaginal. A– Atrofia vaginal B– Vaginite atrófica	166
<b>FIGURA 9.1</b>	Exame microscópico a fresco (200x) da vagina de uma rapariga pré-púbere. A– Presença exclusiva de células parabasais; ausência de lactobacilos B– Presença de inflamação num caso de vaginite bacteriana	180
<b>FIGURA 9.2</b>	Eritema vulvar e perianal numa criança com vaginite bacteriana ( <i>S. pyogenes</i> ).	183

## Editores:

**Pedro Vieira-Baptista** (<https://orcid.org/0000-0001-5335-6770>)

**Colleen K. Stockdale** (<https://orcid.org/0000-0003-0074-3261>)

**Jack Sobel** (<https://orcid.org/0000-0002-5589-4609>)

## Autores (ordem alfabética):

**Susana Aidé** (<https://orcid.org/0000-0002-4212-0022>)

Departamento Materno-Infantil, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, Brasil

Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do Hospital Universitário Antônio Pedro, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil

**Jacob Bornstein** (<https://orcid.org/0000-0003-1932-5270>)

Faculdade de Medicina da Universidade de Bar-Ilan

**Fulvio Borella** (<https://orcid.org/0000-0001-8398-7557>)

Ginecologia e Obstetrícia 1, Departamento de Ciências Cirúrgicas, Cidade da Saúde e da Ciência, Universidade de Turim, Turim, Itália

**Catriona Bradshaw** (<https://orcid.org/0000-0002-6643-5678>)

Melbourne Sexual Health Centre, Universidade de Monash, Victoria, Austrália

**Libby Edwards** (<https://orcid.org/0009-0001-8902-5532>)

Southeast Vulvar Clinic, NC, EUA

**Sophia Ehrström** (<https://orcid.org/0000-0001-8945-9050>)

Considra Gyn, Hospital de Nacka, Estocolmo, Suécia  
Karolinska Institutet, Hospital de Danderyd, Estocolmo, Suécia

**Gayle Fischer** (<https://orcid.org/0000-0002-6382-2576>)

Universidade de Sydney, Nova Gales do Sul, Austrália  
Hospital Royal North Shore, St Leonard's, Nova Gales do Sul, Austrália

**Švitrigailė Grincevičienė** (<https://orcid.org/0000-0003-0370-0523>)

Universidade de Vilnius, Centro de Ciências da Vida, Instituto de Biotecnologia, Vilnius, Lituânia

**Patricia J. Kissinger** (<https://orcid.org/0000-0002-2038-9151>)

Tulane School of Public Health and Tropical Medicine, Universidade de Tulane, LA, EUA

**Roni Kraut** (<https://orcid.org/0000-0003-3354-4955>)

Department of Family Medicine, Universidade de Alberta, Alberta, Canadá

**Iara Linhares** (<https://orcid.org/0000-0002-7846-6885>)

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Brasil

**Colin MacNeill** (<https://orcid.org/0009-0000-7486-2701>)

Vulvovaginal Service, Department of Obstetrics & Gynecology, Harvard Vanguard Medical Associates, Atrius Health, MA, EUA

**José Martinez de Oliveira** (<https://orcid.org/0000-0001-8608-0248>)

Centro de Investigação em Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

**Werner Mendling** (<https://orcid.org/0000-0002-6845-9411>)

Centro Alemão de Infecções em Ginecologia e Obstetrícia, Hospital Universitário de Helios, Wuppertal, Alemanha

**Caroline Mitchell** (<https://orcid.org/0000-0001-9924-2349>)

Vincent Center for Reproductive Biology, Massachusetts General Hospital, MA, EUA  
Harvard Medical School, MA, EUA

**Christina A. Muzny** (<https://orcid.org/0000-0002-4005-3858>)

Division of Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, EUA

**Paul Nyirjesy** (<https://orcid.org/0000-0001-5309-2971>)

Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University, Filadélfia, PA, EUA

**Caroline Oliveira** (<https://orcid.org/0000-0002-7207-7969>)

Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, Brasil

**Faustino R. Pérez-López** (<https://orcid.org/0000-0002-2801-416X>)

Faculdade de Medicina, Universidade de Saragoça, Saragoça, Espanha  
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Saragoça, Espanha

**Erica L. Plummer** (<https://orcid.org/0000-0001-5710-2671>)

Central Clinical School, Universidade de Monash, Melbourne, Austrália

**Mario Preti** (<https://orcid.org/0000-0002-1573-3114>)

Departamento de Ciências Cirúrgicas, Universidade de Turim, Turim, Itália

**Koray Görkem Saçınıtı** (<https://orcid.org/0000-0002-8602-9714>)

Escola de Medicina da Universidade de Ancara, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Ancara, Turquia

**Francesco de Seta** (<https://orcid.org/0000-0003-1611-0813>)

Departamento de Ciências da Saúde, Cirúrgicas e Médicas, Universidade de Trieste, Trieste, Itália  
Instituto de Saúde Materna e Infantil, IRCCS B. Garofolo, Trieste, Itália

**Ana Rita Silva** (<https://orcid.org/0009-0003-7587-3922>)

Unilabs Portugal – Laboratório de Biologia Molecular, Porto, Portugal

**Henrique Soares** (<https://orcid.org/0000-0001-6864-9912>)

Serviço de Neonatologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal  
Departamento de Ginecologia-Obstetrícia e Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

**Jack Sobel** (<https://orcid.org/0000-0002-5589-4609>)

Wayne State University School of Medicine, MI, EUA

**Ryan Sobel** (<https://orcid.org/0000-0002-1959-2910>)

Jefferson Health, Filadélfia, PA, EUA

Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University, Filadélfia, PA, EUA



**Carlos Sousa** (<https://orcid.org/0000-0003-0708-6874>)

Unilabs Portugal – Laboratório de Biologia Molecular, Porto, Portugal

**Colleen K. Stockdale** (<https://orcid.org/0000-0003-0074-3261>)

Department of Obstetrics & Gynecology, Universidade do Iowa, IA, EUA

**Päivi Tommola** (<https://orcid.org/0009-0000-2634-474X>)

Universidade de Helsínquia, Finlândia

**Isabel do Val** (<https://orcid.org/0000-0002-9885-2724>)

Departamento Materno-Infantil, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, Brasil

Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do Hospital Universitário Ant3nio Pedro, Niter3i, Rio de Janeiro, Brasil

**Gary Ventolini** (<https://orcid.org/0000-0001-8067-7342>)

School of Medicine, Texas Tech University Health Sciences Center PB, TX, EUA

**Hans Verstraelen** (<https://orcid.org/0000-0002-4070-1587>)

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital Universitário de Gent, Gent, Bélgica

Departamento de Estrutura e Reparação Humana, Faculdade de Medicina e Ciências da Saúde, Universidade de Gent, Gent, Bélgica

**Pedro Vieira-Baptista** (<https://orcid.org/0000-0001-5335-6770>)

Unidade de Trato Genital Inferior, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal Hospital Lusíadas Porto, Porto, Portugal

Departamento de Ginecologia-Obstetrícia e Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

## Conflitos de interesse

**Catriona Bradshaw**

- **Financiamento da investigação:** National Health and Medical Research Funding and Australian Research Council

**Werner Mendling**

- **Advisory boards:** Bayer AG, Gedeon Richter Plc., Johnson & Johnson Inc., Meda Pharma GmbH, PhagoMed Biopharma GmbH, Dr. August Wolff GmbH & Co.
- **Honorários de consultoria:** Aristo Pharma GmbH, Bayer AG, Dr. August Wolff GmbH & Co., Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik GmbH, KARO Pharma AB, Medinova AG, Pierre Fabre SA, Sekisui Diagnostics Co.

**Caroline Mitchell**

- **Financiamento da investigação:** Scynexis Inc.
- **Honorários de consultoria:** Ferring Pharmaceuticals Plc., Scynexis Inc., UpToDate Inc.

**Christina A. Muzny**

- **Financiamento da investigação:** NIH/NIAID, Abbott, Gilead Inc., Lupin Inc.
- Honorários de consultoria: Scynexis Inc., BioNTech SE, Cepheid Inc., Abbott, Roche AG
- **Honorários relacionados com a participação em conferências e revisões:** Visby Medical Inc., Scynexis Inc., Elsevier Ltd, UpToDate Inc.

### **Paul Nyirjesy**

- **Honorários de consultoria:** Mycovia Pharmaceuticals Inc., Scynexis Inc., Hologic Inc.

### **Francesco de Seta**

- **Advisory boards:** Bayer AG, Alfasigma SpA, Gedeon-Richter Plc., Medinova AG
- **Honorários de consultoria:** HIS Ltd, Uniderm Ltd, Depofarma SpA

### **Jack Sobel**

- **Honorários de consultoria:** Mycovia Pharmaceuticals Inc., Scynexis Inc.
- **Honorários relacionados com a participação em conferências e revisões:** UpToDate Inc.

### **Pedro Vieira-Baptista**

- **Financiamento da investigação:** Seegene Inc.
- **Honorários relacionados com a participação em conferências:** Seegene Inc., Medinova AG, Merck & Co., Inc.

Os restantes autores não declararam conflitos de interesse.

Todo o conteúdo e dados apresentados são da exclusiva responsabilidade dos autores.

# PREFÁCIO

A vulvovaginite é um dos diagnósticos ginecológicos mais frequentes em todo o mundo, tanto nos cuidados primários, como nos cuidados especializados do trato genital inferior, sabendo que a maioria das mulheres tem pelo menos um episódio ao longo da sua vida. Por este motivo, existe a necessidade de estabelecer diretrizes de tratamento uniformes, simplificadas e normalizadas para o diagnóstico e tratamento de infecções vulvovaginais a nível mundial. As sociedades médicas têm procurado publicar orientações nacionais com vista a otimizar o tratamento, mas, muitas vezes, estas apresentam diferenças consideráveis de país para país, dada a variabilidade na oferta de testes de diagnóstico, conhecimentos clínicos, disponibilidade e acesso aos medicamentos. Acresce que os rápidos avanços no desenvolvimento e na oferta de novos testes de diagnóstico e agentes terapêuticos requerem uma atualização frequente das diretrizes. Infelizmente, muitas vezes, estas atualizações não são feitas de forma atempada. Será necessária a publicação de mais um manual de instruções e orientações? A Sociedade Internacional para o Estudo de Doenças Vulvovaginais (*International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, ISSVD*) é uma instituição única, formada por membros de todo o mundo, que traduz a enorme variabilidade a nível de necessidades e dos padrões de diferentes comunidades. A criação de equipas de escrita internacionais proporcionou uma oportunidade de padronizar as diretrizes, refletindo a variabilidade das necessidades das mulheres nas sociedades, nas quais se verificam diferenças a nível de necessidades das pacientes e na disponibilidade dos profissionais de saúde. As novas recomendações da ISSVD foram concebidas com vista a procurar ultrapassar diferenças culturais, sociais e financeiras nas sociedades globais, com recurso a uma abordagem de equipa. Uma outra característica exclusiva das recomendações da ISSVD foi a inclusão de uma contextualização científica robusta de cada entidade clínica, juntamente com o racional do tratamento. Os autores reconheceram que tem havido um enorme progresso no campo dos testes de diagnóstico, o qual decorre da aplicação dos avanços verificados na área da tecnologia molecular, com o desenvolvimento de novos e melhores testes. Os autores salientaram que a abordagem sindrómica já não é admissível, devendo evitar-se a todo o custo o empirismo na seleção do tratamento. As diretrizes finais são o resultado de uma revisão exaustiva e discussão aprofundada. As novas recomendações da ISSVD serão atualizadas regularmente, representam os pontos de vista e a experiência dos membros desta sociedade, que inclui peritos de renome, muito respeitados a nível mundial

As recomendações de 2023 são uma contribuição importante para a área da saúde da mulher e um ato de altruísmo por parte de todos aqueles que para elas contribuíram.

J D Sobel

Professor Distinto de Medicina  
Diretor Emérito da Wayne State University School of Medicine



## NOTA

A participação nesta missão foi proposta a membros e não membros da ISSVD, de diferentes países e origens, reconhecidos como especialistas no campo das vulvovaginites.

Os participantes integraram um ou mais grupos de trabalho, de acordo com a sua área de especialidade e interesses.

Cada grupo fez uma revisão sistemática da literatura e preparou uma primeira versão com base na mesma. O passo seguinte do processo consistiu na discussão destas primeiras versões, aberta a todos os participantes envolvidos, seguida da elaboração deste documento. Por fim, todas as versões foram revistas pelos editores e enviadas aos participantes para discussão, caso necessário.

Os níveis de evidência e graus de recomendação utilizados nas tabelas finais de cada capítulo basearam-se na classificação estabelecida no documento "*Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence*".<sup>1</sup>

A versão final do manual foi aceite por todos os autores.

<sup>1</sup>Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence.  
<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-lev-els-of-evidence-march-200>



# O CORRIMENTO NORMAL

(ordem alfabética)

Švitrigailė Grincevičienė  
Iara Linhares  
José Martinez de Oliveira

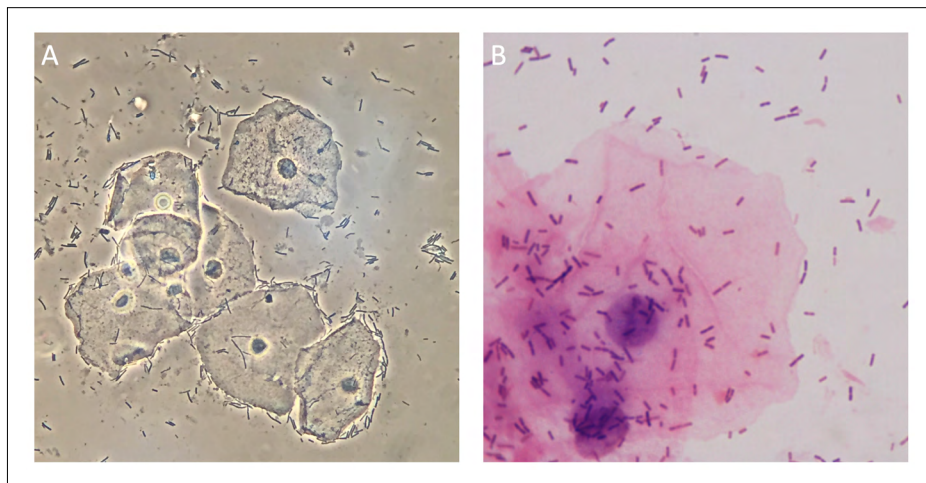
# 1

## 1.1

### O microbioma vaginal e outros componentes do corrimento normal

O corrimento vaginal é a designação dada ao fluido excretado pela vagina. Pode ser patológico ou fisiológico.<sup>1</sup> Geralmente, o corrimento dito normal é transparente ou branco e não tem odor forte associado. A sua consistência varia de espesso e pegajoso a viscoso.<sup>2</sup> A quantidade normal de corrimento vaginal é de cerca de 1 a 3 ml por dia.<sup>3</sup> As mulheres podem ter conceitos diferentes daquilo que constitui um corrimento normal.<sup>4</sup> Por vezes, as mulheres podem dar-se conta de aumento do corrimento (enquanto sintoma), mas ter corrimento é considerado normal. Todavia, é necessário melhorar o conhecimento atual e identificar marcadores associados à normalidade.<sup>5,6</sup>

Os fluidos presentes na vagina incluem secreções com origem na própria vagina, no colo do útero e no trato genital superior, e ainda outros que não são produzidos pela mulher.<sup>7</sup> (Figura 1.1)



**Figura 1.1** Corrimento vaginal normal.

A– Exame microscópico a fresco (400x, contraste de fase) B– Coloração de Gram (1000x, objetiva de imersão)

Por esse motivo, o valor de pH do fluido vaginal é consequência do pH da mistura dos fluidos cervicais, vaginais e do sêmen, caso a mulher tenha tido relações sexuais desprotegidas recentes. A lubrificação da vagina depende da quantidade e da qualidade do transudato com origem na circulação arterial. A sua quantidade é um reflexo da força predominante entre a pressão vascular e a resistência do epitélio. O líquido intersticial passa para a cavidade e, devido às suas propriedades reológicas, espalha-se e cobre toda a vagina.<sup>8</sup>

Entre as substâncias presentes no fluido vaginal, existem algumas substâncias voláteis responsáveis pelo seu odor particular, como o ácido acético ou o cresol.<sup>9</sup> Dado que o ácido láctico é o principal produto do metabolismo dos lactobacilos e um dos principais agentes responsáveis pela acidificação do fluido vaginal, é de esperar que o odor láctico seja indicativo de um estado de normalidade. Ainda assim, a ausência de percepção de odor também se considera normal.

No futuro, poderemos vir a conhecer se algumas das mais de mil proteínas presentes no fluido vaginal poderão ser úteis para fazer a distinção entre um fluido normal e um fluido anormal.<sup>10</sup> Os componentes do corrimento vaginal podem ser classificados como células hospedeiras, microrganismos ou componentes solúveis. Estes três componentes dão origem à cor, ao odor, à viscosidade e à quantidade de fluido.

## **Células hospedeiras**

As células hospedeiras incluem células epiteliais e leucócitos. A vagina é revestida por várias camadas de epitélio escamoso estratificado. As células epiteliais encontram-se continuamente a descamar para o lúmen vaginal.<sup>11</sup> O fluido vaginal fisiológico é maioritariamente composto por células da camada superficial da vagina e do epitélio exocervical, uma vez que estas não são fortemente justapostas.<sup>11,12</sup> As células epiteliais demoram cerca de 96 horas a passar da camada basal à camada superficial. Perde-se uma camada de células a cada 4 horas, contudo, a velocidade de descamação varia com as relações sexuais, a utilização de produtos vaginais e o estado hormonal. A desintegração das células epiteliais é uma fonte fundamental de glicogénio, o principal substrato dos lactobacilos. As junções entre as células epiteliais são mais fracas que as da pele, não queratinizam, nem formam qualquer proteção lipídica. A permeabilidade encontra-se aumentada para todos os componentes, incluindo os leucócitos.<sup>11</sup>

Os leucócitos também fazem parte das células presentes no meio vaginal fisiológico, sendo os linfócitos T o tipo de leucócito dominante.<sup>13</sup> Também é possível detetar granulócitos, linfócitos B e macrófagos, mas estes são componentes minoritários.<sup>13,14</sup> A composição dos leucócitos difere dos que estão presentes no sangue, o que sugere que os leucócitos da vagina não são resultantes de uma infiltração passiva através dos epitélios.<sup>13</sup> Contudo, as células *natural killer* na vagina assemelham-se às da corrente sanguínea, contrariamente àquelas identificadas no trato genital superior, e desempenham um papel importante no controlo das infeções virais.<sup>14</sup> Quando o ectropion cervical é proeminente (uma situação normal em que a junção escamocolunar está localizada no exocolo) pode originar corrimento com leucócitos.<sup>15</sup> Pode também verificar-se a presença transitória de leucócitos provenientes do esperma do parceiro, o que pode ser uma fonte de transmissão de doenças. Isto deve ser tido em conta ao interpretar a presença de células inflamatórias no exame microscópico a fresco e torna importante saber o tempo decorrido desde a última relação sexual.



## Componentes solúveis e muco

Os componentes solúveis incluem secreções de células glandulares do cérvix e do trato genital superior, restos de células epiteliais vaginais resultantes da descamação, metabolitos de microrganismos, bem como diversos produtos resultantes da transudação para a vagina a partir da circulação sistêmica. O muco cervical reveste a superfície da vagina e forma uma barreira protetora. O muco vaginal é composto por 2 a 5% de glicoproteínas do tipo mucina e 1% de outros agentes segregados, tais como anticorpos, proteínas antibacterianas e péptidos. As mucinas segregadas formam um gel viscoelástico. Os hidratos de carbono no fluido vaginal são responsáveis por mais de 80% do peso das mucinas e são compostos por Nacetilglucosamina, N-acetilgalactosamina, galactose, fucose e ácido siálico.<sup>16</sup> Os estrogénios e a progesterona influenciam o pH, a viscosidade e o conteúdo proteico da vagina.<sup>16,17</sup> A libertação subsequente de glicogénio das células descamadas e a sua degradação pela amilase vaginal fornecem uma fonte essencial de nutrientes utilizados pelos lactobacilos.<sup>18</sup> Os dados mostram que a amilase vaginal é produzida tanto pela hospedeira, como por diversas bactérias (por exemplo, *Lactobacillus crispatus*, *L. iners*, *Bifidobacterium lacrimale* e *B. vaginae*).<sup>19</sup> A amilase vaginal degrada o glicogénio em monossacarídeos, dissacarídeos e trissacarídeos, que ficam assim disponíveis para o metabolismo dos lactobacilos.<sup>19,20</sup>

Foram descritas concentrações vaginais de lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos e à matriz da metaloproteinase 8, bem como os níveis de ácido D-lático e L-lático.<sup>18</sup> As células epiteliais vaginais são um componente do sistema imunitário inato, libertam compostos antimicrobianos, bem como citocinas, que ativam a imunidade antigénica específica, que fazem parte do meio solúvel do corrimento vaginal.<sup>21</sup> A concentração de células e compostos com atividade imune na vagina varia com a composição da microbiota vaginal. Geralmente, os seus níveis são inferiores quando a *L. crispatus* é a bactéria predominante.<sup>22</sup>

## Microrganismos

No fluido vaginal, estão presentes bactérias, fungos, vírus, arqueobactérias e protozoários.<sup>23</sup> Esta população sacarolítica diversificada, composta principalmente por lactobacilos, é frequentemente designada de bacilos de Döderlein e consiste nos organismos acidificantes mais comuns no meio vaginal.

Em seguida, apresenta-se uma descrição geral da microbiota vaginal e de outros componentes da vagina que estão habitualmente presentes em mulheres saudáveis, em idade reprodutiva. Contudo, deve reconhecer-se que, devido a variações genéticas, a fatores fisiológicos e exposições ambientais, é difícil estabelecer uma definição de ambiente vaginal normal para todas as mulheres saudáveis.<sup>23</sup>

## Bactérias

A microbiota liberta metabolitos e degrada macronutrientes. O léxico que descreve os diferentes aspetos do microbioma foi clarificado por Verstraelen *et al.*<sup>23</sup> Na maioria das mulheres, uma das quatro espécies do género *Lactobacillus* é numericamente predominante na vagina: *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* ou *L. gasseri*.<sup>24,25</sup> Os lactobacilos produzem ácido lático e

regulam o pH, modulam a imunidade local e libertam bacteriocinas.<sup>26</sup> Ainda não se conhece o motivo pelo qual, normalmente, apenas uma destas espécies de lactobacilos se torna predominante numa dada mulher. A classificação de microbiomas vaginais mais frequentemente citada é aquela estabelecida por Ravel *et al.* em 2011, em que os microbiomas são divididos em cinco tipos de *community state types* (CSTs).<sup>24</sup> Quatro dos CSTs apresentam domínio de lactobacilos: CST-I, CST-II, CST-III e CST-V, nos quais as espécies predominantes são *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* e *L. jensenii*, respetivamente.<sup>23,24</sup> O CST-IV caracteriza-se por uma grande diversidade bacteriana e, na literatura científica, é geralmente considerado um CST com maior risco.<sup>23,27</sup>

Quando os lactobacilos não são numericamente abundantes, as alternativas mais frequentes são o domínio de *Gardnerella spp.* ou uma situação em que nenhuma bactéria constitui mais de 50% das espécies bacterianas totais identificadas, em vez disso, existe uma mistura de composição variável ou múltiplas espécies de bactérias anaeróbicas e facultativas. O domínio de *L. crispatus*, *L. jensenii* e *L. gasseri* tem sido historicamente associado a um estado de saúde vaginal, ao passo que o domínio de *L. iners* ou a diversidade de bactérias está associada à disbiose vaginal.<sup>28,29</sup> Note-se que a maioria das mulheres que tem domínio destes últimos microrganismos é assintomática. O *L. iners* apresenta maior capacidade de adaptação, devido à resistência ao peróxido de hidrogénio e tolerância a flutuações ambientais (pH, hemorragia menstrual, concentração de muco, infeção, hormonas) e contribui para a vaginose bacteriana (VB), devido à secreção de inerolisina.<sup>29,30</sup> Deve ter-se em conta a saúde a longo prazo das mulheres e da sua descendência, e não apenas a ausência de sintomas ao avaliar o estado de normalidade do microbioma vaginal.<sup>23</sup>

Na vagina, estão também presentes espécies não lactobacilíferas, as quais podem ser prevalentes. Esta prevalência pode variar consoante a fase da vida e fatores étnico-raciais.<sup>23</sup> A título de exemplo, *Prevotella spp.* ou *Sneathia spp.* podem ser predominantes em recém-nascidas, ao passo que *Gardnerella spp.* e *Bifidobacterium spp.* podem encontrar-se mais frequentemente em mulheres pós-menopáusicas.<sup>31,32</sup> A *Leptotrichia amnionii* e a *Fannyhessea (Atopobium) vaginae* são mais frequentes em mulheres afro-americanas.<sup>33</sup> Os métodos moleculares permitem detetar uma grande variedade de bactérias, mas ainda não se conhece a patogenicidade da maioria delas. *Mycoplasma spp.* e *Ureaplasma spp.* são exemplos disso.<sup>34</sup> A deteção de bactérias (exceto casos como o da *Chlamydia trachomatis* ou da *Neisseria gonorrhoeae*) não permite estabelecer um estado de normalidade ou anormalidade do corrimento vaginal. A título de exemplo, a *L. iners* está presente em mulheres com e sem disbiose vaginal.<sup>34</sup> A deteção de *Gardnerella spp.* também não constitui evidência de disbiose.<sup>23</sup> Na literatura, está descrita uma variação na abundância e diversidade de bactérias, bem como uma flutuação a nível dos CSTs, durante o ciclo menstrual e ao longo da vida, o que demonstra tanto a instabilidade do microbioma como, em casos particulares, a estabilidade dos padrões de flutuação.<sup>3,32,35,36</sup>

## Vírus

Alguns estudos recentes fizeram crescer a lista de vírus identificados na vagina de mulheres saudáveis. Foram descritos dois grandes grupos de vírus: bacteriófagos (vírus que infetam bactérias) e vírus eucariotas.<sup>37,38</sup>

Os bacteriófagos predominantes pertencem à ordem *Caudovirales*, sendo principalmente membros das famílias *Myoviridae*, *Siphoviridae* e *Podoviridae*.<sup>37,39</sup> No entanto, este predomínio pode dever-se a um viés de relato. Outras famílias de bacteriófagos são a *Herelleviridae* e *Ackermannviridae*, *Inoviridae*, *Microviridae*, *Lipothrixviridae*, *Tectiviridae* e *Plasmaviridae*. Os bacteriófagos têm um papel importante na inflamação da mucosa vaginal ao induzir uma resposta inflamatória de interferão tipo 1.<sup>37,40</sup> Em 2021, Da Costa *et al.* avaliaram amostras de 107 mulheres grávidas e descreveram a prevalência de espécies de fagos da seguinte forma: fagos de *Bacillus spp.* em 43,6% das mulheres, fagos de *Escherichia spp.* em 40,9%, fagos de *Staphylococcus spp.* em 36,4%, Gokushovirus em 30,0% e fagos de *Lactobacillus spp.* em 26,4%.<sup>41</sup>

Dos vírus eucariotas, predominam os *Papillomaviridae*, seguidos de outros vírus de cadeia dupla de ácido desoxirribonucleico (DNA), incluindo *Polyomaviridae*, *Herpesviridae*, *Genomoviridae*, *Adenoviridae* e *Poxviridae*, e vírus de cadeia simples de DNA, como os vírus da família *Anelloviridae*.<sup>37,42-44</sup> Os vírus de DNA das famílias *Herpesviridae*, *Papillomaviridae*, *Polyomaviridae*, *Poxviridae* e *Adenoviridae* são considerados patogênicos, tais como o vírus da imunodeficiência humana (VIH) e o Zika, os quais são vírus de ácido ribonucleico (RNA).<sup>37</sup> Embora a presença de um herpesvírus aparentemente não patogênico tenha demonstrado aumentar a sensibilidade imunitária a bactérias vaginais endógenas em ratinhos, não existem dados sobre a influência dos vírus de DNA presentes na vagina na composição bacteriana.<sup>45</sup>

## Fungos

É frequente ocorrer a colonização da vagina de mulheres saudáveis por *Candida spp.*, especialmente *C. albicans*.<sup>46,47</sup> Os componentes do sistema imunitário presentes na vagina das mulheres saudáveis são geralmente capazes de impedir a conversão de *C. albicans* de uma morfologia de levedura de colonização benigna para uma forma de hifas invasivas, bem como limitar a sua capacidade de replicação.<sup>48,49</sup> Na maioria das mulheres saudáveis, a presença de um nível reduzido de *C. albicans* não aparenta ter influência na composição da microbiota bacteriana vaginal.<sup>50,51</sup> Alguns investigadores colocaram até a hipótese desta situação poder apresentar benefícios, como a inibição da *E. coli* em casos de colonização.<sup>52</sup> A *C. glabrata*, uma levedura que não forma hifas, é o segundo fungo mais frequentemente isolado da vagina.<sup>53,54</sup> Em algumas mulheres, especialmente as que têm diabetes tipo 1, esta levedura pode provocar sintomas.<sup>53,55</sup> Os sintomas não parecem estar relacionados com a espécie em si, mas sim com a interação entre o agente patogênico (com a secreção de lisinas da candida), a hospedeira (com as citocinas inflamatórias) e o ambiente (ex. microbioma, hormonas e atividade sexual).<sup>56</sup>

## 1.2

### Variações normais no corrimento vaginal durante o ciclo menstrual

O volume de secreção cervical diminui ao longo do ciclo menstrual, ao passo que o transudado vaginal aumenta. Perto da menstruação, são produzidos cerca de 1 a 3 ml de corrimento diariamente. A sua consistência e distribuição permanecem estáveis durante todo o ciclo.<sup>3</sup>

As flutuações cíclicas do estrogênio e da progesterona têm impacto no ambiente imunitário da mucosa genital.<sup>57,58</sup> A abundância de proteínas difere nas fases folicular, ovulatória e lútea. As fases lútea e folicular estão associadas a uma maior ativação dos neutrófilos/leucócitos e das vias de sinalização responsáveis pela migração celular. Durante a fase ovulatória, observa-se um aumento da atividade das vias envolvidas na resposta antimicrobiana e de cicatrização de feridas, e uma redução da atividade da via relacionada com as citocinas inflamatórias. O microbioma modula alterações dependentes da fase lútea do proteoma da mucosa vaginal, originando uma redução da função de barreira da mucosa.<sup>57</sup>

A proporção de leucócitos observada no exame microscópico a fresco é tendencialmente estável durante o ciclo menstrual, não estando correlacionada com a contagem de glóbulos brancos.<sup>3</sup> As vias relacionadas com os neutrófilos, com a resposta antimicrobiana e com a homeostase dos tecidos podem apresentar alterações significativas durante a fase menstrual.<sup>57</sup>

O microbioma vaginal de uma mulher saudável pode ser estável em cada ciclo menstrual ou apresentar flutuações.<sup>36,59,60</sup> A menstruação altera drasticamente a composição do microbioma. Dois terços das mulheres têm quantidades elevadas de lactobacilos no início da menstruação.<sup>3</sup> No entanto, a quantidade de *L. crispatus* diminui em mais de 100 vezes, ao passo que a proporção de *L. iners* aumenta.<sup>61</sup> A diversidade do microbioma vaginal é muito superior à observada durante a fase folicular ou lútea.<sup>59</sup> Nos últimos dias do ciclo menstrual, observa-se um forte crescimento de espécies não lactobacilíferas, nomeadamente *Gardnerella spp.*, *P. bivia* e *F. vaginae*.<sup>3,61</sup> Este processo está associado a um aumento do pH vaginal. Após a menstruação, os níveis de estreptococos do grupo B, *E. coli*, *Gardnerella spp.* e *Prevotella spp.* diminuem ligeiramente, por outro lado, verifica-se um aumento da quantidade de *C. albicans*, *Bacteroides fragilis* e *Ureaplasma urealiticum*.<sup>3</sup>

Os padrões menstruais também influenciam o microbioma, observa-se que um fluxo mais abundante está associado a níveis superiores de *Propionibacterium acnes* em amostras cervicais. A menstruação regular apresenta uma correlação negativa com a presença de *L. vaginalis*, *L. johnsonii* e *Weissella spp.* e com níveis mais baixos de metabolitos plasmáticos (androstenediona, testosterona e lipoproteína de baixa densidade sérica).<sup>62</sup>

A utilização de contraceptivos pode produzir alterações no microbioma em algumas mulheres, noutras, o impacto é mínimo.<sup>63,64</sup> A utilização de contraceptivos orais combinados ou dispositivos de libertação intrauterina de levonorgestrel (DLIULNG) não parece ter um efeito deletério na composição ou na diversidade do microbioma vaginal.<sup>59,65,66</sup> Na verdade, alguns dados sugerem que a utilização de hormonas sexuais como método contraceptivo promove a eubiose, este efeito não é claro no caso dos contraceptivos apenas com progestativo.<sup>64,65</sup> As alterações no microbioma vaginal ocorrem maioritariamente em mulheres que não usam contraceção hormonal e são menos notórias com a utilização do DLIU-LNG, mesmo que sejam excluídas as mulheres sem hemorragia menstrual.<sup>59</sup>

Em suma, o microbioma vaginal é muito sensível ao ciclo menstrual e às hormonas circulantes. Contudo, ainda se desconhece o motivo de algumas mulheres terem um microbioma estável e outras sofrerem alterações rápidas na diversidade e na quantidade de microrganismos.

## 1.3

### Corrimento vaginal normal em casos de deficiência estrogénica fisiológica (raparigas ainda não menstruadas, pós-parto e mulheres pós-menopáusicas)

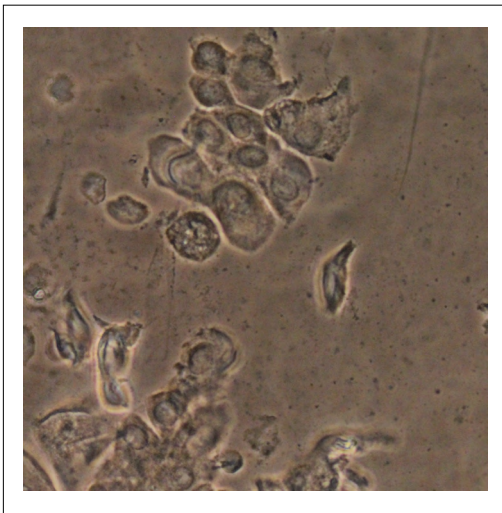
O corrimento vaginal normal varia nas diferentes fases da vida, uma vez que o microbioma vaginal é um sistema dinâmico que depende da hospedeira (fatores inflamatórios), da adaptação das bactérias vaginais (predomínio de espécies num nicho ecológico e dos seus metabolitos) e do ambiente (fatores hormonais e atividade sexual).<sup>23,56</sup>

Ao longo do ciclo de vida da mulher, existem três períodos fisiológicos de hipotrofia vaginal: 1) durante a infância, 2) no período pós-parto e na fase inicial da amamentação e 3) após a menopausa estar estabelecida.<sup>67</sup>

Após o nascimento, a vagina da criança recém-nascida é colonizada por lactobacilos maternos.<sup>31</sup> Durante o primeiro mês de vida, a mucosa vaginal encontra-se sob a influência dos estrogénios maternos.<sup>68</sup> Devido aos consequentes níveis elevados de glicogénio vaginal, a quantidade de lactobacilos é elevada, o pH vaginal é baixo e pode observar-se a presença de corrimento.<sup>69</sup> É possível detetar *Lactobacillus spp.*, *Prevotella spp.* ou *Sneathia spp.* na microbiota vaginal das recém-nascidas, a qual costuma ser semelhante ao microbioma vaginal ou cutâneo da mãe, conforme tenha sido parto vaginal ou cesariana, respetivamente.<sup>23,31</sup> Após este curto período, devido à redução do grau de estrogenização da mucosa vaginal, o pH vaginal aumenta, bem como a diversidade da microbiota vaginal.

Este ambiente hipoestrogénico e com pH aumentado é mantido até à puberdade.<sup>23</sup> A microbiota vaginal em raparigas pré-púberes é rica em espécies não lactobacilíferas.<sup>68,70</sup> O corrimento é habitualmente escasso. À medida que os níveis circulantes de hormonas sexuais aumentam gradualmente, a microbiota passa progressivamente a apresentar predomínio de lactobacilos.<sup>23, 71,72</sup> Ainda assim, não está claro qual será o CST típico de uma adolescente, nem quão estável é o seu microbioma. A correlação entre a composição do microbioma das mães e das suas filhas continua por determinar.<sup>71,73-75</sup>

O segundo período hipoestrogénico é o período pós-parto. O número de lactobacilos diminui drasticamente.<sup>73</sup> Este processo pode estar associado à redução do nível de estrogénio após o parto e durante a amamentação. (Figura 1.2) Outra teoria afirma que a alcalinidade



**Figura 1.2** Exame microscópico a fresco de uma amostra vaginal colhida de uma mulher a amamentar (400x, contraste de fase). Note-se a ausência de lactobacilos e de células epiteliais intermédias e superficiais.

dos lóquios impede o crescimento de *Lactobacillus spp.*<sup>76,77</sup> A baixa quantidade de lactobacilos é seguida de um aumento da proporção de *Clostridia spp.*, *Bacteroidia spp.*, *Prevotella spp.*, *Finexodia magna*, *Streptococcus anginosus* e outras espécies raras.<sup>77</sup> Estas comunidades são semelhantes ao microbioma intestinal pós-parto.<sup>73</sup>

Alguns autores afirmam que um aumento do pH vaginal sem sintomas de VB ou outra forma de disbiose é um indicador de menopausa.<sup>78</sup> A correlação entre o nível de estradiol e o pH está bem estabelecida.<sup>79</sup> No entanto, o processo é mais complexo: durante a perimenopausa, o nível de hormonas circulantes diminui, produzindo uma redução do predomínio dos lactobacilos e um aumento da diversidade de outras espécies.<sup>23</sup> Após a menopausa, esta nova redução do grau de estrogenização da mucosa vaginal conduz à perda de espessura do epitélio. Devido à diminuição do glicogénio e consequente redução dos lactobacilos e pH elevado, a diversidade de espécies presentes aumenta.<sup>68</sup> Gliniewicz *et al.* descreveram seis *clusters* ecológicos em mulheres pósmenopáusicas, de acordo com as espécies predominantes: *L. crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri*, *Gardnerella spp.*, *Bifidobacterium spp.* e co-dominância com diversas taxas.<sup>32</sup> Em estudos conduzidos para caracterizar a microbiota vaginal de mulheres pósmenopáusicas, foram identificadas associações entre diferentes composições taxonómicas e sintomas vaginais. A título de exemplo, Brotman *et al.* demonstraram que um microbioma vaginal com predomínio de *Fannyhessea (Atopobium) spp.* (CST IVB) estava associado a atrofia leve ou moderada, ao passo que o predomínio de *Streptococcus spp.* e *Prevotella spp.* (CST IVA) estava associado a sintomas graves.<sup>80</sup> Shen *et al.* observaram também que as mulheres pósmenopáusicas cujas comunidades apresentam predomínio de *L. gasseri/L. jensenii* tinham menos *secura vaginal* do que as outras mulheres.<sup>81</sup>

A importância do microbioma na incontinência urinária e outros sintomas urinários ainda é pouco clara.<sup>23,81</sup>

## 1.4

### Corrimento vaginal normal durante a gravidez

O estado fisiológico de gravidez caracteriza-se por alterações hormonais associadas à modulação imunitária, alterações comportamentais, alterações físico-químicas da mucosa e alterações no trato genital. Estes fatores influenciam o microbioma vaginal, que é diferente das mulheres não grávidas.<sup>73</sup> O volume de corrimento vaginal aumenta durante a gravidez, presumivelmente devido ao aumento da transudação associada à congestão vaginal. O fluido é geralmente branco ou amarelado e cremoso.

É habitual haver predomínio de lactobacilos durante a gravidez.<sup>61,77</sup> A comunidade torna-se mais estável e menos diversificada com a progressão da gravidez, provavelmente um efeito mediado pelo aumento dos níveis de estrogénio.<sup>23,73,82</sup> As alterações fisiológicas aumentam a deposição de glicogénio, que é degradado em ácido láctico e, consequentemente, produz uma diminuição do pH.<sup>35,61,73,83,84</sup> A sobre-regulação de processos pró-inflamatórios e o ácido D-láctico induzem a autofagia das bactérias.<sup>61,85</sup> O aumento do rácio entre o ácido D-láctico e o ácido L-láctico estimula a expressão de indutor extracelular das metaloproteinasas da matriz vaginal, que, por sua vez, pode ativar a matriz da metaloproteinase-8 e, subsequen-

temente, alterar a integridade cervical.<sup>77,86</sup> O ácido láctico promove a liberação de IL-1 $\beta$  e IL-8 das células epiteliais vaginais, o que sugere a existência de uma relação sinérgica entre a ativação inflamatória da hospedeira e a composição microbiana.<sup>77</sup> Estes mecanismos reduzem a probabilidade de ocorrência de vaginite aeróbica durante a gravidez, inibem a *E. coli* e estimulam o predomínio de *L. crispatus*.<sup>61,87,88</sup> Os estudos demonstram que, além do predomínio de *L. crispatus* na gravidez em mulheres caucasianas e asiáticas, são também comuns as comunidades com predomínio de *L. jensenii* e *L. gasseri*. A microbiota vaginal das mulheres afro-americanas tem maior probabilidade de apresentar predomínio de *L. iners* durante a gravidez.<sup>77</sup>

## 1.5

### Fatores que contribuem para as variações na composição do corrimento vaginal

#### Stress

O *stress* está associado a um risco acrescido de VB.<sup>89,90</sup> O *stress* induz a liberação de cortisol e noradrenalina a partir do córtex suprarrenal. O cortisol afeta o nível de estrogénio e tem um efeito inibidor na maturação das células epiteliais vaginais. Consequentemente, devido à redução da quantidade de glicogénio, a proporção de lactobacilos diminui e, por este motivo, é produzido menos ácido láctico.<sup>91-93</sup> Vários estudos demonstraram que, mesmo quando co-administrado com estrogénios, o cortisol inibe a deposição de glicogénio.<sup>89,93</sup> Esta alteração diminui as propriedades anti-inflamatórias dos produtos dos lactobacilos e potencia a resposta pró-inflamatória, conduzindo à abundância de organismos anaeróbios facultativos ou ao agravamento dos sintomas de vulvovaginite.<sup>91</sup> O aumento da noradrenalina incrementa a resposta pró-inflamatória e afeta a estabilidade da microbiota.<sup>94</sup>

#### Atividade sexual

Um estudo em trabalhadoras do sexo mostrou que a atividade sexual recente está relacionada com o aumento da diversidade do microbioma.<sup>95</sup> Alguns comportamentos sexuais aumentam a probabilidade de ocorrência de VB.<sup>60,96-99</sup> Os fatores de risco identificados incluem a frequência, o aumento do número de parceiros sexuais, a prática de relações sexuais com penetração desprotegidas ou ter parceiras do sexo feminino. Por outro lado, a utilização de preservativo é um fator de proteção.<sup>93,100,101</sup>

#### Duches vaginais

A prática de duche vaginal tem sido associada a alterações no corrimento vaginal, nomeadamente VB, em algumas mulheres. A lavagem da vagina reduz mecanicamente a abundância de bactérias, incluindo lactobacilos.<sup>93</sup> Contudo, a inibição das bactérias nem sempre é o principal motivo de perturbação devido aos duches vaginais. Segundo Hesham *et al.*, alguns produtos (como o vinagre) não inibem o crescimento bacteriano,<sup>102</sup> no entanto, observou-se um aumento da indução da morte das células epiteliais vaginais, desencadeada



por uma resposta pró-inflamatória com elevação de IL-6 e IL-1 $\beta$ , com a utilização de vinagre ou iodo.<sup>93,102</sup> Os duches vaginais inibiram o crescimento de *E. coli*. Na presença de mais lactobacilos, observa-se menos morte das células epiteliais.<sup>102</sup> Alguns investigadores observaram que, mesmo sem efeito sobre o pH vaginal, os produtos aumentam a diversidade das bactérias anaeróbias e promovem a ocorrência de candidíase sintomática.<sup>103,104</sup> Contudo, alguns estudos demonstraram que a interrupção da prática de duche vaginal nas mulheres com VB não é suficiente para restaurar o predomínio de lactobacilos na microbiota.<sup>105</sup> Após uma avaliação cuidadosa do contexto cultural, a prática de duche vaginal deve ser desincentivada.

## Tabagismo

O tabagismo está associado à VB e a uma maior prevalência do CST-IV.<sup>106</sup> Esta situação pode dever-se à estimulação do crescimento de *Gardnerella spp.* e *Mobiluncus spp.* e não à depleção dos lactobacilos.<sup>107</sup> As consumidoras de cigarros apresentavam maior quantidade de aminas biogénicas, tais como a agmatina, cadaverina, putrescina, triptamina e tiramina, que afetam a virulência dos agentes patogénicos infecciosos e contribuem para um odor vaginal desagradável.<sup>108</sup>

## Dieta

Foram feitos vários estudos para estudar a relação entre a dieta e a composição da microbiota vaginal. Ainda não está esclarecida a associação entre a microbiota vaginal e a ingestão de açúcar, fibra, proteína ou gordura, embora alguns estudos tenham levantado a hipótese de uma dieta rica em amido poder aumentar o glicogénio vaginal e, assim, ter um efeito positivo nos lactobacilos.<sup>109,110</sup> No entanto, uma carga glicémica elevada foi associada à progressão da VB.<sup>111</sup> Saraf *et al.* observaram ainda que uma dieta rica em gordura contribui para o aumento do estrogénio e, consequentemente, para o nível de glicogénio vaginal.<sup>112</sup> Por outro lado, Naggars *et al.* demonstraram que a ingestão elevada de gordura estava associada a uma VB grave.<sup>112</sup> As dietas vegetarianas podem estar relacionadas com uma maior diversidade microbiana vaginal.<sup>109</sup>

## 1.6

### Raças – Composição do corrimento vaginal e da microbiota vaginal

Está bem estabelecido que a bactéria numericamente predominante na vagina varia consoante a raça. *L. crispatus*, *L. jensenii* e *L. gasseri* são geralmente mais prevalentes nas mulheres brancas e asiáticas do que nas mulheres negras e hispânicas.<sup>113</sup> Nas mulheres afro-americanas, o perfil mais comum é o predomínio de *L. iners*, seguido de *Gardnerella spp.*, bactérias associadas à VB (BVAB) 1 e *L. crispatus*.<sup>114</sup> Observou-se um padrão semelhante em mulheres hispânicas.<sup>113</sup> A composição do ecossistema vaginal em jovens negras estava associada aos níveis de glicogénio e não ao estradiol e stress psicossocial.<sup>113</sup> Consequentemente, o pH vaginal médio é também mais elevado nestes grupos.<sup>24,115</sup> Os motivos destas variações na composição da microbiota vaginal ainda são especulativos. Embora tenham sido identificadas diferenças na composição da microbiota vaginal entre diferentes grupos



étnicos ou raciais, poderá haver confundimento no estabelecimento de uma associação entre a etnia e a composição do microbiota vaginal, devido a outros fatores que se sabe que a influenciam, incluindo a prática de duche vaginal, as redes sexuais, práticas culturais e outros fatores discutidos anteriormente.

## 1.7

### Resumo e conclusões

O corrimento vaginal pode ser tanto um sinal como um sintoma. As características do corrimento abordadas anteriormente incluem a sua quantidade, cor, consistência, odor e pH. Não existe um padrão uniforme considerado normal para o corrimento vaginal, uma vez que as suas características sofrem alterações durante a menstruação, dependem do estilo de vida, variam ao longo do tempo e apresentam diferenças raciais. De facto, tendo particularmente em conta o papel relevante das hormonas sexuais na fisiologia da vagina, podem estabelecer-se diferentes estados de normalidade em recém-nascidas, raparigas pré-púberes, mulheres não grávidas em idade reprodutiva e durante a fase involutiva da pós-menopausa. Nos intervalos entre estes estados, devem ser consideradas fases de transição: puberdade, gravidez, puerpério e perimenopausa. Durante décadas, presumiu-se, quase de forma dogmática, que uma vagina dita saudável teria necessariamente de apresentar um predomínio de lactobacilos. Contudo, mais recentemente, demonstrou-se que um número significativo de mulheres assintomáticas apresenta uma microbiota com predomínio de espécies não lactobacilíferas.<sup>24</sup>

Os métodos moleculares que permitem uma caracterização abrangente do microbioma, do metaboloma e do proteoma vaginais permitirão aprofundar o conhecimento da composição e da função do microbioma vaginal na saúde e na doença.

### Recomendações

Recomendação	Qualidade da evidência	Força da recomendação
A perceção de aumento da quantidade de corrimento não é obrigatoriamente patológica e não carece necessariamente de tratamento.	4	C
Na ausência de sintomas, não se recomenda o tratamento de uma microbiota vaginal não ideal.	5	D
A utilização de contraceptivos hormonais promove a eubiose.	4	C

### Bibliografia

1. Mitchell, H., Vaginal discharge--causes, diagnosis, and treatment. *Bmj* 2004, 328, (7451), 1306-8.
2. Rao, V. L.; Mahmood, T., Vaginal discharge. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine* 2020, 30, (1), 11-18.
3. Eschenbach, D. A.; Thwin, S. S.; Patton, D. L.; Hooton, T. M.; Stapleton, A. E.; Agnew, K.; Winter, C.; Meier, A.; Stamm, W. E., Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora. *Clin Infect Dis* 2000, 30, (6), 901-7.
4. Karasz, A.; Anderson, M., The vaginitis monologues: women's experiences of vaginal complaints in a primary care setting. *Soc Sci Med* 2003, 56, (5), 1013-21.

5. Anderson, M.; Karasz, A.; Friedland, S., Are vaginal symptoms ever normal? a review of the literature. *MedGenMed* 2004, 6, (4), 49.
6. Chaturvedi, S. K.; Chandra, P. S.; Issac, M. K.; Sudarshan, C. Y., Somatization misattributed to non-pathological vaginal discharge. *J Psychosom Res* 1993, 37, (6), 575-9.
7. Owen, D. H.; Katz, D. F., A vaginal fluid simulant. *Contraception* 1999, 59, (2), 91-5.
8. Dubinskaya, A.; Guthrie, T.; Anger, J. T.; Eilber, K. S.; Berman, J. R., Local Genital Arousal: Mechanisms for Vaginal Lubrication. *Current Sexual Health Reports* 2021, 13, (2), 45-53.
9. Huggins, G. R.; Preti, G., Vaginal odors and secretions. *Clin Obstet Gynecol* 1981, 24, (2), 355-77.
10. Kim, Y. E.; Kim, K.; Oh, H. B.; Lee, S. K.; Kang, D., Quantitative proteomic profiling of Cervicovaginal fluid from pregnant women with term and preterm birth. *Proteome Sci* 2021, 19, (1), 3.
11. Anderson, D. J.; Marathe, J.; Pudney, J., The structure of the human vaginal stratum corneum and its role in immune defense. *Am J Reprod Immunol* 2014, 71, (6), 618-23.
12. Donders, G. G., Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007, 21, (3), 355-73.
13. Givan, A. L.; White, H. D.; Stern, J. E.; Colby, E.; Gosselin, E. J.; Guyre, P. M.; Wira, C. R., Flow cytometric analysis of leukocytes in the human female reproductive tract: comparison of fallopian tube, uterus, cervix, and vagina. *Am J Reprod Immunol* 1997, 38, (5), 350-9.
14. Monin, L.; Whettlock, E. M.; Male, V., Immune responses in the human female reproductive tract. *Immunology* 2020, 160, (2), 106-115.
15. Mancuso, A. C.; Ryan, G. L., Normal Vulvovaginal Health in Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015, 28, (3), 132-5.
16. Moncla, B. J.; Chappell, C. A.; Debo, B. M.; Meyn, L. A., The Effects of Hormones and Vaginal Microflora on the Glycome of the Female Genital Tract: Cervical-Vaginal Fluid. *PLoS One* 2016, 11, (7), e0158687.
17. Chappell, C. A.; Rohan, L. C.; Moncla, B. J.; Wang, L.; Meyn, L. A.; Bunge, K.; Hillier, S. L., The effects of reproductive hormones on the physical properties of cervicovaginal fluid. *Am J Obstet Gynecol* 2014, 211, (3), 226.e1-7.
18. Nasioudis, D.; Beghini, J.; Bongiovanni, A. M.; Giraldo, P. C.; Linhares, I. M.; Witkin, S. S.,  $\alpha$ -Amylase in Vaginal Fluid: Association With Conditions Favorable to Dominance of Lactobacillus. *Reprod Sci* 2015, 22, (11), 1393-8.
19. Nunn, K. L.; Clair, G. C.; Adkins, J. N.; Engbrecht, K.; Fillmore, T.; Forney, L. J., Amylases in the Human Vagina. *mSphere* 2020, 5, (6).
20. Spear, G. T.; French, A. L.; Gilbert, D.; Zariffard, M. R.; Mirmonsef, P.; Sullivan, T. H.; Spear, W. W.; Landay, A.; Micci, S.; Lee, B. H.; Hamaker, B. R., Human  $\alpha$ -amylase present in lower-genital-tract mucosal fluid processes glycogen to support vaginal colonization by Lactobacillus. *J Infect Dis* 2014, 210, (7), 1019-28.
21. Linhares, I. M.; Sisti, G.; Minis, E.; de Freitas, G. B.; Moron, A. F.; Witkin, S. S., Contribution of Epithelial Cells to Defense Mechanisms in the Human Vagina. *Curr Infect Dis Rep* 2019, 21, (9), 30.
22. Dabee, S.; Barnabas, S. L.; Lennard, K. S.; Jaumdally, S. Z.; Gamielidien, H.; Balle, C.; Happel, A. U.; Murugan, B. D.; Williams, A. L.; Mkhize, N.; Dietrich, J.; Lewis, D. A.; Chiodi, F.; Hope, T. J.; Shattock, R.; Gray, G.; Bekker, L. G.; Jaspán, H. B.; Passmore, J. S., Defining characteristics of genital health in South African adolescent girls and young women at high risk for HIV infection. *PLoS One* 2019, 14, (4), e0213975.
23. Verstraelen, H.; Vieira-Baptista, P.; De Seta, F.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: I. Research Development, Lexicon, Defining "Normal" and the Dynamics Throughout Women's Lives. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 73-78.
24. Ravel, J.; Gajer, P.; Abdo, Z.; Schneider, G. M.; Koenig, S. S.; McCulle, S. L.; Karlebach, S.; Gorle, R.; Russell, J.; Tacket, C. O.; Brotman, R. M.; Davis, C. C.; Ault, K.; Peralta, L.; Forney, L. J., Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011, 108 Suppl 1, (Suppl 1), 4680-7.
25. Lamont, R. F.; Sobel, J. D.; Akins, R. A.; Hassan, S. S.; Chaiworapongsa, T.; Kusanovic, J. P.; Romero, R., The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *Bjog* 2011, 118, (5), 533-49.
26. Kovachev, S., Defence factors of vaginal lactobacilli. *Crit Rev Microbiol* 2018, 44, (1), 31-39.
27. McKinnon, L. R.; Achilles, S. L.; Bradshaw, C. S.; Burgener, A.; Cricitti, T.; Fredricks, D. N.; Jaspán, H. B.; Kaul, R.; Kaushic, C.; Klatt, N.; Kwon, D. S.; Marrazzo, J. M.; Masson, L.; McClelland, R. S.; Ravel, J.; van de Wijgert, J.; Vodstrcil, L. A.; Tachedjian, G., The Evolving Facets of Bacterial Vaginosis: Implications for HIV Transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2019, 35, (3), 219-228.
28. Han, Y.; Liu, Z.; Chen, T., Role of Vaginal Microbiota Dysbiosis in Gynecological Diseases and the Potential Interventions. *Front Microbiol* 2021, 12, 643422.
29. Petrova, M. I.; Reid, G.; Vaneechoutte, M.; Lebeer, S., Lactobacillus iners: Friend or Foe? *Trends Microbiol* 2017, 25, (3), 182-191.
30. Macklaim, J. M.; Gloor, G. B.; Anukam, K. C.; Cribby, S.; Reid, G., At the crossroads of vaginal health and disease, the genome sequence of Lactobacillus iners AB-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011, 108 Suppl 1, (Suppl 1), 4688-95.

31. Dominguez-Bello, M. G.; Costello, E. K.; Contreras, M.; Magris, M.; Hidalgo, G.; Fierer, N.; Knight, R., Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010, 107, (26), 11971-5.
32. Gliniewicz, K.; Schneider, G. M.; Ridenhour, B. J.; Williams, C. J.; Song, Y.; Farage, M. A.; Miller, K.; Forney, L. J., Comparison of the Vaginal Microbiomes of Premenopausal and Postmenopausal Women. *Front Microbiol* 2019, 10, 193.
33. Srinivasan, S.; Hoffman, N. G.; Morgan, M. T.; Matsen, F. A.; Fiedler, T. L.; Hall, R. W.; Ross, F. J.; McCoy, C. O.; Bumgarner, R.; Marrazzo, J. M.; Fredricks, D. N., Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. *PLoS One* 2012, 7, (6), e37818.
34. Lev-Sagie, A.; De Setta, F.; Verstraelen, H.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Vieira-Baptista, P., The Vaginal Microbiome: II. Vaginal Dysbiotic Conditions. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 79-84.
35. Romero, R.; Hassan, S. S.; Gajer, P.; Tarca, A. L.; Fadrosh, D. W.; Nikita, L.; Galuppi, M.; Lamont, R. F.; Chaemsaitong, P.; Miranda, J.; Chaiworapongsa, T.; Ravel, J., The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* 2014, 2, (1), 4.
36. Chaban, B.; Links, M. G.; Jayaprakash, T. P.; Wagner, E. C.; Bourque, D. K.; Lohn, Z.; Albert, A. Y.; van Schalkwyk, J.; Reid, G.; Hemmingsen, S. M.; Hill, J. E.; Money, D. M., Characterization of the vaginal microbiota of healthy Canadian women through the menstrual cycle. *Microbiome* 2014, 2, 23.
37. Madere, F. S.; Monaco, C. L., The female reproductive tract virome: understanding the dynamic role of viruses in gynecological health and disease. *Curr Opin Virol* 2022, 52, 15-23.
38. Happel, A. U.; Balle, C.; Maust, B. S.; Konstantinus, I. N.; Gill, K.; Bekker, L. G.; Froissart, R.; Passmore, J. A.; Karaoz, U.; Varsani, A.; Jaspán, H., Presence and Persistence of Putative Lytic and Temperate Bacteriophages in Vaginal Metagenomes from South African Adolescents. *Viruses* 2021, 13, (12).
39. Jakobsen, R. R.; Haahr, T.; Humaidan, P.; Jensen, J. S.; Kot, W. P.; Castro-Mejia, J. L.; Deng, L.; Leser, T. D.; Nielsen, D. S., Characterization of the Vaginal DNA Virome in Health and Dysbiosis. *Viruses* 2020, 12, (10).
40. Van Belleghem, J. D.; Dąbrowska, K.; Vaneechoutte, M.; Barr, J. J.; Bollyky, P. L., Interactions between Bacteriophage, Bacteria, and the Mammalian Immune System. *Viruses* 2018, 11, (1).
41. Da Costa, A. C.; Moron, A. F.; Forney, L. J.; Linhares, I. M.; Sabino, E.; Costa, S. F.; Mendes-Correa, M. C.; Witkin, S. S., Identification of bacteriophages in the vagina of pregnant women: a descriptive study. *BJOG* 2021, 128, (6), 976-982.
42. Wylie, K. M.; Wylie, T. N.; Cahill, A. G.; Macones, G. A.; Tuuli, M. G.; Stout, M. J., The vaginal eukaryotic DNA virome and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2018, 219, (2), 189.e1-189.e12.
43. Wylie, K. M.; Mihindukulasuriya, K. A.; Zhou, Y.; Sodergren, E.; Storch, G. A.; Weinstock, G. M., Metagenomic analysis of double-stranded DNA viruses in healthy adults. *BMC Biol* 2014, 12, 71.
44. Eskew, A. M.; Stout, M. J.; Bedrick, B. S.; Riley, J. K.; Omurtag, K. R.; Jimenez, P. T.; Odem, R. R.; Ratts, V. S.; Keller, S. L.; Jungheim, E. S.; Wylie, K. M., Association of the eukaryotic vaginal virome with prophylactic antibiotic exposure and reproductive outcomes in a subfertile population undergoing in vitro fertilisation: a prospective exploratory study. *BJOG* 2020, 127, (2), 208-216.
45. Cardenas, I.; Mor, G.; Aldo, P.; Lang, S. M.; Stabach, P.; Sharp, A.; Romero, R.; Mazaki-Tovi, S.; Gervasi, M.; Means, R. E., Placental viral infection sensitizes to endotoxin-induced pre-term labor: a double hit hypothesis. *Am J Reprod Immunol* 2011, 65, (2), 110-7.
46. Sobel, J. D., Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 2016, 214, (1), 15-21.
47. Sobel, J. D., Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007, 369, (9577), 1961-71.
48. Verma, A.; Gaffen, S. L.; Swidergall, M., Innate Immunity to Mucosal Candida Infections. *J Fungi (Basel)* 2017, 3, (4).
49. Rosati, D.; Bruno, M.; Jaeger, M.; Ten Oever, J.; Netea, M. G., Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Immunological Perspective. *Microorganisms* 2020, 8, (2).
50. Brown, S. E.; Schwartz, J. A.; Robinson, C. K.; O Hanlon, D. E.; Bradford, L. L.; He, X.; Mark, K. S.; Bruno, V. M.; Ravel, J.; Brotman, R. M., The Vaginal Microbiota and Behavioral Factors Associated With Genital Candida albicans Detection in Reproductive-Age Women. *Sex Transm Dis* 2019, 46, (11), 753-758.
51. D'Enfert, C.; Kaune, A. K.; Alaban, L. R.; Chakraborty, S.; Cole, N.; Delavy, M.; Kosmala, D.; Marsaux, B.; Fróis-Martins, R.; Morelli, M.; Rosati, D.; Valentine, M.; Xie, Z.; Emritloll, Y.; Warn, P. A.; Bequet, F.; Bougnoux, M. E.; Bornes, S.; Gresnigt, M. S.; Hube, B.; Jacobsen, I. D.; Legrand, M.; Leibundgut-Landmann, S.; Manichanh, C.; Munro, C. A.; Netea, M. G.; Queiroz, K.; Roget, K.; Thomas, V.; Thoral, C.; Van den Abbeele, P.; Walker, A. W.; Brown, A. J. P., The impact of the Fungus-Host-Microbiota interplay upon Candida albicans infections: current knowledge and new perspectives. *FEMS Microbiol Rev* 2021, 45, (3).
52. De Setta, F.; Lonnee-Hoffmann, R.; Campisciano, G.; Comar, M.; Verstraelen, H.; Vieira-Baptista, P.; Ventolini, G.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: III. The Vaginal Microbiome in Various Urogenital Disorders. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 85-92.

53. Kennedy, M. A.; Sobel, J. D., Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non-albicans Candida Species: New Insights. *Curr Infect Dis Rep* 2010, 12, (6), 465-70.
54. Powell, A. M.; Gracely, E.; Nyirjesy, P., Non-albicans Candida Vulvovaginitis: Treatment Experience at a Tertiary Care Vaginitis Center. *J Low Genit Tract Dis* 2016, 20, (1), 85-9.
55. Ray, D.; Goswami, R.; Banerjee, U.; Dadhwal, V.; Goswami, D.; Mandal, P.; Sreenivas, V.; Kochupillai, N., Prevalence of *Candida glabrata* and its response to boric acid vaginal suppositories in comparison with oral fluconazole in patients with diabetes and vulvovaginal candidiasis. *Diabetes Care* 2007, 30, (2), 312-7.
56. Willems, H. M. E.; Ahmed, S. S.; Liu, J.; Xu, Z.; Peters, B. M., Vulvovaginal Candidiasis: A Current Understanding and Burning Questions. *J Fungi (Basel)* 2020, 6, (1).
57. Bradley, F.; Birse, K.; Hasselrot, K.; Noël-Romas, L.; Introini, A.; Wefer, H.; Seifert, M.; Engstrand, L.; Tjernlund, A.; Broliden, K.; Burgener, A. D., The vaginal microbiome amplifies sex hormone-associated cyclic changes in cervicovaginal inflammation and epithelial barrier disruption. *Am J Reprod Immunol* 2018, 80, (1), e12863.
58. Wira, C. R.; Rodriguez-Garcia, M.; Patel, M. V., The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. *Nat Rev Immunol* 2015, 15, (4), 217-30.
59. Krog, M. C.; Hugerth, L. W.; Fransson, E.; Bashir, Z.; Nyboe Andersen, A.; Edfeldt, G.; Engstrand, L.; Schuppe-Koistinen, I.; Nielsen, H. S., The healthy female microbiome across body sites: effect of hormonal contraceptives and the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2022, 37, (7), 1525-1543.
60. Gajer, P.; Brotman, R. M.; Bai, G.; Sakamoto, J.; Schütte, U. M.; Zhong, X.; Koenig, S. S.; Fu, L.; Ma, Z. S.; Zhou, X.; Abdo, Z.; Forney, L. J.; Ravel, J., Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med* 2012, 4, (132), 132ra52.
61. Amabebe, E.; Anumba, D. O. C., The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front Med (Lausanne)* 2018, 5, 181.
62. Jie, Z.; Chen, C.; Hao, L.; Li, F.; Song, L.; Zhang, X.; Zhu, J.; Tian, L.; Tong, X.; Cai, K.; Zhang, Z.; Ju, Y.; Yu, X.; Li, Y.; Zhou, H.; Lu, H.; Qiu, X.; Li, Q.; Liao, Y.; Zhou, D.; Lian, H.; Zuo, Y.; Chen, X.; Rao, W.; Ren, Y.; Wang, Y.; Zi, J.; Wang, R.; Liu, N.; Wu, J.; Zhang, W.; Liu, X.; Zong, Y.; Liu, W.; Xiao, L.; Hou, Y.; Xu, X.; Yang, H.; Wang, J.; Kristiansen, K.; Jia, H., Life History Recorded in the Vagino-cervical Microbiome Along with Multi-omics. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2021.
63. Balle, C.; Konstantinus, I. N.; Jaumdally, S. Z.; Havvarimana, E.; Lennard, K.; Esra, R.; Barnabas, S. L.; Happel, A. U.; Moodie, Z.; Gill, K.; Pidwell, T.; Karaoz, U.; Brodie, E.; Maseko, V.; Gamieldien, H.; Bosinger, S. E.; Myer, L.; Bekker, L. G.; Passmore, J. S.; Jaspán, H. B., Hormonal contraception alters vaginal microbiota and cytokines in South African adolescents in a randomized trial. *Nat Commun* 2020, 11, (1), 5578.
64. Bastianelli, C.; Farris, M.; Bianchi, P.; Benagiano, G., The effect of different contraceptive methods on the vaginal microbiome. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021, 14, (7), 821-836.
65. Ratten, L. K.; Plummer, E. L.; Bradshaw, C. S.; Fairley, C. K.; Murray, G. L.; Garland, S. M.; Bateson, D.; Tachedjian, G.; Masson, L.; Vodstrcil, L. A., The Effect of Exogenous Sex Steroids on the Vaginal Microbiota: A Systematic Review. *Front Cell Infect Microbiol* 2021, 11, 732423.
66. Bassis, C. M.; Allsworth, J. E.; Wahl, H. N.; Sack, D. E.; Young, V. B.; Bell, J. D., Effects of intrauterine contraception on the vaginal microbiota. *Contraception* 2017, 96, (3), 189-195.
67. Pérez-López, F. R.; Vieira-Baptista, P.; Phillips, N.; Cohen-Sacher, B.; Fialho, S.; Stockdale, C. K., Clinical manifestations and evaluation of postmenopausal vulvovaginal atrophy. *Gynecol Endocrinol* 2021, 37, (8), 740-745.
68. Godha, K.; Tucker, K. M.; Biehl, C.; Archer, D. F.; Mirkin, S., Human vaginal pH and microbiota: an update. *Gynecol Endocrinol* 2018, 34, (6), 451-455.
69. Farage, M.; Maibach, H., Lifetime changes in the vulva and vagina. *Arch Gynecol Obstet* 2006, 273, (4), 195-202.
70. Zuckerman, A.; Romano, M., Clinical Recommendation: Vulvovaginitis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016, 29, (6), 673-679.
71. Hickey, R. J.; Zhou, X.; Settles, M. L.; Erb, J.; Malone, K.; Hansmann, M. A.; Shew, M. L.; Van Der Pol, B.; Fortenberry, J. D.; Forney, L. J., Vaginal microbiota of adolescent girls prior to the onset of menarche resemble those of reproductive-age women. *mBio* 2015, 6, (2).
72. Biro, F. M.; Pinney, S. M.; Huang, B.; Baker, E. R.; Walt Chandler, D.; Dorn, L. D., Hormone changes in peripubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99, (10), 3829-35.
73. Gupta, P.; Singh, M. P.; Goyal, K., Diversity of Vaginal Microbiome in Pregnancy: Deciphering the Obscurity. *Front Public Health* 2020, 8, 326.
74. Rasmussen, M. A.; Thorsen, J.; Dominguez-Bello, M. G.; Blaser, M. J.; Mortensen, M. S.; Brejnrod, A. D.; Shah, S. A.; Hjelmsø, M. H.; Lehtimäki, J.; Trivedi, U.; Bisgaard, H.; Sørensen, S. J.; Stokholm, J., Ecological succession in the vaginal microbiota during pregnancy and birth. *The ISME Journal* 2020, 14, (9), 2325-2335.
75. France, M. T.; Brown, S. E.; Rompalo, A. M.; Brotman, R. M.; Ravel, J., Identification of shared bacterial strains in the vaginal microbiota of related and unrelated reproductive-age mothers and daughters using genome-resolved metagenomics. *PLOS ONE* 2022, 17, (10), e0275908.

76. Odogwu, N. M.; Onebunne, C. A.; Chen, J.; Ayeni, F. A.; Walther-Antonio, M. R. S.; Olayemi, O. O.; Chia, N.; Omigbodun, A. O., *Lactobacillus crispatus* thrives in pregnancy hormonal milieu in a Nigerian patient cohort. *Sci Rep* 2021, 11, (1), 18152.
77. MacIntyre, D. A.; Chandiramani, M.; Lee, Y. S.; Kindinger, L.; Smith, A.; Angelopoulos, N.; Lehne, B.; Arulkumaran, S.; Brown, R.; Teoh, T. G.; Holmes, E.; Nichololson, J. K.; Marchesi, J. R.; Bennett, P. R., The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci Rep* 2015, 5, 8988.
78. Lehtoranta, L.; Ala-Jaakkola, R.; Laitila, A.; Maukonen, J., Healthy Vaginal Microbiota and Influence of Probiotics Across the Female Life Span. *Front Microbiol* 2022, 13, 819958.
79. Caillouette, J. C.; Sharp, C. F., Jr.; Zimmerman, G. J.; Roy, S., Vaginal pH as a marker for bacterial pathogens and menopausal status. *Am J Obstet Gynecol* 1997, 176, (6), 1270-5; discussion 1275-7.
80. Brotman, R. M.; Shardell, M. D.; Gajer, P.; Fadrosch, D.; Chang, K.; Silver, M. I.; Viscidi, R. P.; Burke, A. E.; Ravel, J.; Gravitt, P. E., Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause* 2014, 21, (5), 450-8.
81. Shen, J.; Song, N.; Williams, C. J.; Brown, C. J.; Yan, Z.; Xu, C.; Forney, L. J., Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis. *Sci Rep* 2016, 6, 24380.
82. Walther-António, M. R.; Jeraldo, P.; Berg Miller, M. E.; Yeoman, C. J.; Nelson, K. E.; Wilson, B. A.; White, B. A.; Chia, N.; Creedon, D. J., Pregnancy's stronghold on the vaginal microbiome. *PLoS One* 2014, 9, (6), e98514.
83. Smith, S. B.; Ravel, J., The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol* 2017, 595, (2), 451-463.
84. Hay, P., Vaginal discharge. *Medicine* 2018, 46, (6), 319-324.
85. Ramos Bde, A.; Kanninen, T. T.; Sisti, G.; Witkin, S. S., Microorganisms in the female genital tract during pregnancy: tolerance versus pathogenesis. *Am J Reprod Immunol* 2015, 73, (5), 383-9.
86. Witkin, S. S.; Mendes-Soares, H.; Linhares, I. M.; Jayaram, A.; Ledger, W. J.; Forney, L. J., Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implications for protection against upper genital tract infections. *mBio* 2013, 4, (4).
87. Donders, G.; Bellen, G.; Rezeberga, D., Aerobic vaginitis in pregnancy. *Bjog* 2011, 118, (10), 1163-70.
88. Vieira-Baptista, P.; Lima-Silva, J.; Pinto, C.; Saldanha, C.; Beires, J.; Martinez-de-Oliveira, J.; Donders, G., Bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vaginal inflammation and major Pap smear abnormalities. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016, 35, (4), 657-64.
89. Nansel, T. R.; Riggs, M. A.; Yu, K. F.; Andrews, W. W.; Schwebke, J. R.; Klebanoff, M. A., The association of psychosocial stress and bacterial vaginosis in a longitudinal cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2006, 194, (2), 381-6.
90. Turpin, R.; Slopen, N.; Borgogna, J. C.; Yeoman, C. J.; He, X.; Miller, R. S.; Klebanoff, M. A.; Ravel, J.; Brotman, R. M., Perceived Stress and Molecular Bacterial Vaginosis in the National Institutes of Health Longitudinal Study of Vaginal Flora. *Am J Epidemiol* 2021, 190, (11), 2374-2383.
91. Amabebe, E.; Anumba, D. O. C., Psychosocial Stress, Cortisol Levels, and Maintenance of Vaginal Health. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018, 9, 568.
92. Padgett, D. A.; Glaser, R., How stress influences the immune response. *Trends Immunol* 2003, 24, (8), 444-8.
93. Kwon, M. S.; Lee, H. K., Host and Microbiome Interplay Shapes the Vaginal Microenvironment. *Front Immunol* 2022, 13, 919728.
94. Witkin, S. S.; Linhares, I. M., Why do lactobacilli dominate the human vaginal microbiota? *Bjog* 2017, 124, (4), 606-611.
95. Sivo, A.; Mwatelah, R.; Kambaran, C.; Gebrebrhan, H.; Becker, M. G.; Ma, H.; Klatt, N. R.; Zevin, A. S.; King'ola, N.; Wambua, S.; Gichangi, P.; Cheuk, E.; McLaren, P. J.; Mishra, S.; Becker, M.; McKinnon, L. R., Sex Work Is Associated With Increased Vaginal Microbiome Diversity in Young Women From Mombasa, Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020, 85, (1), 79-87.
96. Ratten, L. K.; Plummer, E. L.; Murray, G. L.; Danielewski, J.; Fairley, C. K.; Garland, S. M.; Hocking, J. S.; Tachedjian, G.; Chow, E.; Bradshaw, C. S.; Vodstrcil, L. A., Sex is associated with the persistence of non-optimal vaginal microbiota following treatment for bacterial vaginosis: a prospective cohort study. *Bjog* 2021, 128, (4), 756-767.
97. Plummer, E. L.; Vodstrcil, L. A.; Fairley, C. K.; Tabrizi, S. N.; Garland, S. M.; Law, M. G.; Hocking, J. S.; Fethers, K. A.; Bulach, D. M.; Murray, G. L.; Bradshaw, C. S., Sexual practices have a significant impact on the vaginal microbiota of women who have sex with women. *Sci Rep* 2019, 9, (1), 19749.
98. Wessels, J. M.; Lajoie, J.; Vitali, D.; Omollo, K.; Kimani, J.; Oyugi, J.; Cheruiyot, J.; Kimani, M.; Mungai, J. N.; Akolo, M.; Stearns, J. C.; Surette, M. G.; Fowke, K. R.; Kaushic, C., Association of high-risk sexual behaviour with diversity of the vaginal microbiota and abundance of *Lactobacillus*. *PLoS One* 2017, 12, (11), e0187612.
99. Schwebke, J. R.; Richey, C. M.; Weiss, H. L., Correlation of behaviors with microbiological changes in vaginal flora. *J Infect Dis* 1999, 180, (5), 1632-6.
100. Fethers, K. A.; Fairley, C. K.; Hocking, J. S.; Gurrin, L. C.; Bradshaw, C. S., Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008, 47, (11), 1426-35.
101. Vodstrcil, L. A.; Muzny, C. A.; Plummer, E. L.; Sobel, J. D.; Bradshaw, C. S., Bacterial vaginosis: drivers of recurrence and challenges and opportunities in partner treatment. *BMC Med* 2021, 19, (1), 194.
102. Hesham, H.; Mitchell, A. J.; Bergerat, A.; Hung, K.; Mitchell, C. M., Impact of vaginal douching products on vaginal *Lactobacillus*, *Escherichia coli* and epithelial immune responses. *Sci Rep* 2021, 11, (1), 23069.

103. Van der Veer, C.; Bruisten, S. M.; van Houdt, R.; Matser, A. A.; Tachedjian, G.; van de Wijgert, J.; de Vries, H. J. C.; van der Helm, J. J., Effects of an over-the-counter lactic-acid containing intra-vaginal douching product on the vaginal microbiota. *BMC Microbiol* 2019, 19, (1), 168.
104. Gondwe, T.; Ness, R.; Totten, P. A.; Astete, S.; Tang, G.; Gold, M. A.; Martin, D.; Haggerty, C. L., Novel bacterial vaginosis-associated organisms mediate the relationship between vaginal douching and pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect* 2020, 96, (6), 439-444.
105. Brown, S. E.; He, X.; Shardell, M. D.; Ravel, J.; Ghanem, K. G.; Zenilman, J. M.; Brotman, R. M., Douching cessation and molecular bacterial vaginosis: a reanalysis of archived specimens. *Sex Transm Infect* 2022.
106. Brotman, R. M.; He, X.; Gajer, P.; Fadrosch, D.; Sharma, E.; Mongodin, E. F.; Ravel, J.; Glover, E. D.; Rath, J. M., Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: a pilot study. *BMC Infect Dis* 2014, 14, 471.
107. Tužil, J.; Filková, B.; Malina, J.; Kerestes, J.; Doležal, T., Smoking in women with chronic vaginal discomfort is not associated with decreased abundance of *Lactobacillus spp.* but promotes *Mobiluncus* and *Gardnerella spp.* overgrowth - secondary analysis of trial data including microbiome analysis. *Ceska Gynekol* 2021, 86, (1), 22-29.
108. Nelson, T. M.; Borgogna, J. C.; Michalek, R. D.; Roberts, D. W.; Rath, J. M.; Glover, E. D.; Ravel, J.; Shardell, M. D.; Yeoman, C. J.; Brotman, R. M., Cigarette smoking is associated with an altered vaginal tract metabolomic profile. *Sci Rep* 2018, 8, (1), 852.
109. Song, S. D.; Acharya, K. D.; Zhu, J. E.; Deveney, C. M.; Walther-Antonio, M. R. S.; Tetel, M. J.; Chia, N., Daily Vaginal Microbiota Fluctuations Associated with Natural Hormonal Cycle, Contraceptives, Diet, and Exercise. *mSphere* 2020, 5, (4).
110. Miller, E. A.; Beasley, D. E.; Dunn, R. R.; Archie, E. A., Lactobacilli Dominance and Vaginal pH: Why Is the Human Vaginal Microbiome Unique? *Front Microbiol* 2016, 7, 1936.
111. Thoma, M. E.; Klebanoff, M. A.; Rovner, A. J.; Nansel, T. R.; Neggers, Y.; Andrews, W. W.; Schwabke, J. R., Bacterial vaginosis is associated with variation in dietary indices. *J Nutr* 2011, 141, (9), 1698-704.
112. Saraf, V. S.; Sheikh, S. A.; Ahmad, A.; Gillevet, P. M.; Bokhari, H.; Javed, S., Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. *Arch Microbiol* 2021, 203, (7), 3793-3802.
113. Nunn, K. L.; Ridenhour, B. J.; Chester, E. M.; Vitzthum, V. J.; Fortenberry, J. D.; Forney, L. J., Vaginal Glycogen, Not Estradiol, Is Associated With Vaginal Bacterial Community Composition in Black Adolescent Women. *J Adolesc Health* 2019, 65, (1), 130-138.
114. Fettweis, J. M.; Brooks, J. P.; Serrano, M. G.; Sheth, N. U.; Girerd, P. H.; Edwards, D. J.; Strauss, J. F.; The Vaginal Microbiome, C.; Jefferson, K. K.; Buck, G. A., Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology (Reading)* 2014, 160, (Pt 10), 2272-2282.
115. Sun, S.; Serrano, M. G.; Fettweis, J. M.; Basta, P.; Rosen, E.; Ludwig, K.; Sorgen, A. A.; Blakley, I. C.; Wu, M. C.; Dole, N.; Thorp, J. M.; Siega-Riz, A. M.; Buck, G. A.; Fodor, A. A.; Engel, S. M., Race, the Vaginal Microbiome, and Spontaneous Preterm Birth. *mSystems* 2022, 7, (3), e0001722.

# FERRAMENTAS DE DIAGNÓSTICO

(ordem alfabética)

Ana Rita Silva  
Carlos Sousa  
Pedro Vieira-Baptista

# 2

## 2.1 Introdução

O diagnóstico das vaginites é frequentemente feito de forma empírica, apenas com base nos sintomas e na observação ginecológica, o que muitas vezes gera erros de diagnóstico e más abordagens terapêuticas. Antes de iniciar qualquer tratamento, o diagnóstico deve ser confirmado, de forma a minimizar estes riscos.<sup>1,2</sup> No entanto, é frequente não serem utilizados exames de diagnóstico. Um estudo realizado em mulheres com sintomas de vaginite em 2021, nos EUA, revelou que a medição do pH, o teste de Whiff e o exame microscópico a fresco foram realizados em apenas 15%, 21% e 17% dos casos, respetivamente.<sup>3</sup>

## 2.2 pH

Apesar de haver uma variação significativa a nível étnico e geográfico, bem como ao longo do ciclo de vida da mulher, o pH médio varia entre 3,8 e 5,0.<sup>4,5</sup> Os lactobacilos, sob a influência dos estrogénios, são responsáveis pela manutenção de um pH baixo, pelo que as condições disbióticas associadas à diminuição dos lactobacilos estão habitualmente associadas a um aumento do pH.<sup>6</sup> Outros géneros de bactérias, tais como *Fannyhessea (Atopobium)*<sup>7</sup>, *Megasphaera* e *Leptotrichia* também produzem ácido láctico e podem contribuir para reduzir o pH vaginal. A relação é bidirecional, pois não apenas as bactérias modulam o pH, como o contrário também é verdadeiro.<sup>8</sup>

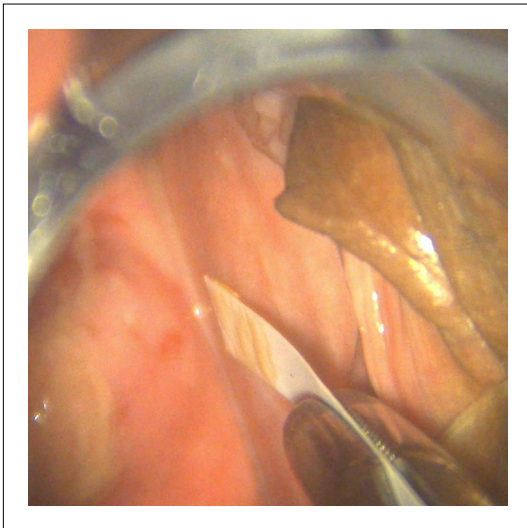
Ainda assim, a presença de um pH dito “normal” não pode ser assumido com sinónimo de ausência de “vaginite”. A título de exemplo, as espécies pertencentes ao género *Candida*, que por si só não afetam o pH vaginal, podem estar presentes em todo o espetro do pH vaginal; outras patologias, como a vaginose bacteriana (VB), podem cursar com um pH normal ou anormal.<sup>9</sup>

A avaliação do pH vaginal não é útil na presença de sangue e em caso de exposição recente a sémen ou a medicação vaginal. Em mulheres pós-menopáusicas que não estejam a fazer tratamento hormonal da menopausa, o pH encontra-se geralmente aumentado, o que o torna um bom preditor de hipoestrogenismo, mas com pouco valor para o diagnóstico de uma vaginite.



Na presença de um pH elevado, deve considerar-se o diagnóstico de VB, vaginite aeróbica (VA), vaginite descamativa inflamatória (VDI), tricomoníase, vaginite atrofica ou cervicite (*Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae*).<sup>10</sup> Embora a candidíase possa ocorrer em qualquer pH, é mais frequente e mais sintomática se este for  $\leq 4,5$ .<sup>8</sup> Dentro da gama de pH normal a baixo, deve considerar-se o diagnóstico de vaginose citolítica (VC).<sup>11</sup>

O pH é um dos quatro critérios de Amsel, que são utilizados para o diagnóstico de VB (ver secção 2.7). Embora a sensibilidade da medição isolada do pH (utilizando um valor de *cut-off* de 4,5) seja relativamente boa para o diagnóstico de VB (79,0% [IC 95%: 72,08–84,95%]), a especificidade e os valores preditivos positivos são baixos (56,4% [IC 95%: 52,22–60,43] e 34,2% [31,53–36,97], respetivamente).<sup>12</sup> Estes valores não são surpreendentes, pois são várias as situações que podem ocorrer na presença de um pH elevado. É possível conseguir melhores sensibilidades reduzindo o valor de *cut-off*, mas isto leva a uma redução inaceitável na especificidade e no valor preditivo positivo.<sup>12</sup> Note-se que o valor de *cut-off* de 4,5 ainda se encontra dentro da gama normal do pH vaginal, especialmente nas populações negras e hispânicas.<sup>5</sup>



**Figura 2.1** Medição do pH vaginal.

medido após a adição de solução salina à amostra, poderá ser razoável a subtração de 0,5 à leitura, mas não recomendamos esta abordagem.<sup>14</sup>

Em contexto de investigação, pode ser desejável uma escala ampla de pH (por exemplo, tiras Macherrey-Nagel com escala entre 3,6 e 6,1 [Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Duren, Alemanha]).<sup>15,16</sup> Na prática clínica, pode ser mais prático utilizar um intervalo mais estreito (por exemplo 4,0 a 5,5).

Um estudo demonstrou que a autoavaliação do pH, através da colheita com um dedo, mediante a utilização de luva, de uma amostra que foi espalhada numa lâmina à qual foi fixada uma tira de pH, permitiu a identificação eficaz de microbiota vaginal anormal e foi considerado um procedimento de execução “fácil” por mais de 90% das participantes.<sup>17,18</sup> Outros estudos mostraram que a autoamostragem com recurso a uma zaragatoa era também viável, tanto em

A medição pode ser feita com recurso a uma tira de pH com uma escala e intervalos adequados, que pode ser colocada diretamente, durante alguns segundos, em contacto com a parede vaginal ou com o corrimento recolhido na valva do espéculo (não humedecido), evitando as secreções cervicais. (Figura 2.1)

Em alternativa, o corrimento pode ser obtido com uma espátula ou cotonete não humedecido e colocado em contacto com a tira de pH. Outra estratégia possível pode consistir na aplicação da amostra na lâmina para microscopia e verificação do pH nesta, antes da aplicação de solução salina.<sup>13</sup> A leitura deve ser feita no período de 5 minutos após a colheita da amostra. Um estudo sugere que, se o pH for me-



adolescentes como em mulheres adultas, e apresentava uma concordância moderada ( $\kappa$  de Cohen de 0,53) e quase perfeita ( $\kappa$  de Cohen de 0,90), respetivamente, com a avaliação clínica.<sup>19,20</sup>

Estão disponíveis vários testes comerciais para utilização em caso de sintomas de vaginite.<sup>21</sup> A sua utilidade é relativa e baseada num conceito dicotómico e insuficiente (candidíase vs. VB). Nalguns estudos, estes testes tiveram muito bom desempenho, surpreendentemente superior ao da avaliação do pH feita pelo médico no âmbito dos estudos clínicos.<sup>22</sup>

Alguns testes comerciais, como o FemExam® (Cooper Surgical, CT, EUA) e o QuickVue Advance pH and Amines® (Quidel Corporation, CA, EUA), permitem avaliar o pH juntamente com a presença de enzimas específicas (ver secção 2.8).<sup>23,24</sup>

O papel da medição do pH vaginal é limitado em contextos em que estejam disponíveis microscópios, culturas e testes moleculares. No entanto, na ausência destes e quando a identificação de disbiose é relevante (por exemplo, durante a gravidez), a medição do pH pode ser útil.<sup>9</sup> Foi também sugerido que o pH poderá ser útil para o rastreio de VB e/ou tricomoníase durante a gravidez.<sup>25,26</sup>

## 2.3

### Teste das aminas (Whiff)

O teste das aminas (Whiff) é outro dos critérios de Amsel. Este teste é considerado positivo quando surge um odor a peixe após a adição de uma gota de hidróxido de potássio (KOH) a 10% a uma amostra de corrimento vaginal. Em casos em que o odor a peixe é prontamente identificável, não há necessidade de adicionar KOH. A alcalinização do corrimento provoca a libertação de aminas voláteis, reconhecidas pelo seu odor a podre ou a peixe. Um teste das aminas positivo é um forte indicador da presença de VB e/ou tricomoníase.

Deve ter-se em mente que o KOH é cáustico e, portanto, deve ser manuseado com cuidado. Por este motivo, a lâmina não deve ser colocada demasiado perto do rosto ou diretamente debaixo do nariz. Além disso, pode danificar as objetivas do microscópio.<sup>27</sup>

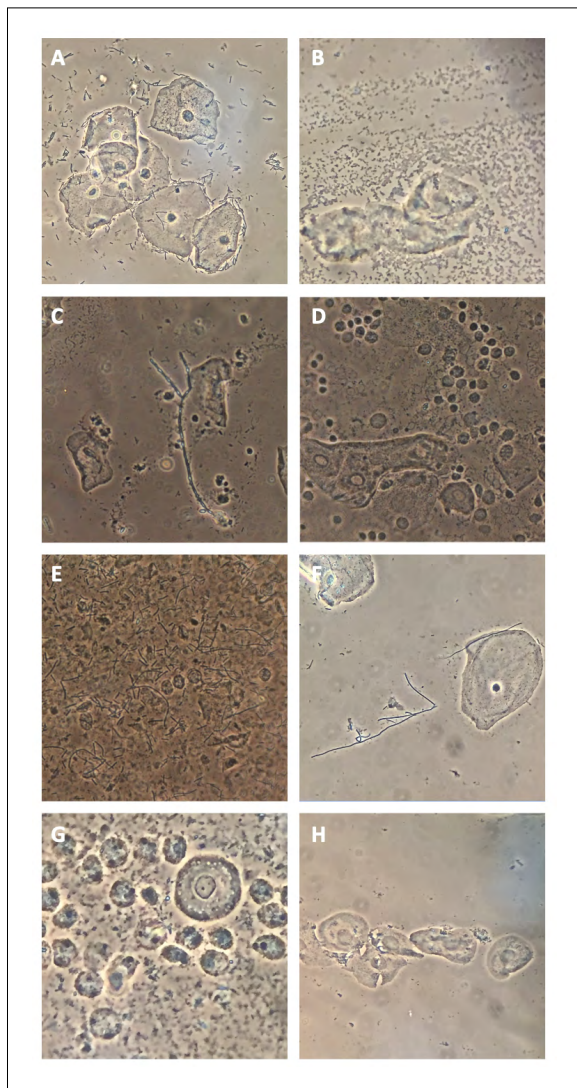
Vários estudos demonstraram que o teste das aminas tem uma excelente especificidade (>90%), mas uma sensibilidade muito baixa (cerca de 40%).<sup>12,28</sup>

A taxa de concordância entre utilizadores, medida pelo coeficiente kappa de Cohen, é considerável (0,68). As possíveis causas de baixa concordância incluem o uso de diferentes concentrações de KOH, atraso na realização do teste, amostra de corrimento insuficiente, interferência do dispositivo de colheita (i.e., a zaragatoa) e diferenças na capacidade olfativa.<sup>29</sup> Existe evidência de resultados promissores com a utilização dos chamados narizes eletrónicos.<sup>30,31</sup>

## 2.4

### Exame microscópico a fresco

Atualmente, o exame microscópico a fresco é a ferramenta mais importante no diagnóstico de mulheres com sintomas de vulvovaginite, apesar de apenas um pequeno número de profissionais de saúde recorrer a esta técnica.<sup>3</sup> Embora não seja um teste perfeito, é o padrão para o diagnóstico de VA/VDI e VC e tem um desempenho muito bom no diagnóstico de VB (sensibilidade de 82–100% e especificidade de 93–97%). O desempenho do exame microscópico a



**Figura 2.2** Exame microscópico a fresco (400x, contraste de fase).

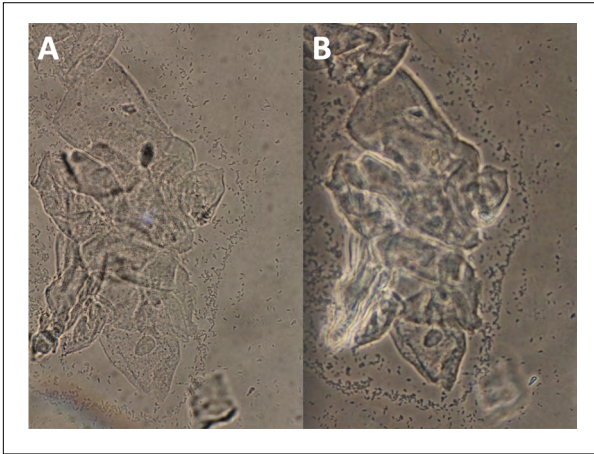
- A– Normal
- B– Vaginose bacteriana
- C– Candidíase
- D– Tricomoníase
- E– Vaginose citolítica
- F– Leptothrix
- G– Vaginite inflamatória (vaginite aeróbica grave)
- H– Atrofia vaginal

fresco na candidíase parece ser mais discrepante entre estudos (sensibilidade de 44–78% e especificidade de 75–89%). Em geral, é considerado insuficiente para o diagnóstico de tricomoníase (sensibilidade de 25–82% e especificidade de 98–100%). O exame microscópico a fresco pode ser uma ferramenta muito útil para avaliação de “infecções mistas”, da presença de inflamação e do estado de maturação da mucosa vaginal.<sup>27</sup>

Excetuando o investimento no microscópio, esta é uma técnica pouco dispendiosa, que habitualmente permite um diagnóstico imediato e um tratamento adequado. Foi demonstrado que uma formação de apenas 10 horas é suficiente para adquirir as aptidões necessárias para realizar um exame microscópico a fresco e interpretá-lo com precisão.<sup>32</sup> A ISSVD recomenda que todos os profissionais de saúde que diagnosticam e tratam mulheres com sintomas vulvovaginais tenham formação nesta técnica.<sup>27</sup>

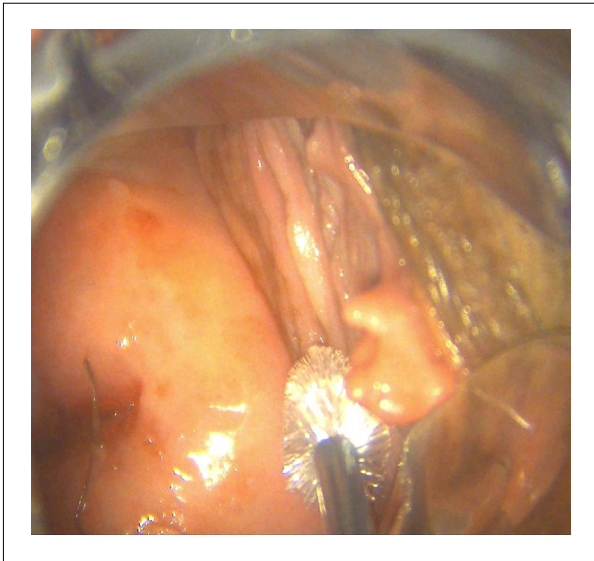
Na secção relativa ao diagnóstico de cada uma das entidades abordadas, serão fornecidas informações específicas sobre o diagnóstico de vaginites por exame microscópico a fresco, as quais se encontram resumidas na Tabela 2.1; na Figura 2.2, apresentam-se alguns exemplos.

Estão disponíveis mais informações sobre a realização e interpretação de exames microscópicos a fresco no artigo intitulado



**Figura 2.3** Exame microscópico a fresco (400x); microbiota granular sugestiva de vaginose bacteriana.

A– Sem contraste de fase B– Com contraste de fase



**Figura 2.4** Amostra de corrimento vaginal para exame microscópico a fresco

*"The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Vaginal Wet Mount Microscopy Guidelines: How to Perform, Applications, and Interpretation"*, publicado em 2021.<sup>27</sup>

Recomendamos a utilização de contraste de fase, embora represente um investimento inicial mais elevado. Dado que as lâminas são geralmente avaliadas com uma ampliação de 400x, apenas a objetiva de 40x precisa de ser de contraste de fase, permitindo reduzir o custo associado.<sup>27</sup> A utilização de contraste de fase permite uma melhor identificação das estruturas fúngicas, bem como das células e da microbiota de fundo. (Figura 2.3)

Ainda assim, não soluciona a falta de concordância entre observadores no que diz respeito à avaliação da inflamação.<sup>33</sup> Não é necessário utilizar KOH caso se utilize contraste de fase.<sup>27</sup>

Idealmente, a amostra deve ser colhida na presença de sintomas e na ausência de utilização de produtos vaginais, de relações sexuais ou de hemorragia nas 48 a 72 horas anteriores.<sup>34</sup> Em mulheres com suspeita de VB, a fase folicular pode ser o melhor momento para avaliação; em caso de suspeita de candidíase ou VC, a fase lútea pode ser mais aconselhável.<sup>35</sup>

Não existe consenso sobre o melhor local para obtenção da amostra. Contudo, é de evitar o fundo-de-saco posterior da vagina, uma vez que este está mais exposto às secreções cervicais, pelo que tende a ter um pH mais elevado e mais células inflamatórias. Pela mesma razão, deve evitar tocar-se no colo do útero. (Figura 2.4)

**TABELA 2.1** Características de diferentes patologias observadas no exame microscópico a fresco.  
 TAAN – teste de amplificação de ácidos nucleicos, VA – vaginite aeróbica, VB – vaginose bacteriana,  
 VDI – vaginite descamativa inflamatória

	Lactobacilos	Microbiota de fundo	Inflamação	Células epiteliais	Outros/ comentários
<b>Candidíase</b>	Geralmente normais, mas podem coexistir com qualquer tipo de microbiota de fundo	Habitualmente, observa-se predomínio de lactobacilos	Ausente ou ligeira / moderada	De acordo com o expectável consoante o estado hormonal	Presença de blastosporos  Pode haver presença de micélio (sugestivo de <i>C. albicans</i> )
<b>Vaginose bacteriana</b>	Ausentes ou escassos	Microbiota granular Podem estar presentes bacilos curvos e móveis ( <i>Mobiluncus spp.</i> )	Ausente	Uma porção significativa está coberta por bactérias ( <i>clue cells</i> )	É possível haver VB parcial
<b>Tricomoniase</b>	Geralmente ausentes ou escassos	Presença frequente de microbiota granular (VB)	Geralmente presente (moderada/ grave) Presença frequente de leucócitos tóxicos	Presença frequente de células parabasais e basais	Presença de protozoários móveis (a sua ausência não permite excluir a hipótese de tricomoniase) Por vezes, estão presentes eritrócitos
<b>Vaginose citolítica</b>	Abundantes	Apenas lactobacilos	Ausente	Graus variáveis de lise celular (núcleos isolados e detritos citoplasmáticos)	Avaliar preferencialmente na segunda fase do ciclo
<b>Lactobacilose / leptothrix</b>	Presença de lactobacilos alongados (8 a 15 vezes o tamanho normal) Podem coexistir com lactobacilos normais	Variável	Variável	Variável	Avaliar preferencialmente na segunda fase do ciclo Pode coexistir com qualquer outro tipo de microbiota Por vezes, o termo lactobacilose é utilizado para descrever um aumento da quantidade de lactobacilos, sem citólise

<b>Vaginite aeróbica/ vaginite descamativa inflamatória</b>	Ausentes ou escassos	Predomínio de cocos (por vezes em cadeia) ou pequenos bacilos	Inflamação moderada/ grave Presença frequente de leucócitos tóxicos	Presença frequente de células parabasais e basais	Deve excluir-se a hipótese de tricomoníase em caso de formas graves
<b>Atrofia vaginal</b>	Ausentes ou escassos	Ausente ou presença de cocos ou pequenos bacilos	Ausente	Maioritariamente células parabasais e basais (geralmente em pequena quantidade)	Presença frequente de eritrócitos
<b>Vaginite atrófica</b>	Ausentes ou escassos	Ausente ou presença de cocos ou pequenos bacilos	Inflamação moderada/ grave Presença frequente de leucócitos tóxicos	Células parabasais e basais	Diagnóstico diferencial com VA/ VDI, tricomoníase e líquen plano
<b>Cervicite</b>	Quantidade normal ou reduzida	Normal/mista	Moderada/ grave Por vezes, estão presentes filamentos mucosos	De acordo com o expectável consoante o estado hormonal	Necessário realizar um TAAN ( <i>C. trachomatis</i> e <i>N. gonorrhoea</i> ) em caso de suspeita de cervicite
<b>Líquen plano</b>	Frequentemente estão em número reduzido	Normal/mista/ ausente	Moderada/ grave	Células parabasais, por vezes com defeitos na parede celular	É frequente haver envolvimento da vulva

Um estudo demonstrou maior sensibilidade para *Candida spp.* e VB se a amostragem for feita no terço inferior da vagina; no caso de VC, obtiveram-se melhores resultados quando se procedeu à amostragem no fundo-de-saco anterior.

No entanto, o estudo foi realizado em mulheres maioritariamente assintomáticas, e estas diferenças podem ser menos relevantes em mulheres sintomáticas.<sup>36</sup>

Não existem estudos que validem o recurso à autocolheita. À exceção do diagnóstico de tricomoníase, não parece haver vantagem na utilização de um espéculo para a colheita.

Assim, a não utilização de espéculo pode ser uma boa opção em mulheres com vulvodinia ou outras causas de dor vulvar (por exemplo, herpes), naquelas que recusem o exame com espéculo ou em raparigas. Se for utilizado um espéculo, este não deve ser humedecido.<sup>37,38</sup>

A amostra deve ser colhida sem tocar no colo do útero ou raspar o epitélio vaginal. Podem utilizar-se vários dispositivos, incluindo uma escova endocervical, uma espátula de plástico, uma zaragatoa de Dacron ou até mesmo um dedo, mediante a utilização de uma luva sem

talco.<sup>39</sup> Os cotonetes e espátulas de madeira não são ideais, uma vez que podem largar fibras ou absorver água, respetivamente.<sup>27</sup>

A preparação da lâmina pode ser feita aplicando uma pequena gota de solução salina e adicionando-lhe uma pequena quantidade de corrimento ou espalhando a amostra na lâmina e, depois, adicionando a gota de solução salina (o primeiro método pode ser preferível se o corrimento for abundante, pois permitirá diluí-lo, possibilitando uma melhor visualização dos seus componentes, com menos sobreposição). Posteriormente, coloca-se uma lamela e pressiona-se, de forma a evitar a formação de bolhas de ar; o líquido em excesso deverá ser removido com papel absorvente. Alguns autores optam por preparar outro esfregaço com KOH. Como já foi abordado, esta questão parece ser menos relevante se for utilizado contraste de fase. Se se utilizar KOH, deve ter-se cuidado acrescido ao limpar o líquido em excesso, pois este pode danificar a objetiva.

A amostra deve ser avaliada imediatamente, de forma a aumentar a sensibilidade para *T. vaginalis* (aquecer o esfregaço pode aumentar a sua motilidade e permitir uma melhor identificação).<sup>40</sup> No entanto, também é possível efetuar uma leitura diferida. Neste caso, a amostra é espalhada sobre a lâmina, deixada secar ao ar, e posteriormente re-hidratada.

## 2.5

### Coloração de Gram e outras técnicas de coloração

A coloração de Gram é utilizada para o diagnóstico de VB há quase 60 anos.<sup>41</sup> O índice de Nugent, utilizado em esfregaços corados pelo método de Gram, é considerado o padrão para o diagnóstico de VB.<sup>42</sup> Permite uma avaliação precisa dos morfotipos bacterianos da microbiota de fundo, apesar de existir alguma discussão sobre se é ou não uma ferramenta superior ao exame microscópico a fresco, uma vez que está associado a um certo grau de perda de bactérias da microbiota de fundo durante o processo de fixação e coloração.<sup>43</sup> A autocolheita pode ser utilizada para o cálculo do índice de Nugent, tendo um excelente grau de concordância com amostras colhidas pelo médico.<sup>44,45</sup> Para se obterem os melhores resultados possíveis, a amostra deve ser distribuída de forma uniforme numa camada muito fina, para minimizar a sobreposição de células.

Para o cálculo do índice de Nugent, a quantidade dos vários morfotipos bacterianos é avaliada de forma semiquantitativa diretamente nos esfregaços de corrimento vaginal corados pelo método de Gram, sendo também avaliada a presença de células epiteliais cobertas de bactérias (*clue cells*) (Tabela 2.2). Esta quantificação é subjetiva: os intervalos de pontuação são relativamente estreitos, é avaliado apenas um número reduzido de bactérias associadas à VB e a classificação baseia-se na identificação de morfotipos bacterianos e não das espécies. Os géneros de bactérias avaliados são 1) *Lactobacillus spp.*, 2) *Gardnerella spp./Bacteroides spp.* e 3) *Mobiluncus spp.*<sup>46</sup> No futuro, este aspeto poderá ser melhorado através da utilização de hibridação *in situ* fluorescente com sondas de ácido nucleico peptídico *multiplex*, uma técnica que permite identificar as diferentes espécies de bactérias e que não se baseia apenas na identificação morfológica.<sup>47</sup>

Os morfotipos bacterianos são quantificados com recurso à objetiva de imersão (ampliação de 1000x). A pontuação obtida para cada um dos morfotipos bacterianos avaliados é soma-



da, sendo que uma pontuação total de 0 a 3 é considerada normal (microbiota saudável) e uma pontuação de 7 ou superior é consistente com VB. Uma pontuação de 4 a 6 é classificada como intermédia<sup>48</sup>, o que constitui outra desvantagem do índice de Nugent, dado que não representa uma forma parcial ou ligeira de VB e não existe uma abordagem específica para a gestão da mesma. (Tabela 2.2)

**TABELA 2.2** Cálculo do índice de Nugent.  
A contagem é feita num campo de grande ampliação.  
Pontuação de 0 a 3: normal, 4 a 6: intermédia, >6: vaginose bacteriana

Pontuação	Lactobacilos (Bacilos Gram-positivos)	<i>Gardnerella spp./ Bacteroides spp.</i> (cocobacilos Gram-variáveis pequenos e bacilos Gram-negativos redondos e pleomórficos)	<i>Mobiluncus spp.</i> (bacilos Gram-negativos curvos)
0	>30	0	0
1	5-30	<1	1-5
2	1-4	1-4	>5
3	<1	5-30	--
4	0	>30	--

O índice de Nugent é frequentemente utilizada no contexto de investigação, mas dado que o resultado não é imediato, trata-se de um método moroso e mais dispendioso do que as alternativas (i.e., exame microscópico a fresco, critérios de Amsel), requer operadores experientes e instalações equipadas, muitas vezes não é a primeira escolha na prática clínica.

No futuro, os critérios clínicos para o diagnóstico de VA/VDI e VC poderão ser aperfeiçoados, permitindo um diagnóstico preciso com recurso a amostras coradas pela técnica de Gram. Também a inteligência artificial poderá ser aplicada à coloração de Gram, de forma a reforçar o papel desta técnica na avaliação de mulheres com sintomas vulvovaginais.<sup>49</sup>

Uma alternativa interessante ao índice de Nugent são os critérios de Ison e Hay, em que não é feita uma estimativa quantitativa dos morfotipos bacterianos. Em vez disso, é feita uma avaliação da relação entre as quantidades de bactérias (lactobacilos, bactérias mistas e morfotipos de cocos). Como a avaliação é relativa, nem o campo de ampliação do microscópio nem a concentração das amostras influenciam a impressão.<sup>46,50</sup> Além disso, permite uma avaliação mais detalhada do microbioma vaginal, uma vez que inclui um padrão caracterizado por ausência de bactérias (grau 0) e outro por predomínio de cocos (grau IV), o que, provavelmente, corresponde parcialmente a VA/VDI. (Tabela 2.3)

**TABELA 2.3** Critérios de Ison e Hay (adaptado de Ison *et al.*)<sup>46</sup>

<b>Grau 0</b>	Ausência de lactobacilos e outra microbiota
<b>Grau I</b>	Apenas morfotipos de <i>Lactobacillus spp.</i>
<b>Grau II</b>	Morfotipo de <i>Lactobacillus spp.</i> reduzido, com morfotipos bacterianos mistos
<b>Grau III</b>	Morfotipo bacteriano misto com poucos ou nenhuns morfotipos de <i>Lactobacillus spp.</i>
<b>Grau IV</b>	Apenas cocos Gram-positivos

Este sistema de classificação pode ser utilizado em esfregaços corados por diferentes técnicas e também em amostras não coradas, mas é necessária uma maior validação neste campo. Esta avaliação simplificada dos esfregaços corados pelo método de Gram pode ser utilizada como alternativa ao índice de Nugent, tendo sido demonstrada uma boa concordância entre ambos.<sup>51</sup>

Embora a coloração de Gram não seja atualmente a primeira recomendação para o diagnóstico de cervicite, esta deve ser considerada caso seja colhida uma amostra endocervical e esteja presente uma inflamação significativa (>30 leucócitos polimorfonucleares/campo de grande ampliação), especialmente num contexto clínico sugestivo da patologia. Em casos de cervicite gonocócica, podem estar presentes diplococos Gram-negativos. Apesar disso, um resultado negativo no exame microscópico não permite excluir a presença de infeção e, se relevante, deve ser feito um teste molecular.

Embora o teste de Papanicolaou possa fornecer informações úteis relativamente à presença de microrganismos e/ou inflamação, não é recomendado para avaliar uma mulher com suspeita de vaginite, devido à sua baixa sensibilidade.<sup>52</sup> A especificidade para o diagnóstico de candidíase, tricomoníase e VB é geralmente elevada, mas as sensibilidades podem ser de apenas 25%, 61,4% e 55%, respetivamente. Uma explicação possível para estes valores pode residir no facto de se tratar de uma amostra cervical, e não vaginal. O desempenho pode ser diferente entre citologia convencional e a citologia em meio líquido (sendo superior, neste último caso, para a presença de *Candida spp.* e *T. vaginalis* e inferior para a presença de VB).<sup>53,54</sup> Ainda assim, pode apontar para diagnósticos menos habituais, como a presença de *C. trachomatis*, vírus herpes simplex, citomegalovírus, *Enterobius vermicularis* ou *Schistosoma spp.*<sup>53</sup>

## 2.6

### Exames culturais

O exame cultural tem um papel importante no diagnóstico das vaginites, especialmente no caso da candidíase, para a qual é considerado o padrão. Apesar disso, na maioria dos casos de candidíase aguda, poderá não haver vantagem em realizar exames culturais de rotina, desde que seja feito um exame microscópico a fresco que confirme o diagnóstico. As culturas de *Candida* são obrigatórias em casos de candidíase recorrente, suspeita de candidíase não *albicans*, microscopia negativa e sintomas sugestivos de candidíase e em casos de falha terapêutica.<sup>54,55</sup>

Não se utilizam testes de sensibilidade aos antifúngicos por rotina, em parte por não serem de fácil acesso, mas devem ser considerados em caso de suspeita de resistência. Deve ter-se em consideração que o pH a que estes testes são realizados em rotina (geralmente 7,0) é superior ao da vagina e não reflete as sensibilidades reais na prática clínica. Demonstrou-se que a concentração inibitória mínima (CIM) aumenta para um pH mais baixo no caso do miconazol, clotrimazol, fluconazol e nistatina.<sup>56,57</sup>

As amostras para culturas micológicas devem ser colocadas preferencialmente num meio de transporte (i.e., Amies ou Stuart) e devem ser cultivadas num prazo máximo de seis horas.<sup>58</sup>

Não parece haver diferenças entre os diferentes meios de cultura (água Sabouraud, meio de Nickerson ou meio de Microstix-Candida).<sup>54</sup>



Não recomendamos culturas de rotina de bactérias para o estudo de vaginites, excetuando-se a suspeita de infecção por estreptococos do grupo A.<sup>59</sup> No geral, um resultado positivo não permite distinguir colonização de infecção. Ainda assim, a presença de *N. gonorrhoea* carece necessariamente de tratamento, uma vez que esta bactéria é sempre patogénica. Por outro lado, uma cultura positiva para *Gardnerella spp.*, por vezes erradamente considerada um preditor da presença de VB, não é útil, pois tem uma especificidade muito baixa, podendo ser cultivada a partir de mais de metade das mulheres saudáveis e assintomáticas.<sup>60</sup>

A utilidade das culturas em mulheres com suspeita de VA/VDI é também reduzida, uma vez que o diagnóstico é estabelecido por microscopia.<sup>61</sup>

As culturas são uma opção para o diagnóstico da tricomoníase. Os meios utilizados podem ser o meio de Diamond modificado ou o InPouch® TV (BioMed Diagnostics Inc., EUA), que têm um desempenho semelhante.<sup>62</sup> As suas sensibilidades e especificidades variam entre 44 e 96% e até 100%, respetivamente.<sup>63-65</sup> Os exames culturais são especialmente úteis em casos de suspeita de resistência, mas não estão facilmente disponíveis no mercado. As culturas que utilizam o meio Modified Diamond podem demorar até sete dias; no caso do meio InPouch® TV, a maioria dos resultados positivos são identificados nos três primeiros dias.<sup>63</sup>

Embora a abordagem molecular seja a abordagem recomendada para o diagnóstico de gonorreia, deve cultivar-se uma amostra de exsudado endocervical para avaliar os perfis de suscetibilidade aos antibióticos, em caso de falha terapêutica. Deve utilizar-se um meio seletivo para *N. gonorrhoeae* (Thayer-Martin ou Martin-Lewis), juntamente com um meio geral, como o ágar sangue e o ágar chocolate, uma vez que algumas estirpes de *N. gonorrhoeae* podem ser inibidas em meios selectivos.<sup>66</sup>

## 2.7

### Crítérios de Amsel

Em 1983, Amsel R *et al.* avaliaram 397 mulheres consecutivas em consulta de ginecologia e investigaram diferentes critérios para o diagnóstico de “vaginite não específica”.<sup>67</sup> Mais tarde, estes viriam a ser conhecidos como critérios de Amsel; a “vaginite não específica” viria a ser denominada de VB.

Os critérios de Amsel incluem:

1. Corrimento vaginal fino e homogéneo, cinzento ou branco, que reveste as paredes vaginais;
2. pH vaginal > 4,5;
3. Odor a peixe/podre (antes ou depois da adição de KOH [teste de whiff/prova das aminas]);
4. Presença de *clue cells* no exame microscópico a fresco.

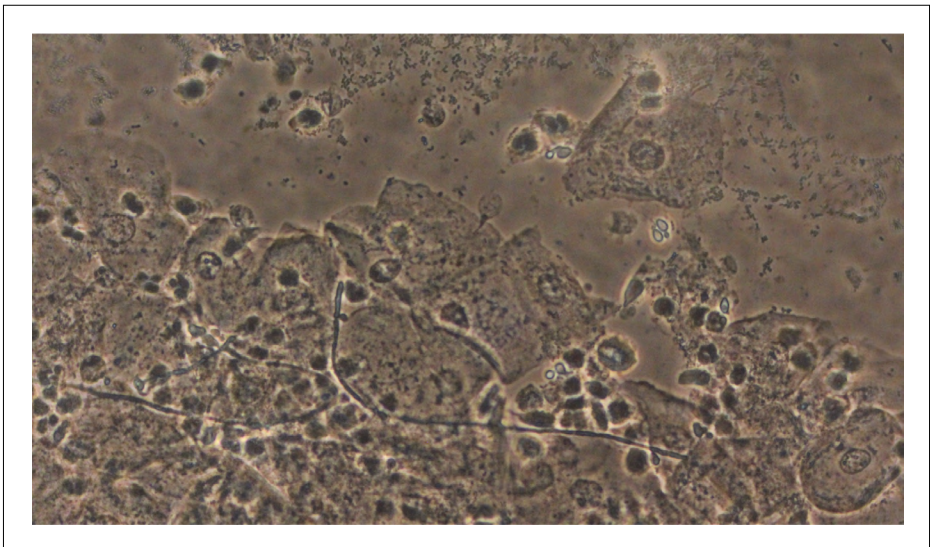
Para o resultado ser considerado positivo, devem verificar-se, no mínimo, três dos quatro critérios.

Os intervalos de sensibilidade nos diversos estudos são muito amplos (37 a 70%), ao passo que a especificidade é sistematicamente muito elevada.<sup>42</sup>

Estes critérios têm a vantagem de permitir o diagnóstico imediato, sendo de baixa complexidade e baratos. Embora possa ser uma ferramenta útil na prática clínica, na ausência de

técnicos experientes, de um microscópio ou outros testes (i.e., testes enzimáticos ou moleculares), existem limitações significativas à sua utilização. Por exemplo, a avaliação das características do corrimento vaginal é subjetiva e pode ser influenciada pela utilização anterior de medicação ou duches vaginais. Tradicionalmente, considerava-se que o pH dito normal seria inferior a 4,5, um conceito que está agora a ser posto em causa; um estudo publicado em 2021 mostrou que, ao utilizar este *cut-off*, a sensibilidade do pH para o diagnóstico de VB é de 79%, mas a especificidade é de apenas 56%.<sup>5,12</sup> Além disso, este critério tem um valor muito limitado em mulheres pós-menopáusicas que não estejam a fazer tratamentos hormonais para a menopausa/atrofia. A leitura do pH em tiras de papel é subjetiva, como já foi referido, o mesmo se aplicando à avaliação do odor. Além disso, dada a heterogeneidade microbiológica da VB, existe a possibilidade de as bactérias produtoras de aminas voláteis não estarem presentes em quantidade significativa.<sup>68</sup> A avaliação das *clue cells* implica a existência de um microscópio e de um técnico com experiência na sua utilização, limitando a utilização dos critérios de Amsel na maior parte das situações aos outros três critérios. Nestas circunstâncias, a sensibilidade dos critérios de Amsel pode descer até aos 22,8%.<sup>12</sup> Por outro lado, se existe experiência na utilização do exame microscópico a fresco, este é uma excelente ferramenta para o diagnóstico de VB, permitindo avaliar não só a presença de *clue cells*, mas também a microbiota de fundo.<sup>27</sup>

Os critérios de Amsel ainda são recomendados por algumas sociedades científicas, mas o seu papel é atualmente posto em causa e algumas consideram-no inaceitável para um diagnóstico definitivo.<sup>42,69-71</sup> Se forem utilizados, deve ter-se em conta que existe o risco de não se identificarem “infecções mistas”, especialmente de VB com tricomoníase ou candidíase (que coexistem em 60 a 80% e 20 a 30% dos casos, respetivamente). (Figura 2.5)



**Figura 2.5**<sup>72</sup> Exame microscópico a fresco com contraste de fase (400x) que ilustra a presença de uma “infecção mista” (*Candida spp.* e vaginose bacteriana)

Num eventual (futuro) contexto de rastreio (por exemplo, na gravidez), a utilização destes critérios pode revelar-se mais desafiante, uma vez que o seu desempenho pode ser inferior nestas circunstâncias (ausência de corrimento significativo ou de odor). Em parte, estas limitações refletem a complexidade da VB, para a qual, até hoje, não se identificou um marcador bacteriano isolado específico, e as diferentes bactérias e as suas interações podem produzir diferentes sintomas/sinais.<sup>68</sup>

## 2.8

### Testes enzimáticos

O teste OSOM® BVBlue® (Sekisui Diagnostics, MA, EUA) é um teste enzimático cromogénico disponível comercialmente para o diagnóstico de VB, com uma sensibilidade descrita de 88 a 94% e uma especificidade de cerca de 96%.<sup>73,74</sup> Permite avaliar os níveis da enzima sialidase numa amostra de corrimento vaginal. O resultado fica disponível em 10 minutos. A autocolheita para testes de sialidase demonstrou ser específica (90%), mas tem uma sensibilidade muito inferior (40%).<sup>19</sup>

O FemExam® (Cooper Surgical, CT, EUA) é um *kit* de diagnóstico, composto por dois cartões de plástico com o tamanho aproximado de um cartão de crédito, concebido para um diagnóstico rápido e pouco dispendioso de VB. O primeiro cartão é utilizado para avaliar a presença de um pH elevado e de trimetilamina; no segundo cartão mede-se a atividade da prolina iminopeptidase (PIP) de *Gardnerella spp.* (abordado adiante em maior detalhe). A amostra de corrimento vaginal é esfregada no local indicado nos cartões, onde surgirá um sinal positivo para o pH caso este seja >4,7, e para a trimetilamina se esta for detetada (equivalente a uma prova das aminas positiva). Um estudo demonstrou que um resultado positivo para o pH e a trimetilamina apresentava uma sensibilidade de 71,4% (61,7–79,8%) e uma especificidade de 72,8% (63,7–80,7%).<sup>23</sup> O cartão 2 do FemExam® avalia a atividade da PIP de *Gardnerella spp.* A sua sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de VB são de 70,0% (55,4–82,1%) e 80,9% (69,1–71,6%), respetivamente. Se ambos os cartões forem utilizados e o teste for considerado positivo quando, pelo menos, duas das três variáveis avaliadas estiverem presentes, a sensibilidade e a especificidade são de 91,0% (83,1–96,0%) e 61,5% (50,7–71,6%), respetivamente.<sup>23</sup> Pode ser feita autocolheita e os resultados obtêm-se em cinco minutos; a utilização deste teste não é recomendada na presença de sangue.<sup>23,75</sup>

O teste QuickVue Advance pH and Amines® (Quidel Corp, San Diego, CA) tem uma sensibilidade de 53% e uma especificidade de 97%.<sup>24</sup> Neste teste, o valor de *cut-off* do pH é 4,5 e a amina avaliada é a trimetilamina.

Estes testes podem ser uma opção em situações em que a microscopia não está disponível e têm um bom desempenho no diagnóstico de VB. Deve ter-se em conta que estes testes não fornecem informações relativas a outras infeções, como candidíase ou tricomoníase, que coexistem frequentemente com a VB.

## 2.9

### Testes moleculares

Dadas as limitações da microscopia e dos testes *point-of-care*, e em linha com o que se tem verificado noutros campos da medicina, tem vindo a observar-se uma tendência para a utilização de testes moleculares para diagnóstico. Estes permitem o diagnóstico num intervalo de tempo satisfatório (horas), são precisos e reprodutíveis, permitem um elevado rendimento e a identificação de microrganismos fastidiosos. Além disso, a procura pela autocolheita é um campo em crescimento na área da saúde da mulher e é provável que os testes moleculares venham a satisfazer esta necessidade; já existem dados que sugerem que esta abordagem não é inferior à utilização de amostras colhidas pelo médico.<sup>76</sup> Atualmente, na maioria dos casos, o preço continua a ser uma limitação à sua utilização generalizada.

A “primeira geração” de testes moleculares para o diagnóstico de vaginites consistiu em ensaios diretos com recurso a sondas. Estas consistem em sondas de ácidos nucleicos que se ligam a sequências (geralmente de RNA ribossómico) específicas para os microrganismos de interesse numa amostra de corrimento vaginal.

O teste BD Affirm™ VPIII (BD Diagnostic Systems, Sparks, Maryland) baseia-se em sondas de ADN que detetam a presença de *Candida spp.* (incluindo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, e *C. tropicalis*), *T. vaginalis* e *Gardnerella spp.*, em amostras vaginais, permitindo obter resultados em 45 minutos.<sup>77</sup> A amostragem é geralmente feita a partir das paredes vaginais, mas existem indicações de que o desempenho poderá ser semelhante se a amostragem for feita a partir do corrimento residual presente nas valvas do espéculo.<sup>78</sup> A sensibilidade e a especificidade descritas para *Candida spp.* são de 69,4 a 82,76% e 98,80 a 100%, respetivamente.<sup>77,79-81</sup> A sensibilidade descrita para a VB é de 75,9 a 96,2%; a especificidade é de 60,6 a >95%.<sup>27,77,81-83</sup> Embora a especificidade para a tricomoníase também seja elevada, a sensibilidade é menor (46,3 a 100%).<sup>77,79,84</sup> Um estudo em que se comparou o teste Affirm™ VPIII ao BD Max™ Vaginal Panel (Tabela 2.4) demonstrou que este último é mais preciso: apresenta maior especificidade para VB e maior sensibilidade para *Candida spp.*, sem redução na especificidade.<sup>77</sup> Pode ser utilizado em mulheres sintomáticas, juntamente com o teste de pH e a prova das aminas, para melhorar o desempenho.<sup>42</sup>

No teste Affirm™ VPIII, o diagnóstico de VB baseia-se na deteção de *Gardnerella spp.* (sendo positivo se a carga for superior a  $5 \times 10^5$  unidades formadoras de colónias [UFCs] por mililitro). Embora a análise de um único agente para o diagnóstico da VB pareça ser uma estratégia de interesse limitado, os resultados são satisfatórios.<sup>41,85</sup>

Apesar de num estudo se ter mostrado que o desempenho do teste VPIII Affirm™ para o diagnóstico de VB não seja alterado pela gravidez<sup>86</sup>, noutro estudo, utilizando esfregaços vaginais autocolhidos, concluiu-se que a sensibilidade era insuficiente para o diagnóstico de VB, candidíase e tricomoníase durante a gravidez.<sup>87</sup>

Para além dos meios de transporte fornecidos, a utilização do ESwab™ (Copan Diagnostics, Murrieta, CA) também é uma opção validada.<sup>88</sup>

Num inquérito aos membros do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas dos EUA, realizado em 2018, 25% afirmaram utilizar este teste na prática clínica.<sup>89</sup>

Mais recentemente, surgiram os testes de amplificação de ácidos nucleicos (TAANs), incluindo os testes de reação em cadeia da polimerase (PCR), os quais são abordagens muito promissoras para o diagnóstico e gestão das vaginites. (Tabela 2.4) Há alguns anos que estes são tidos como o padrão para o diagnóstico de tricomoníase.<sup>42</sup> Existe muito interesse pela possibilidade de utilizar uma abordagem molecular para testar de uma só vez, não apenas a tricomoníase, mas também a candidíase e a VB. Este desafio não é particularmente significativo no caso da *T. vaginalis* e de *Candida spp.* (identificação de uma espécie ou género), ao contrário da VB (uma patologia multibacteriana complexa, para a qual não existe um marcador específico).<sup>6</sup> Embora a identificação correta de bactérias ou outros microrganismos seja uma tarefa simples para os TAANs, a definição da VB através desta tecnologia é muito mais complexa: requer a identificação e quantificação de diversas bactérias associadas à VB, bem como de lactobacilos, para avaliar as suas proporções relativas.<sup>90</sup>

Existem vários testes validados e comercialmente disponíveis para o diagnóstico isolado de tricomoníase (por exemplo, Xpert® TV, Aptima TV<sup>91,92</sup>) e VB (por exemplo, Allplex™ Bacterial Vaginosis Assay, MDL OneSwab® BV Panel, AmpliSens®).<sup>93-95</sup>

Mais relevantes para a prática clínica são os testes que permitem o diagnóstico concomitante de VB, candidíase e tricomoníase. Identificámos dados de validação clínica para os seguintes:

- Allplex™ Vaginitis (Seegene, Seul, Coreia do Sul);
- BD Max™ Vaginal Panel (Becton Dickinson, EUA);
- Hologic Aptima® BV (Hologic, EUA);
- NuSwab® VG (LabCorp, EUA).

Outro teste disponível para o qual não conseguimos identificar quaisquer dados de validação publicados é o Quest Diagnostics SureSwab® BV (Quest Diagnostics, EUA).<sup>96</sup>

No geral, os testes disponíveis têm demonstrado um ótimo desempenho para as três condições. Um estudo demonstrou menor sensibilidade no caso do teste BD Max™ Vaginal Panel, mas deve ter-se em conta que a comparação foi feita com o método de sequenciação do gene que codifica a subunidade 16S do ARN ribossomal, que, à data, não se encontra padronizado.<sup>97</sup>

Van der Pol *et al.* mostraram uma concordância muito elevada na deteção de *T. vaginalis* entre o teste BD Max™ Vaginal Panel e o ensaio BD Max™ CT/GC/TV.<sup>98</sup>

Estes testes têm a vantagem de não serem afetados pela presença de infeções múltiplas ou pela variação da prevalência das condições.<sup>16,76,79</sup> Os dados do mundo real mostram que a utilização de TAANs pode melhorar a prestação de cuidados de saúde baseados no seu valor e até levar a uma redução de 12% do risco de parto prétermo em mulheres grávidas sintomáticas.<sup>99</sup> Uma abordagem molecular permite um diagnóstico mais preciso, reduzindo tanto as taxas de falha de diagnóstico como as de sobrediagnóstico, permitindo, assim, um tratamento atempado e correto.<sup>100</sup>

**TABELA 2.4** Testes de amplificação de ácidos nucleicos para o diagnóstico de vaginites.  
 \*Calculado a partir dos dados no artigo; § amostra colhida pelo médico; + amostra colhida pela paciente.  
 BVAB – bactérias associadas à vaginose bacteriana, CNA – candidíase não *albicans*, NA – não aplicável, VB – vaginose bacteriana

Teste	Estudo	Vaginose bacteriana		Candida		Tricomoníase		Notas
		Sensibilidade	Especificidade	Sensibilidade	Especificidade	Sensibilidade	Especificidade	
<b>Allplex™ Vaginitis</b> (Seegene®, Seul, Coreia do Sul)	Vieira-Baptista <i>et al.</i> <sup>16</sup>	91,7% (86,49–95,40%)	86,6% (83,57–89,24%)	Todas as espécies 91,1% (82,23–96,08%) <i>C. albicans</i> 88,1% (77,82–94,70%) CNA 100% (85,18–100,00%)	Todas as espécies 95,6% (93,65–97,12%) <i>C. albicans</i> 98,2% (96,83–99,11%) CNA 97,5% (95,73–98,38%)	94,4% (72,71–99,86%)	99,9% (99,25–100%)	- Um esfregaço do terço superior da vagina - As espécies de CNA incluem: <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. lusitanae</i> e <i>C. dubliniensis</i> - Diagnóstico de VB com base na avaliação de: <i>Fannyhessea</i> ( <i>Atopobium</i> ) <i>vaginae</i> , <i>Gardnerella spp.</i> , <i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Mobiluncus spp.</i>
		90,0% (76,4–96,6%)	92,3% (81,3–97,5%)	NA	NA	NA	NA	
<b>Aptima® CV/TV</b> +	Richter S <i>et al.</i> <sup>27</sup>							- O grupo <i>Candida</i> inclui: <i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. dubliniensis</i> - Identifica separadamente: <i>C. glabrata</i> - Diagnóstico de VB com base na avaliação de <i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Gardnerella. spp</i> e <i>F. vaginae</i>
		95,0% (93,1–96,4%)§ 97,3% (95,8–98,2%)+	89,6% (87,1–91,6%)§ 85,8% (83,1–88,2%)+	Grupo <i>Candida</i> : 91,7% (88,7–94,0%)§ Grupo <i>Candida</i> : 92,9% (905,0–95,0%)§  <i>C. glabrata</i> : 84,7% (73,5–91,8%)§ <i>C. glabrata</i> : 86,2% (75,1–92,8%)+	Grupo <i>Candida</i> : 99,1% (98,4–99,5%)§ Grupo <i>Candida</i> : 98,7% (98,0–99,2%) + <i>C. glabrata</i> : 95,1% (93,8–96,2%)§ <i>C. glabrata</i> : 98,9% (98,2–99,4%)+	96,5% (92,0–98,5%)§ 97,1% (92,9–98,9%)+	95,1% (93,8–96,2%)§ 98,9% (98,2–99,4%)+	

<b>BD Max™ Panel</b> (Becton Dickinson, USA)	Sherrard J <sup>103</sup>	94.4% (86.2-98.4%)	79.0% (70.8-85.8%)	Todas as espécies 86,4% (75,0-94,0%)	Todas as espécies: 96,8% (95,3-97,9%) <i>C. glabrata</i> : 100% (99,6-100%) <i>C. krusei</i> : 100% (99,6-100%)	77.8% (40.0-97.2%)	98.9% (96.2-99.9%)	- Um esfregaço vaginal - O grupo Candida inclui: <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> e <i>C. dubliniensis</i> - Identifica separadamente: <i>C. glabrata</i> e <i>C. krusei</i> - Diagnóstico de VB com base na avaliação de <i>L. crispatus</i> e <i>L. jensenii</i> e bactérias associadas à VB ( <i>Gardnerella</i> spp., <i>F. vaginalis</i> , <i>Megasphaera-1</i> e <i>BVAB-2</i> );
	Aguirre-Quinero et al. <sup>104</sup>  Van den Munchhof et al. <sup>97</sup>	89.8% (85.0-93.1%)  63.9% (47.58-77.52%)	96.5% (95.1-97.6%)  98.7% (93.17-99.78%)	Todas as espécies: 97,2% (94,8-98,5%) <i>C. glabrata</i> : 100% (85,7-100%) <i>C. krusei</i> : 83,3% (43,6-97,0%)  Não avaliada	Todas as espécies: 96,8% (95,3-97,9%) <i>C. glabrata</i> : 100% (99,6-100%) <i>C. krusei</i> : 100% (99,6-100%)  Não avaliada	100% (99.6-100%)  Não avaliada	100% (99.6-100%)  Não avaliada	
<b>Nuswab®</b> (LabCorp, Burlington, NC)	Thompson A et al. <sup>77</sup>	96.2% (89.3-99.2%)	96.1% (89.8-98.7%)	Todas as espécies: 98,4% (91,3-99,6%)	Todas as espécies: 95,4% (90,3-98,3%)	87.5% (47.4-99.7%)*	100% (98-100%)*	- Identifica <i>C. glabrata</i> e <i>C. krusei</i> - Diagnóstico de VB com base na avaliação de <i>A. vaginalis</i> , <i>BVAB 2</i> e <i>Megasphaera</i> spp.
	Danby C et al. <sup>105</sup>  Cartwright C et al. <sup>79</sup>	78.7% (67.7-87.3%)  96.9% (94.5-99.3%)	97.6% (91.6-99.7%)  92.6% (87.7-97.5%)	92.4% (83.2-97.5%)  97.7% (93.3-100%)	100% (96.1-100%)  93.2% (86.8-99.6%)	100% (97.4-100%)  98.1% (94.5-100%)	100% (97.4-100%)  98.1% (94.5-100%)	

A abordagem molecular não está isenta de desvantagens, nas quais se inclui a necessidade de validação clínica dos resultados. À semelhança do que acontece com as culturas, os testes moleculares não permitem distinguir colonização de infeção nos casos em que é identificada a presença de *Candida spp.*. Embora a identificação de *T. vaginalis* careça necessariamente de tratamento, o mesmo pode não ser verdade nos casos de VB. Os sintomas das diferentes patologias vulvovaginais tendem a ser semelhantes e coincidentes, o que pode ser problemático, especialmente com a tendência crescente de se passar à autocolheita: pode dar-se o caso de uma patologia significativa passar despercebida e os seus sintomas serem atribuídos erroneamente ao resultado positivo obtido no teste molecular.

Além disso, o panorama das vaginites é mais vasto do que o da VB, da tricomoníase e da candidíase; estas abordagens terão de se adaptar, no futuro, ao aumento do conhecimento neste campo. Atualmente, não existem abordagens moleculares validadas para o diagnóstico de VC. O diagnóstico molecular de VA/VDI parece exequível, mas ainda não está validado nem disponível comercialmente.<sup>95</sup>

Devem utilizar-se TAANs para o diagnóstico dos agentes envolvidos na cervicite. Existem diferentes ferramentas no mercado para a deteção conjunta de *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* na mesma amostra.

## Recomendações

Recomendação	Qualidade da evidência	Força da recomendação
Não se recomenda o diagnóstico empírico das vaginites.	1b	A
A presença de um pH normal não é suficiente para excluir a presença de uma vaginite.	2b	B
A avaliação do pH vaginal não é útil na presença de sangue, em caso de exposição recente a sémen ou a medicação vaginal, nem em mulheres pós-menopáusicas que não estejam a fazer terapêutica hormonal.	4	C
Na prática clínica, pode utilizar-se uma escala de pH com um intervalo estreito (i.e., 4,0 a 5,5).	5	D
Pode recorrer-se à autocolheita para medição do pH vaginal.	3b	C
Em casos em que o odor a peixe seja facilmente identificável, não há necessidade de adicionar KOH.	5	D
Uma prova das aminas (teste de whiff) positivo é um forte indicador (específico) da presença de vaginose bacteriana e/ou tricomoníase, mas a sensibilidade é baixa.	2a	B
O recurso ao exame microscópico a fresco é recomendado como o primeiro passo no diagnóstico das vaginites.	2a	B
Todos os profissionais de saúde que diagnosticam e tratam mulheres com sintomas vulvovaginais devem ter formação na técnica de microscopia a fresco.	5	D
É preferível a utilização de contraste de fase.	3b	C



O exame microscópico a fresco é o padrão para o diagnóstico de vaginose citolítica e vaginite aeróbica/vaginite descamativa inflamatória.	5	D
A amostra para microscopia deve ser colhida na presença de sintomas e na ausência de utilização de produtos vaginais, de relações sexuais ou de hemorragia nas 48 a 72 horas anteriores.	5	D
Deve evitar-se o fundo-de-saco vaginal posterior e o contacto com o colo do útero ao colher amostras da vagina para microscopia.	4	C
Não é obrigatória a utilização de um espéculo para a colheita de amostras para microscopia.	4	C
A utilização de cotonetes e espátulas de madeira deve ser evitada na colheita de amostras para microscopia.	5	D
A amostra para microscopia deve ser lida de imediato, mas é possível fazer uma leitura diferida.	5	D
O índice de Nugent, utilizada em esfregaços corados pelo método de Gram, é considerada o padrão para o diagnóstico de vaginose bacteriana.	1a	A
Os critérios de Ison-Hay são uma alternativa para o diagnóstico de vaginose bacteriana.	3b	C
A autocolheita pode ser utilizada para o cálculo do índice de Nugent.	4	C
O exame microscópico a fresco é uma ferramenta fidedigna para o diagnóstico de vaginose bacteriana na prática clínica.	1b	A
O teste de Papanicolaou não deve ser utilizado para o diagnóstico de vaginites.	4	C
As culturas são o padrão para o diagnóstico de candidíase.	1a	A
Na candidíase aguda, pode não se recorrer ao exame cultural, mas este deve ser feito em casos crónicos/recorrentes, em caso de falha terapêutica, na presença de suspeita da existência de espécies não <i>albicans</i> ou em caso de sintomas com um exame microscópico negativo.	5	D
Os testes de sensibilidade só são recomendados em caso de suspeita de resistência (Candida).	5	D
As amostras para culturas micológicas devem preferencialmente ser colocadas num meio de transporte (i.e., Amies ou Stuart) e devem ser cultivadas num prazo máximo de seis horas.	5	D
Não parece haver diferenças entre os diferentes meios de cultura (água Sabouraud, meio de Nickerson ou meio de Microstix-Candida) para Candida.	2b	B
Não são recomendadas culturas de rotina de bactérias para o estudo de vaginites.	5	D
Não se recomendam culturas para o diagnóstico de vaginite aeróbica/vaginite descamativa inflamatória.	4	C
Pode considerar-se a utilização de culturas de tricomonas em caso de suspeita de resistência.	5	D

Os critérios de Amsel podem ser utilizados na prática clínica, na ausência de técnicos com experiência ou de um microscópio ou outros testes.	1b	A
Os testes enzimáticos para o diagnóstico de vaginose bacteriana podem ser utilizados na ausência de pessoal com experiência em microscopia ou se não houver acesso a um microscópio.	4	C
Podem usar-se testes moleculares de amplificação de ácidos nucleicos validados para o diagnóstico de candidíase, tricomoníase e vaginose bacteriana.	1b	A
Os testes moleculares de amplificação de ácidos nucleicos são recomendados para o diagnóstico de cervicite.	1a	A
Atualmente, não existe recomendação para a utilização de sequenciação de nova geração no diagnóstico de vaginites.	5	D

## Bibliografia

- Landers, D. V.; Wiesenfeld, H. C.; Heine, R. P.; Krohn, M. A.; Hillier, S. L., Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 190, (4), 1004-10.
- Cerca, N., Addressing the challenges with bacterial vaginosis pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 2022, 1-3.
- Hillier, S. L.; Austin, M.; Macio, I.; Meyn, L. A.; Badway, D.; Beigi, R., Diagnosis and Treatment of Vaginal Discharge Syndromes in Community Practice Settings. *Clin Infect Dis* 2021, 72, (9), 1538-1543.
- Carr, P. L.; Felsenstein, D.; Friedman, R. H., Evaluation and management of vaginitis. *J Gen Intern Med* 1998, 13, (5), 335-46.
- Ravel, J.; Gajer, P.; Abdo, Z.; Schneider, G. M.; Koenig, S. S.; McCulle, S. L.; Karlebach, S.; Gorle, R.; Russell, J.; Tacket, C. O.; Brotman, R. M.; Davis, C. C.; Ault, K.; Peralta, L.; Forney, L. J., Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011, 108 Suppl 1, (Suppl 1), 4680-7.
- Lev-Sagie, A.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Vieira-Baptista, P., The Vaginal Microbiome: II. Vaginal Dysbiotic Conditions. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 79-84.
- Konschuh, S.; Jayaprakash, T.; Dolatabadi, A.; Dayo, E.; Ramay, H.; Sycuro, L., O02.3 Reclassification of Atopobium vaginae as three novel Fannyhessea species: implications for understanding their role in bacterial vaginosis. *Sexually Transmitted Infections* 2021, 97, (Suppl 1), A18-A18.
- Linhares, I. M.; Summers, P. R.; Larsen, B.; Giraldo, P. C.; Witkin, S. S., Contemporary perspectives on vaginal pH and lactobacilli. *Am J Obstet Gynecol* 2011, 204, (2), 120.e1-5.
- Benyas, D.; Sobel, J. D., Mixed Vaginitis Due to Bacterial Vaginosis and Candidiasis. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 68-70.
- Pavletic, A. J.; Hawes, S. E.; Geske, J. A.; Bringe, K.; Polack, S. H., Experience with routine vaginal pH testing in a family practice setting. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004, 12, (2), 63-8.
- Cibley, L. J.; Cibley, L. J., Cytolytic vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 165, (4 Pt 2), 1245-9.
- Vieira-Baptista, P.; Silva, A. R.; Costa, M.; Figueiredo, R.; Saldanha, C.; Sousa, C., Diagnosis of bacterial vaginosis: Clinical or microscopic? A cross-sectional study. *Int J Gynaecol Obstet* 2022, 156, (3), 552-559.
- Donders, G.; Slabbaert, K.; Vancalsteren, K.; Pelckmans, S.; Bellen, G., Can vaginal pH be measured from the wet mount slide? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009, 146, (1), 100-3.
- Bakir, S.; Elas, D.; Stockdale, C. K.; Zimmerman, M. B.; Hardy-Fairbanks, A., Accuracy of Vaginal pH Testing Before and After Addition of Sterile Saline. *J Low Genit Tract Dis* 2021, 25, (2), 181-185.
- Donders, G. G.; Caeyers, T.; Tydof, P.; Riphagen, I.; van den Bosch, T.; Bellen, G., Comparison of two types of dipsticks to measure vaginal pH in clinical practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007, 134, (2), 220-4.
- Vieira-Baptista, P.; Silva, A. R.; Costa, M.; Aguiar, T.; Saldanha, C.; Sousa, C., Clinical validation of a new molecular test (Seegene Allplex™ Vaginits) for the diagnosis of vaginitis: a cross-sectional study. *Bjog* 2021, 128, (8), 1344-1352.
- Donders, G. G.; Gonzaga, A.; Marconi, C.; Donders, F.; Michiels, T.; Eggermont, N.; Bellen, G.; Lule, J.; Byamughisa, J., Increased vaginal pH in Ugandan women: what does it indicate? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016, 35, (8), 1297-303.
- Donders, G. G.; Andabati, G.; Donders, F.; Michiels, T.; Eggermont, N.; Bellen, G.; Lulé, J., Acceptance of self-testing for increased vaginal pH in different subsets of Ugandan women. *Int J STD AIDS* 2012, 23, (1), 30-5.
- Huppert, J. S.; Hesse, E. A.; Bernard, M. C.; Bates, J. R.; Gaydos, C. A.; Kahn, J. A., Accuracy and trust of self-testing for bacterial vaginosis. *J Adolesc Health* 2012, 51, (4), 400-5.

20. Roy, S.; Caillouette, J. C.; Faden, J. S.; Roy, T.; Ramos, D. E., Improving appropriate use of antifungal medications: the role of an over-the-counter vaginal pH self-test device. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003, 11, (4), 209-16.
21. Lin, Y. P.; Chen, W. C.; Cheng, C. M.; Shen, C. J., Vaginal pH Value for Clinical Diagnosis and Treatment of Common Vaginitis. *Diagnostics (Basel)* 2021, 11, (11).
22. Shen, C. J.; Yang, C. Y.; Chen, H. Y.; Chen, W. C.; Chang, T. C.; Cheng, C. M., Clinical Evaluation of a Self-Testing Kit for Vaginal Infection Diagnosis. *J Healthc Eng* 2021, 2021, 4948954.
23. West, B.; Morison, L.; Schim van der Loeff, M.; Gooding, E.; Awasana, A. A.; Demba, E.; Mayaud, P., Evaluation of a new rapid diagnostic kit (FemExam) for bacterial vaginosis in patients with vaginal discharge syndrome in The Gambia. *Sex Transm Dis* 2003, 30, (6), 483-9.
24. Charonis, G.; Larsson, P. G., Use of pH/whiff test or QuickVue Advanced pH and Amines test for the diagnosis of bacterial vaginosis and prevention of postabortion pelvic inflammatory disease. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006, 85, (7), 837-43.
25. Gjerdingen, D.; Fontaine, P.; Bixby, M.; Santilli, J.; Welsh, J., The impact of regular vaginal pH screening on the diagnosis of bacterial vaginosis in pregnancy. *J Fam Pract* 2000, 49, (1), 39-43.
26. Hosny, A.; El-Khayat, W.; Kashef, M. T.; Fakhry, M. N., Association between preterm labor and genitourinary tract infections caused by *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, Gram-negative bacilli, and coryneforms. *J Chin Med Assoc* 2017, 80, (9), 575-581.
27. Vieira-Baptista, P.; Grincevičienė, Š.; Oliveira, C.; Fonseca-Moutinho, J.; Chery, F.; Stockdale, C. K., The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Vaginal Wet Mount Microscopy Guidelines: How to Perform, Applications, and Interpretation. *J Low Genit Tract Dis* 2021, 25, (2), 172-180.
28. Modak, T.; Arora, P.; Agnes, C.; Ray, R.; Goswami, S.; Ghosh, P.; Das, N. K., Diagnosis of bacterial vaginosis in cases of abnormal vaginal discharge: comparison of clinical and microbiological criteria. *J Infect Dev Ctries* 2011, 5, (5), 353-60.
29. Cohrssen, A.; Anderson, M.; Merrill, A.; McKee, D., Reliability of the whiff test in clinical practice. *J Am Board Fam Pract* 2005, 18, (6), 561-2.
30. Hay, P.; Tummon, A.; Ogunfile, M.; Adebisi, A.; Adefowora, A., Evaluation of a novel diagnostic test for bacterial vaginosis: 'the electronic nose'. *Int J STD AIDS* 2003, 14, (2), 114-8.
31. Chandiok, S.; Crawley, B. A.; Oppenheim, B. A.; Chadwick, P. R.; Higgins, S.; Persaud, K. C., Screening for bacterial vaginosis: a novel application of artificial nose technology. *J Clin Pathol* 1997, 50, (9), 790-1.
32. Donders, G. G.; Marconi, C.; Bellen, G.; Donders, F.; Michiels, T., Effect of short training on vaginal fluid microscopy (wet mount) learning. *J Low Genit Tract Dis* 2015, 19, (2), 165-9.
33. Donders, G. G.; Larsson, P. G.; Platz-Christensen, J. J.; Hallén, A.; van der Meijden, W.; Wölner-Hanssen, P., Variability in diagnosis of clue cells, lactobacillary grading and white blood cells in vaginal wet smears with conventional bright light and phase contrast microscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009, 145, (1), 109-12.
34. Santiago, G. L.; Cools, P.; Verstraelen, H.; Trog, M.; Missine, G.; El Aila, N.; Verhelst, R.; Tency, I.; Claeys, G.; Temmerman, M.; Vaneechoutte, M., Longitudinal study of the dynamics of vaginal microflora during two consecutive menstrual cycles. *PLoS One* 2011, 6, (11), e28180.
35. Morison, L.; Ekpo, G.; West, B.; Demba, E.; Mayaud, P.; Coleman, R.; Bailey, R.; Walraven, G., Bacterial vaginosis in relation to menstrual cycle, menstrual protection method, and sexual intercourse in rural Gambian women. *Sex Transm Infect* 2005, 81, (3), 242-7.
36. Azevedo, S.; Lima-Silva, J.; Vieira-Baptista, P., Impact of the Sampling Site in the Result of Wet Mount Microscopy. *J Low Genit Tract Dis* 2019, 23, (2), 176-181.
37. Frobenius, W.; Bogdan, C., Diagnostic Value of Vaginal Discharge, Wet Mount and Vaginal pH - An Update on the Basics of Gynecologic Infectiology. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015, 75, (4), 355-366.
38. Audisio, T.; Penacino, M.; Cannistraci, R.; Bertolotto, P., Detection of bacterial vaginosis, *Trichomonas vaginalis* infection, and vaginal *Candida* infection: a comparative study of methods of extracting exudates, with and without a speculum, during pregnancy. *J Low Genit Tract Dis* 2005, 9, (4), 213-5.
39. Hemalatha, R.; Ramalaxmi, B. A.; Swetha, E.; Balakrishna, N.; Mastromarino, P., Evaluation of vaginal pH for detection of bacterial vaginosis. *Indian J Med Res* 2013, 138, (3), 354-9.
40. Kissinger, P. J.; Dumestre, J.; Clark, R. A.; Wenthold, L.; Mohammed, H.; Hagensee, M. E.; Martin, D. H., Vaginal swabs versus lavage for detection of *Trichomonas vaginalis* and bacterial vaginosis among HIV-positive women. *Sex Transm Dis* 2005, 32, (4), 227-30.
41. Coleman, J. S.; Gaydos, C. A., Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. *J Clin Microbiol* 2018, 56, (9).
42. Workowski, K. A.; Bachmann, L. H.; Chan, P. A.; Johnston, C. M.; Muzny, C. A.; Park, I.; Reno, H.; Zenilman, J. M.; Bolan, G. A., Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021, 70, (4), 1-187.
43. Donders, G. G.; Vereecken, A.; Dekeersmaecker, A.; Van Bulck, B.; Spitz, B., Wet mount microscopy reflects functional vaginal lactobacillary flora better than Gram stain. *J Clin Pathol* 2000, 53, (4), 308-13.

44. Camus, C.; Penaranda, G.; Khiri, H.; Camiade, S.; Molet, L.; Lebsir, M.; Plauzolles, A.; Chiche, L.; Blanc, B.; Quarello, E.; Hal-fon, P., Acceptability and efficacy of vaginal self-sampling for genital infection and bacterial vaginosis: A cross-sectional study. *PLoS One* 2021, 16, (11), e0260021.
45. Kashyap, B.; Singh, R.; Bhalla, P.; Arora, R.; Aggarwal, A., Reliability of self-collected versus provider-collected vaginal swabs for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Int J STD AIDS* 2008, 19, (8), 510-3.
46. Ison, C. A.; Hay, P. E., Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect* 2002, 78, (6), 413-5.
47. Machado, A.; Cerca, N., Multiplex Peptide Nucleic Acid Fluorescence In Situ Hybridization (PNA-FISH) for Diagnosis of Bacterial Vaginosis. *Methods Mol Biol* 2017, 1616, 209-219.
48. Joesoef, M. R.; Hillier, S. L.; Josodiwondo, S.; Linnan, M., Reproducibility of a scoring system for gram stain diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 1991, 29, (8), 1730-1.
49. Dong, M.; Wang, C.; Li, H.; Yan, Y.; Ma, X.; Li, H.; Li, X.; Wang, H.; Zhang, Y.; Qi, W.; Meng, K.; Tian, W.; Wang, Y.; Fan, A.; Han, C.; Donders, G. G. G.; Xue, F., Aerobic Vaginitis Diagnosis Criteria Combining Gram Stain with Clinical Features: An Establishment and Prospective Validation Study. *Diagnostics (Basel)* 2022, 12, (1).
50. Larsson, P. G.; Carlsson, B.; Fåhræus, L.; Jakobsson, T.; Forsum, U., Diagnosis of bacterial vaginosis: need for validation of microscopic image area used for scoring bacterial morphotypes. *Sex Transm Infect* 2004, 80, (1), 63-7.
51. Forsum, U.; Jakobsson, T.; Larsson, P. G.; Schmidt, H.; Beverly, A.; Bjørnerem, A.; Carlsson, B.; Csango, P.; Donders, G.; Hay, P.; Ison, C.; Keane, F.; McDonald, H.; Moi, H.; Platz-Christensen, J. J.; Schwebke, J., An international study of the interobserver variation between interpretations of vaginal smear criteria of bacterial vaginosis. *Apmis* 2002, 110, (11), 811-8.
52. Levi, A. W.; Harigopal, M.; Hui, P.; Schofield, K.; Chhieng, D. C., Comparison of Affirm VP18 and Papanicolaou tests in the detection of infectious vaginitis. *Am J Clin Pathol* 2011, 135, (3), 442-7.
53. Fitzhugh, V. A.; Heller, D. S., Significance of a diagnosis of microorganisms on pap smear. *J Low Genit Tract Dis* 2008, 12, (1), 40-51.
54. Sobel, J. D., Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007, 369, (9577), 1961-71.
55. Farr, A.; Effendy, I.; Tirri, B. F.; Hof, H.; Mayser, P.; Petricevic, L.; Ruhnke, M.; Schaller, M.; Schäfer, A. P. A.; Willinger, B.; Mendling, W., Vulvovaginal Candidosis (Excluding Mucocutaneous Candidosis): Guideline of the German (DGGG), Austrian (OEGGG) and Swiss (SGGG) Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/072, September 2020). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021, 81, (4), 398-421.
56. Liu, W.; Zhang, X.; Liu, Z.; Luo, X., Impact of pH on the antifungal susceptibility of vaginal *Candida albicans*. *Int J Gynaecol Obstet* 2011, 114, (3), 278-80.
57. Danby, C. S.; Boikov, D.; Rautemaa-Richardson, R.; Sobel, J. D., Effect of pH on in vitro susceptibility of *Candida glabrata* and *Candida albicans* to 11 antifungal agents and implications for clinical use. *Antimicrob Agents Chemother* 2012, 56, (3), 1403-6.
58. Donders, G. G.; Bellen, G.; Mendling, W., Management of recurrent vulvo-vaginal candidosis as a chronic illness. *Gynecol Obstet Invest* 2010, 70, (4), 306-21.
59. Donders, G.; Greenhouse, P.; Donders, F.; Engel, U.; Paavonen, J.; Mendling, W., Genital Tract GAS Infection ISIDOG Guidelines. *J Clin Med* 2021, 10, (9).
60. Stockdale, C. K., A Positive Culture Result for *Gardnerella* Is Not Diagnostic of Bacterial Vaginosis. *J Low Genit Tract Dis* 2016, 20, (4), 281-2.
61. Donders, G. G. G.; Bellen, G.; Grinceviciene, S.; Ruban, K.; Vieira-Baptista, P., Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol* 2017, 168, (9-10), 845-858.
62. Levi, M. H.; Torres, J.; Piña, C.; Klein, R. S., Comparison of the InPouch TV culture system and Diamond's modified medium for detection of *Trichomonas vaginalis*. *J Clin Microbiol* 1997, 35, (12), 3308-10.
63. Vieira-Baptista, P.; Bornstein, J., Candidiasis, Bacterial Vaginosis, Trichomoniasis and Other Vaginal Conditions Affecting the Vulva. In *Vulvar Disease: Breaking the Myths*, Bornstein, J., Ed. Springer International Publishing: Cham, 2019; pp 167-205.
64. Ohlemeyer, C. L.; Hornberger, L. L.; Lynch, D. A.; Swierkosz, E. M., Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* in adolescent females: InPouch TV culture versus wet-mount microscopy. *The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine* 1998, 22, (3), 205-8.
65. Hobbs, M. M.; Sena, A. C., Modern diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection. *Sex Transm Infect* 2013, 89, (6), 434-8.
66. Ng, L. K.; Martin, I. E., The laboratory diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae*. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005, 16, (1), 15-25.
67. Amsel, R.; Totten, P. A.; Spiegel, C. A.; Chen, K. C.; Eschenbach, D.; Holmes, K. K., Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983, 74, (1), 14-22.
68. Srinivasan, S.; Hoffman, N. G.; Morgan, M. T.; Matsen, F. A.; Fiedler, T. L.; Hall, R. W.; Ross, F. J.; McCoy, C. O.; Bumgarner, R.; Marrazzo, J. M.; Fredricks, D. N., Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. *PLoS One* 2012, 7, (6), e37818.

69. Van Schalkwyk, J.; Yudin, M. H., Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2015, 37, (3), 266-274.
70. Keane, F. E.; Maw, R.; Pritchard, C.; Ison, C. A., Methods employed by genitourinary medicine clinics in the United Kingdom to diagnose bacterial vaginosis. *Sex Transm Infect* 2005, 81, (2), 155-7.
71. Brusselsaers, N.; Shrestha, S.; van de Wijgert, J.; Verstraelen, H., Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019, 221, (1), 9-18.e8.
72. Sobel, J. D.; Subramanian, C.; Foxman, B.; Fairfax, M.; Gygax, S. E., Mixed vaginitis-more than coinfection and with therapeutic implications. *Curr Infect Dis Rep* 2013, 15, (2), 104-8.
73. Bradshaw, C. S.; Morton, A. N.; Garland, S. M.; Horvath, L. B.; Kuzevska, I.; Fairley, C. K., Evaluation of a point-of-care test, BVBlue, and clinical and laboratory criteria for diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 2005, 43, (3), 1304-8.
74. Sumeksrri, P.; Koprasert, C.; Panichkul, S., BVBLUE test for diagnosis of bacterial vaginosis in pregnant women attending antenatal care at Phramongkutklao Hospital. *J Med Assoc Thai* 2005, 88 Suppl 3, S7-13.
75. Miller, L., Can Fem Exam Card Use Facilitate Bacterial Vaginosis Diagnosis on Day of Abortion to Prevent Postabortion Endometritis? *Obstetrics & Gynecology* 2001, 97, (4), 585-595.
76. Schwebke, J. R.; Taylor, S. N.; Ackerman, R.; Schlaberg, R.; Quigley, N. B.; Gaydos, C. A.; Chavoustie, S. E.; Nyirjesy, P.; Remillard, C. V.; Estes, P.; McKinney, B.; Getman, D. K.; Clark, C., Clinical Validation of the Aptima Bacterial Vaginosis and Aptima Candida/Trichomonas Vaginitis Assays: Results from a Prospective Multicenter Clinical Study. *J Clin Microbiol* 2020, 58, (2).
77. Thompson, A.; Timm, K.; Borders, N.; Montoya, L.; Culbreath, K., Diagnostic performance of two molecular assays for the detection of vaginitis in symptomatic women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020, 39, (1), 39-44.
78. Mulhem, E.; Boyanton, B. L., Jr.; Robinson-Dunn, B.; Ebert, C.; Dzebo, R., Performance of the Affirm VP-III using residual vaginal discharge collected from the speculum to characterize vaginitis in symptomatic women. *J Low Genit Tract Dis* 2014, 18, (4), 344-6.
79. Cartwright, C. P.; Lembke, B. D.; Ramachandran, K.; Body, B. A.; Nye, M. B.; Rivers, C. A.; Schwebke, J. R., Comparison of nucleic acid amplification assays with BD affirm VPIII for diagnosis of vaginitis in symptomatic women. *J Clin Microbiol* 2013, 51, (11), 3694-9.
80. Brown, H. L.; Fuller, D. D.; Jasper, L. T.; Davis, T. E.; Wright, J. D., Clinical evaluation of affirm VPIII in the detection and identification of *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, and *Candida* species in vaginitis/vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004, 12, (1), 17-21.
81. Byun, S. W.; Park, Y. J.; Hur, S. Y., Affirm VPIII microbial identification test can be used to detect *gardnerella vaginalis*, *Candida albicans* and *trichomonas vaginalis* microbial infections in Korean women. *J Obstet Gynaecol Res* 2016, 42, (4), 422-6.
82. Sheiness, D.; Dix, K.; Watanabe, S.; Hillier, S. L., High levels of *Gardnerella vaginalis* detected with an oligonucleotide probe combined with elevated pH as a diagnostic indicator of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 1992, 30, (3), 642-8.
83. Gazi, H.; Degerli, K.; Kurt, O.; Teker, A.; Uyar, Y.; Caglar, H.; Kurutepe, S.; Surucuoglu, S., Use of DNA hybridization test for diagnosing bacterial vaginosis in women with symptoms suggestive of infection. *Apmis* 2006, 114, (11), 784-7.
84. Andrea, S. B.; Chapin, K. C., Comparison of Aptima *Trichomonas vaginalis* transcription-mediated amplification assay and BD affirm VPIII for detection of *T. vaginalis* in symptomatic women: performance parameters and epidemiological implications. *J Clin Microbiol* 2011, 49, (3), 866-9.
85. Richter, S. S.; Otiso, J.; Goje, O. J.; Vogel, S.; Aebly, J.; Keller, G.; Van Heule, H.; Wehn, D.; Stephens, A. L.; Zanotti, S.; Johnson, T.; Leal, S. M.; Procop, G. W., Prospective Evaluation of Molecular Assays for Diagnosis of Vaginitis. *J Clin Microbiol* 2019, 58, (1).
86. Witt, A.; Petricevic, L.; Kaufmann, U.; Gregor, H.; Kiss, H., DNA hybridization test: rapid diagnostic tool for excluding bacterial vaginosis in pregnant women with symptoms suggestive of infection. *J Clin Microbiol* 2002, 40, (8), 3057-9.
87. Dessai, F.; Nyirenda, M.; Sebiloane, M.; Abbai, N., Diagnostic evaluation of the BD Affirm VPIII assay as a point-of-care test for the diagnosis of bacterial vaginosis, trichomoniasis and candidiasis. *Int J STD AIDS* 2020, 31, (4), 303-311.
88. Rivers, C. A.; Lee, J. Y.; Sharples, N.; Ledebor, N. A.; Schwebke, J. R., ESwab as an optional collection device for use with the Affirm VPIII microbial test system. *J Clin Microbiol* 2014, 52, (5), 1698-700.
89. Rompalo, A. M.; Castleberry, N.; Widdice, L.; Schulkin, J.; Gaydos, C. A., Patterns of point-of-care test use among obstetricians and gynaecologists in the US. *Sex Health* 2018, 15, (4), 318-324.
90. Brotman, R. M.; Ravel, J., Ready or not: the molecular diagnosis of bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis* 2008, 47, (1), 44-6.
91. Schwebke, J. R.; Gaydos, C. A.; Davis, T.; Marrazzo, J.; Furgerson, D.; Taylor, S. N.; Smith, B.; Bachmann, L. H.; Ackerman, R.; Spurrell, T.; Ferris, D.; Burnham, C. A.; Reno, H.; Lebed, J.; Eisenberg, D.; Kerndt, P.; Philip, S.; Jordan, J.; Quigley, N., Clinical Evaluation of the Cepheid Xpert TV Assay for Detection of *Trichomonas vaginalis* with Prospectively Collected Specimens from Men and Women. *J Clin Microbiol* 2018, 56, (2).
92. De Salazar, A.; Espadafor, B.; Fuentes-López, A.; Barrientos-Durán, A.; Salvador, L.; Álvarez, M.; García, F., Comparison between Aptima Assays (Hologic) and the Allplex STI Essential Assay (Seegene) for the diagnosis of Sexually transmitted infections. *PLoS One* 2019, 14, (9), e0222439.

93. Drew, R. J.; Murphy, T.; Broderick, D.; O’Gorman, J.; Eogan, M., An interpretation algorithm for molecular diagnosis of bacterial vaginosis in a maternity hospital using machine learning: proof-of-concept study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2020, 96, (2), 114950.
94. Hilbert, D. W.; Smith, W. L.; Chadwick, S. G.; Toner, G.; Mordechai, E.; Adelson, M. E.; Aguin, T. J.; Sobel, J. D.; Gygax, S. E., Development and Validation of a Highly Accurate Quantitative Real-Time PCR Assay for Diagnosis of Bacterial Vaginosis. *J Clin Microbiol* 2016, 54, (4), 1017-24.
95. Rumyantseva, T. A.; Bellen, G.; Savochkina, Y. A.; Guschin, A. E.; Donders, G. G., Diagnosis of aerobic vaginitis by quantitative real-time PCR. *Arch Gynecol Obstet* 2016, 294, (1), 109-14.
96. Muzny, C. A.; Balkus, J.; Mitchell, C.; Sobel, J. D.; Workowski, K.; Marrazzo, J.; Schwebke, J. R., Diagnosis and Management of Bacterial Vaginosis: Summary of Evidence Reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis* 2022, 74, (Suppl\_2), S144-s151.
97. Van den Munckhof, E. H. A.; van Sitter, R. L.; Boers, K. E.; Lamont, R. F.; Te Witt, R.; le Cessie, S.; Knetsch, C. W.; van Doorn, L. J.; Quint, W. G. V.; Molijn, A.; Leverstein-van Hall, M. A., Comparison of Amsel criteria, Nugent score, culture and two CE-IVD marked quantitative real-time PCRs with microbiota analysis for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019, 38, (5), 959-966.
98. Van Der Pol, B.; Daniel, G.; Kodsi, S.; Paradis, S.; Cooper, C. K., Molecular-based Testing for Sexually Transmitted Infections Using Samples Previously Collected for Vaginitis Diagnosis. *Clin Infect Dis* 2019, 68, (3), 375-381.
99. Ackerman, S. J.; Knight, T.; Wahl, P. M.; Cartwright, C. P., Health care utilization and costs following amplified versus non-amplified molecular probe testing for symptomatic patients with suspected vulvovaginitis: a US commercial payer population. *Clinicoecon Outcomes Res* 2019, 11, 179-189.
100. Broache, M.; Cammarata, C. L.; Stonebraker, E.; Eckert, K.; Van Der Pol, B.; Taylor, S. N., Performance of a Vaginal Panel Assay Compared With the Clinical Diagnosis of Vaginitis. *Obstet Gynecol* 2021, 138, (6), 853-859.
101. Lynch, T.; Peirano, G.; Lloyd, T.; Read, R.; Carter, J.; Chu, A.; Shaman, J. A.; Jarvis, J. P.; Diamond, E.; Ijaz, U. Z.; Church, D., Molecular Diagnosis of Vaginitis: Comparing Quantitative PCR and Microbiome Profiling Approaches to Current Microscopy Scoring. *J Clin Microbiol* 2019, 57, (9).
102. Vieira-Baptista, P.; Eleutério Jr., J., Diagnosis of vaginitis: time to improve and move on. *DST - J bras Doenças Sex Transm* 2020, 32, (e203214), 1-3.
103. Sherrard, J., Evaluation of the BD MAX™ Vaginal Panel for the detection of vaginal infections in a sexual health service in the UK. *Int J STD AIDS* 2019, 30, (4), 411-414.
104. Aguirre-Quiñero, A.; Castillo-Sedano, I. S.; Calvo-Muro, F.; Canut-Blasco, A., Accuracy of the BD MAX™ vaginal panel in the diagnosis of infectious vaginitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019, 38, (5), 877-882.
105. Danby, C. S.; Althouse, A. D.; Hillier, S. L.; Wiesenfeld, H. C., Nucleic Acid Amplification Testing Compared With Cultures, Gram Stain, and Microscopy in the Diagnosis of Vaginitis. *J Low Genit Tract Dis* 2021, 25, (1), 76-80.

# VAGINOSE BACTERIANA

# 3

(ordem alfabética)

Jacob Bornstein  
Catriona Bradshaw  
Erica Plummer  
Koray Gorkem Sacinti  
Francesco de Seta  
Ryan Sobel  
Colleen K. Stockdale  
Gary Ventolini  
Hans Verstraelen  
Pedro Vieira-Baptista

## 3.1 Introdução

O trato genital feminino é constituído por tecidos sensíveis às hormonas sexuais, sendo que os estrogénios têm efeitos tróficos e de maturação sobre o epitélio. Mesmo antes de a vagina ser considerada um ecossistema devido às suas comunidades microbianas residentes, as observações microscópicas e culturais sugeriam que a presença de lactobacilos aparentava ser abundante após a colonização nas recém-nascidas; seguidamente, os lactobacilos diminuindo até à puberdade, tornando-se proeminentes na idade reprodutiva e diminuindo novamente na menopausa. Os métodos moleculares modernos abriram um vasto leque de possibilidades no campo da caracterização da microbiota vaginal (MBV), permitindo-nos não só identificar os microrganismos presentes, mas também começar a compreender as suas propriedades funcionais.<sup>1,2</sup>

Existe cada vez mais evidência de que uma MBV com baixa diversidade e predomínio de *Lactobacillus spp.* está associada a um menor grau de inflamação, o que tem um efeito protetor. Por outro lado, uma MBV com maior diversidade e predomínio de espécies não pertencentes ao género *Lactobacillus* (por vezes denominada “disbiótica”) estará associada a um risco de infeções (incluindo pelo vírus da imunodeficiência humana [VIH]) e, possivelmente, de complicações obstétricas.<sup>3-5</sup> A disbiose vaginal pode ser fisiológica, em algumas mulheres, ou patológica, dependendo do resultado da interação entre fatores metabólicos e microbianos.<sup>6</sup>

A síndrome clínica atualmente conhecida como vaginose bacteriana (VB), que envolve múltiplas espécies bacterianas e que variam de mulher para mulher, tem sido amplamente estudada nas últimas seis décadas. A VB é uma perturbação polimicrobiana do microbioma vaginal que se caracteriza pela ausência de lactobacilos protetores. As bactérias mais frequentemente detetadas são: *Gardnerella spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Fannyhessea (Atopobium) vaginae*, *Bacteroides*, *Clostridiales*, *Fusobacterium spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.* e outras que se encontram descritas e podem provocar disbiose. Quando as condições existentes conduzem a uma perturbação, modi-

ficação, redução, bloqueio, flutuação ou depleção dos lactobacilos predominantes, pode estabelecer-se um estado de disbiose.<sup>7</sup>

A prevalência destas comunidades, caracterizadas por uma escassez de *Lactobacillus spp.*, varia entre mulheres, sendo que têm vindo a ser associadas, em estudos epidemiológicos, a um risco acrescido de resultados clínicos adversos: parto pré-termo (PPT), rutura prematura das membranas (RPM), corioamnionite, funisite, infeções pós-aborto e risco acrescido de infeções sexualmente transmissíveis (ISTs).<sup>4,5</sup> Os mecanismos responsáveis por estas associações não estão ainda descritos em pormenor, havendo poucos estudos a estabelecer relações causais. Apesar dos avanços feitos no campo da VB, esta continua a ser uma condição enigmática. Embora os sintomas clínicos associados sejam relativamente simples e fáceis de avaliar, o facto de nem todos ocorrerem em todas as mulheres com diagnóstico de VB continua a ser uma questão problemática. Esta situação não é surpreendente, dada a complexidade do microbioma vaginal e da imunidade da hospedeira, bem como pela variabilidade das respostas individuais a potenciais mediadores inflamatórios produzidos por uma série de microrganismos.<sup>8</sup>

A ligação entre uma MBV com elevada diversidade e predomínio de espécies não pertencentes ao género *Lactobacillus*/VB e uma variedade de resultados adversos na saúde sexual e reprodutiva da mulher encontra-se bem estabelecida. Isto sugere que o tratamento ou a prevenção da disbiose vaginal/VB poderá traduzir-se em melhorias na saúde da mulher.

## 3.2

### Etiologia e fisiopatologia

A VB é considerada uma disbiose polimicrobiana da MBV. A MBV ideal, em mulheres em idade reprodutiva, é tipicamente dominada por lactobacilos produtores de ácido láctico, que mantêm o pH vaginal em valores <4,7. Por outro lado, a VB é caracterizada por um aumento da carga de bactérias anaeróbias facultativas e obrigatórias, uma redução dos lactobacilos benéficos e consequente aumento do pH vaginal.<sup>9-14</sup> Embora não se saiba em concreto qual ou quais os agentes etiológicos responsáveis pela VB, estudos baseados em cultura e, mais recentemente, em métodos moleculares, permitiram identificar um grande número de bactérias associadas à VB (BAVB). Estes organismos incluem: *Gardnerella spp.*, *Prevotella spp.*, *F. vaginae*, *Mobiluncus spp.*, *Megasphaera spp.*, *Sneathia spp.*, entre outros.<sup>11,12,15-17</sup> É importante assinalar que se pensa que determinadas espécies de *Gardnerella* desempenham um papel fundamental na patogénese da VB, podendo ser os organismos responsáveis pelo estabelecimento da disbiose.<sup>18-21</sup> Até recentemente, a *Gardnerella vaginalis* era a única espécie existente no género *Gardnerella*. Em 2019, foram propostas treze espécies de *Gardnerella*;<sup>22</sup> três novas espécies (*G. swidsinskii*, *G. piovii* e *G. leopoldii*) receberam um estatuto taxonómico oficial e a descrição de *G. vaginalis* foi alterada e tornada mais restrita. Doravante, de forma a refletir a taxonomia atual, será utilizada a designação *Gardnerella spp.*, em vez de *G. vaginalis*. Recentemente, também a espécie *Atopobium vaginae* foi reclassificada, tendo sido incluída no novo género *Fannyhessea*.<sup>23</sup>

Foi demonstrado que as bactérias do género *Gardnerella* têm capacidade de aderir às células epiteliais vaginais e iniciar a formação de biofilmes, que se pensa serem um fator fundamen-



tal na patogênese de VB.<sup>24-26</sup> As *Gardnerella spp.* são frequentemente as espécies predominantes presentes nos biofilmes associados à VB e demonstraram capacidade de o formar mesmo em ambientes ácidos,<sup>27</sup> reforçando a teoria de que terão um papel como organismos integralmente envolvidos na gênese da VB. No entanto, existem relações sinérgicas entre *Gardnerella spp.* e outras BAVB.<sup>18</sup> Coloca-se a hipótese de que as *Gardnerella spp.* reduzam o potencial redox (oxidação-redução) do ambiente vaginal, promovendo o crescimento de bactérias anaeróbias obrigatórias, incluindo *Prevotella spp.* e *F. vaginae*.<sup>18,20</sup> A produção de aminoácidos por *Gardnerella spp.* fomenta ainda mais o crescimento de *Prevotella spp.*, que, por sua vez, produz amoníaco, o que estimula o crescimento de *Gardnerella spp.*<sup>28</sup> Além disso, *F. vaginae* e *Prevotella spp.* estão também presentes em biofilmes de VB, juntamente com *Gardnerella spp.*<sup>29</sup> A produção de fatores de virulência (por exemplo, sialidase) por *Gardnerella spp.* e *Prevotella spp.* conduz à degradação da mucosa cervicovaginal protetora, estimulando ainda mais a formação de biofilme e facilitando a fixação de outras BVAB,<sup>29-31</sup> que contribuem para os sintomas e sequelas de VB.<sup>32</sup> A esfoliação das células epiteliais vaginais produz as “células chave” (*clue cells*) características da VB,<sup>33</sup> e o aumento da carga de bactérias anaeróbias está associado à produção de aminas, o que contribui para o corrimento de odor desagradável que se observa em casos de VB.<sup>34-36</sup>

É importante referir que não se sabe ao certo qual o acontecimento que desencadeia a disbiose vaginal observada na VB. Não se sabe se a VB resulta da aquisição de um único organismo (por exemplo, uma espécie específica de *Gardnerella*), de um consórcio polimicrobiano ou se é uma consequência do crescimento excessivo de BVAB em resposta a fatores específicos da hospedeira ou comportamentais.<sup>37</sup> É importante notar que quer os dados epidemiológicos, quer os moleculares indicam que a transmissão sexual está envolvida tanto na aquisição como na recorrência da VB.<sup>38-45</sup> O perfil epidemiológico da VB é semelhante ao das ISTs, sendo que uma meta-análise de 43 estudos concluiu que a VB está associada à utilização inconsistente de preservativo, bem como a novos parceiros sexuais e a maior número de parceiros sexuais.<sup>46</sup> A VB está associada ao início da atividade sexual em idades mais jovens,<sup>47,48</sup> sendo rara em mulheres sem antecedentes de contacto sexual, com ou sem penetração.<sup>48</sup> Além disso, os fatores de risco para a aquisição de VB em mulheres com parceiras do sexo feminino incluem uma parceira sexual com antecedentes de VB, sintomas de VB ou confirmação microbiológica de VB.<sup>39,45</sup> A VB também tem sido associada a outros aspetos comportamentais, incluindo o tabagismo<sup>49-52</sup> e o uso de duchas vaginais.<sup>53-56</sup>

### 3.3

## Prevalência e epidemiologia

### Estimativas globais e regionais da prevalência de vaginose bacteriana

A prevalência de VB varia muito entre países e entre diferentes grupos populacionais, sendo os resultados influenciados por diferenças nas metodologias de diagnóstico e amostragem. Numa revisão sistemática e meta-análise recente (122 publicações, até 2017), a prevalência global de VB em mulheres em idade reprodutiva na população geral era elevada, variando entre 23 e 29%, com disparidades raciais acentuadas.<sup>57</sup> As estimativas combinadas por região geográfica incluíram: Europa e Ásia Central, 23%; Ásia Oriental e Pacífico, 24%; América Lati-

na e Caraíbas, 24%; Médio Oriente e África do Norte, 25%; África Subsaariana, 25%; América do Norte, 27%; Sul da Ásia, 29%).<sup>57</sup> Na África Subsaariana, a prevalência de VB foi menor na África Ocidental e Central (20,6%; intervalo de confiança [IC] de 95%: 6,1–40,6%) do que na África Austral e Oriental (33,3%; IC 95%: 17,4–51,5%), embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Nesta revisão, constatou-se que a prevalência de VB variava conforme a etnia em regiões geográficas específicas. Por exemplo, na América do Norte, a prevalência global de VB foi de 27% (IC 95%: 24–31%), mas as estimativas de prevalência foram mais elevadas nas mulheres negras e hispânicas (33% e 31%, respetivamente) do que nas mulheres brancas e asiáticas (23% e 11%, respetivamente).<sup>57</sup> Globalmente, nesta meta-análise, identificou-se uma prevalência de VB aproximadamente duas vezes mais elevada na maioria das populações negras, em comparação com a maioria das populações não negras (46,5%; IC 95%: 37,5–55,6% vs. 21,3%; IC 95%: 16,7–26,3%;  $p < 0,001$ ).<sup>57</sup>

Numa meta-análise em mulheres que participaram em estudos de prevenção do VIH (n=18) em três regiões/grupos populacionais primários na África Subsaariana (populações de base comunitária na África do Sul e na África Austral/Oriental e grupos de maior risco na África Oriental), foram obtidas estimativas de prevalência de VB superiores a 30%.<sup>58</sup> Nos estudos de base comunitária nas populações sul-africanas com 15 a 24 anos de idade, a estimativa da prevalência de VB foi de 42,1% (IC 95%: 35,6–49,0%); na África Austral e Oriental, a prevalência de VB foi de 35,2% (IC 95%: 27,7–43,6%) em populações em contexto clínico e comunitário e, nas populações de maior risco na África Oriental, a prevalência de VB foi de 49,5% (IC 95%: 42,2–56,8%). A prevalência foi semelhante nas mulheres com idades compreendidas entre os 25 e 49 anos, com elevada heterogeneidade entre estudos.<sup>58</sup>

## **Prevalência de vaginose bacteriana em mulheres grávidas**

A prevalência de VB em mulheres grávidas foi avaliada em três grandes meta-análises. Numa revisão sistemática e meta-análise da prevalência da malária, de ISTs e de VB em mulheres grávidas que frequentavam estabelecimentos de cuidados de saúde pré-natais na África Subsaariana entre 1990 e 2011 (340.904 mulheres), a carga associada à VB foi superior à de qualquer IST.<sup>59</sup> A estimativa combinada da prevalência de VB foi de 50,8% (43,3–58,4%; n=4280) na África Oriental e Austral e de 37,6% (18,0–57,2%; n=1208) na África Ocidental e Central.<sup>59</sup> Numa meta-análise mais recente da prevalência de VB durante a gravidez na África Subsaariana, que incluiu publicações datadas de 2015 a 2020 (48 estudos, n=5042 mulheres), determinou-se uma estimativa combinada de prevalência de VB de 36,6% (27,1–46,6%).<sup>60</sup> As estimativas combinadas da prevalência de VB variaram entre 28,5% (24,5–32,8%, n=1030) na África Oriental e 52,4% (33,5–70,9%, n=2305) na África Austral.<sup>60</sup> Numa análise de subgrupo de mulheres grávidas na meta-análise global de Peebles *et al.*, registaram-se também dados de regiões externas à África, com estimativas combinadas da prevalência de VB em mulheres grávidas variando entre 11,7% no Sul da Ásia (IC 95%: 9,0–14,7%) e 33,2% na América Latina e nas Caraíbas (IC 95%: 14,8–54,7%). Nos Estados Unidos, os dados confirmaram as disparidades raciais e étnicas observadas em mulheres não grávidas. A prevalência de VB foi mais alta em mulheres grávidas negras (49,0%; IC 95%: 40,2–57,8%) e hispânicas (42,7%; IC 95%: 36,4–49,1%) e mais baixa em mulheres grávidas

asiáticas (20,3%; IC 95%: 5,4–41,2%) e brancas (19,9%; IC 95%: 8,0–35,5%).<sup>61</sup> Globalmente, existem poucas estimativas combinadas da prevalência de VB no Médio Oriente em mulheres grávidas, mas uma revisão sistemática e meta-análise da prevalência de VB no Irão, que incluiu estudos até 2017, mostrou que a prevalência de VB nas mulheres grávidas era de 16,5% (IC 95%: 12,5–21,6%), em comparação com 28% (IC 95%: 15,1–45,9%) nas não grávidas.<sup>62</sup>

## **Prevalência de vaginose bacteriana noutras populações/subgrupos de mulheres**

As estimativas da prevalência de VB são geralmente elevadas em mulheres com parceiras do sexo feminino. Numa revisão sistemática da prevalência de VB em mulheres lésbicas, esta foi a infeção genital mais comum, com uma prevalência que variou entre 25,7 e 42,8%.<sup>63</sup>

Peebles *et al.* efectuaram uma análise de subgrupos na sua meta-análise global, na qual constatarem que a prevalência de VB era aproximadamente 20% mais elevada (33,5%; IC 95%: 30,5–40,7%) em mulheres com parceiras do sexo feminino do que na população geral de mulheres ( $p=0,007$ ).<sup>61</sup> Foi igualmente realizada uma análise de subgrupos para avaliar a prevalência de VB em mulheres com VIH (dois estudos no Sudeste Asiático e quatro na África Subsaariana). Em comparação com as mulheres na população geral, a prevalência de VB foi também mais elevada em mulheres com VIH (35,6%; IC 95%: 25,7–46,2% vs. 25,6; IC 95%: 22,6–28,7%;  $p=0,054$ ).<sup>61</sup>

Uma revisão sistemática e meta-análise recente de mulheres submetidas a fertilização *in vitro* (FIV) revelou que a prevalência global de disbiose vaginal (VB diagnosticada por microscopia ou disbiose diagnosticada por métodos moleculares, incluindo qPCR, sequenciação do gene 16S ARNr e perfil do espaço intergénico) é de 18% (IC 95%: 17–19%) (644/3543), havendo uma heterogeneidade considerável entre os estudos (prevalência variando entre 4 e 44%).<sup>64</sup> É importante referir que não houve diferença significativa na taxa de prevalência de VB obtida com microscopia ou com métodos moleculares (0,87; IC 95%: 0,74–1,02). Os estudos baseados em microscopia ( $n=13$ ) demonstraram uma prevalência global de 17% (517/3091); nos estudos baseados em métodos moleculares esta foi de 19% (171/889).<sup>64</sup>

Embora os métodos de diagnóstico atuais da VB sejam afetados pelo estado de menopausa, numa meta-análise de todos os estudos publicados até 2020 sobre a prevalência de VB em mulheres pós-menopáusicas concluiu-se que a prevalência de VB variava entre 2,0 e 57,1%, com uma estimativa resumida de 16,93% (IC 95%: 8,5–27,4%). A heterogeneidade entre os estudos foi significativa, com diferenças consideráveis na qualidade dos mesmos.<sup>65</sup>

## **3.4**

### **Fatores de risco**

Na Tabela 3.1 encontra-se uma listagem de fatores de risco frequentes de VB. A VB é mais frequente em mulheres afro-americanas.<sup>66</sup> Está associada às relações sexuais, incluindo a atividade sexual com parceiros do sexo masculino e feminino. Numa revisão sistemática e meta-análise, Fethers *et al.* identificaram o contacto sexual com novos e múltiplos parceiros do sexo masculino e feminino como estando associado a um risco acrescido de VB.<sup>46</sup>

Outros estudos demonstraram que a VB tem uma prevalência elevada (25 a 50%) em mulheres que têm sexo com mulheres e que está associada à existência de uma parceira do sexo feminino com VB sintomática, à utilização partilhada de brinquedos sexuais e ao aumento do número de parceiros sexuais do sexo feminino.<sup>39,45,67-70</sup>

A presença de ISTs parece estar associada a uma prevalência superior de VB; a presença de VB pode ser também um fator de risco para o VIH e outras ISTs.<sup>71-78</sup>

Outros fatores de risco identificados incluem a utilização inconsistente de preservativo, tabagismo, duches vaginais e obesidade.<sup>50,53,55,79-83</sup> Existe evidência de que o tabagismo, atual ou passado, modifica o ambiente vaginal, aumentando a virulência bacteriana, e promove um ambiente antiestrogénico, com aumento das aminas vaginais.<sup>84</sup> A prática de duches vaginais foi associada a alterações do meio vaginal e da MBV ideal, conferindo um risco acrescido de VB.<sup>85-87</sup> No entanto, a cessação da prática de duche vaginal não parece promover o retorno a uma MBV com predomínio de lactobacilos.<sup>88</sup>

A utilização de dispositivos intrauterinos de cobre foi associada a um aumento do risco de VB.<sup>85</sup>

**TABELA 3.1** Fatores de risco de vaginose bacteriana.

IST – infeção sexualmente transmissível; VB – vaginose bacteriana, VIH – vírus da imunodeficiência humana

Raça afro-americana
Atividade sexual com parceiros do sexo masculino e feminino
Múltiplos parceiros sexuais
Novo parceiro sexual
Parceira sexual do sexo feminino com sintomas de VB
Uso partilhado de brinquedos sexuais
Dispositivos intrauterinos de cobre
Duches vaginais
Tabagismo
Obesidade
Utilização inconsistente de preservativo
História de IST ou IST concomitante

## 3.5 Complicações

As principais sequelas de VB incluem um risco aumentado de PPT, endometrite pós-parto, celulite da cúpula vaginal pós-histerectomia, infeção pós-aborto, doença inflamatória pélvica (DIP) e ISTs (incluindo um risco acrescido de aquisição e transmissão do VIH).

## **Parto pré-termo**

Embora a VB tenha sido associada a PPT e a um risco acrescido de perda gestacional precoce, a identificação precoce e o tratamento de mulheres assintomáticas não teve impacto nessas taxas.

Numa meta-análise (2020) de estudos realizados na África Subsaariana sobre os desfechos da gravidez consoante a microbiota vaginal, não se demonstrou, de forma sistemática, uma associação entre a VB e o PPT (associação positiva em sete dos nove estudos).<sup>86</sup> Noutra meta-análise recente, que incluiu 44 estudos, não foi identificada qualquer diferença na incidência de PPT e desfechos adversos relacionados com o tratamento de mulheres com VB assintomática, numa população obstétrica geral.<sup>87</sup> Assim, a United States Preventative Services Task Force não recomenda o rastreio de VB em mulheres grávidas sem risco acrescido de PPT e conclui que não existe evidência suficiente para avaliar os benefícios e riscos do rastreio de VB em grávidas com um risco mais elevado de PPT.<sup>88</sup>

## **Endometrite/febre pós-parto**

Para além do PPT, a VB foi associada a complicações adversas pós-parto, incluindo endometrite e febre pós-parto. Uma revisão sistemática da Cochrane demonstrou que a profilaxia antibiótica no segundo ou terceiro trimestre reduz o risco de endometrite pós-parto quando administrada por rotina a todas as mulheres grávidas.<sup>89</sup> No entanto, os autores identificaram um viés substancial, devido ao pequeno número de estudos disponíveis para análise e à elevada taxa de perdas de seguimento, tendo concluído que não existe evidência suficiente para recomendar a utilização de antibióticos por rotina durante a gravidez, com o intuito de prevenir estes efeitos adversos infecciosos.

## **Celulite da cúpula vaginal pós-histerectomia**

A contaminação bacteriana vaginal é a principal causa de morbilidade febril, incluindo a celulite da cúpula vaginal e os abscessos pélvicos, após histerectomia total.<sup>90</sup> Assim, a abordagem padrão atual inclui a limpeza vaginal com hexaclorofeno ou iodopovidona, bem como a preparação cirúrgica habitual e antibioterapia profilática.<sup>90</sup> Apesar destas medidas, continuam a verificar-se infeções relacionadas com a contaminação vaginal e mantém-se a necessidade de melhorar a antisepsia da vagina em caso de histerectomia.

## **Infeção pós-aborto**

Os fatores de risco de infeção pós-aborto incluem antecedentes de DIP, infeção do trato genital inferior, VB e idade inferior a 20 anos.<sup>91</sup> Tal como no caso da histerectomia, a contaminação bacteriana vaginal é a principal causa de morbilidade febril relacionada com procedimentos cirúrgicos que envolvem a vagina, apesar da terapêutica padrão atual para redução da carga bacteriana (incluindo antibioterapia profilática e preparação cirúrgica habitual).

## **Doença inflamatória pélvica**

A DIP tem uma etiologia multimicrobiana. A VB (pelo índice de Nugent), tanto clínica como subclínica foi associada a DIP.<sup>92,93</sup>

## Outras infeções sexualmente transmissíveis

A VB está associada a um risco acrescido de aquisição de VIH e outras ISTs.<sup>76-78,94</sup> Pensa-se que a alteração no microambiente vaginal em mulheres com VB, caracterizada pela ausência de lactobacilos produtores de peróxido de hidrogénio, poderá aumentar o risco de aquisição de ISTs. A VB é frequentemente diagnosticada concomitantemente com ISTs cervicais e vaginais.<sup>95,96</sup> Schwebke *et al.* realizaram um estudo randomizado, comparando o uso de um gel de metronidazol vs. observação em mulheres com VB assintomática e constataram que houve um número significativamente inferior de casos de *Chlamydia* no grupo de tratamento (1,58 vs. 2,29 por pessoa-ano).<sup>95</sup>

### 3.6

#### Sinais e sintomas

Ainda que a VB seja assintomática em, pelo menos, metade dos casos, é uma das principais causas de sintomas vulvovaginais em todo o mundo.<sup>97</sup> Ao contrário das infeções vaginais provocadas por um agente patogénico único, a VB está associada a uma grande variedade de espécies e comunidades bacterianas. Estas diferentes associações de espécies bacterianas explicam a variação em termos de sinais e sintomas notados na VB.<sup>8,16</sup> Os sintomas principais de VB não parecem resultar da inflamação, mas sim das estratégias utilizadas pela microbiota da VB para colonizar o nicho vaginal. Pensa-se que a degradação das estruturas proteicas, bem como dos açúcares que revestem as mucinas cervicais, através da ação da mucinase bacteriana, está subjacente, pelo menos em parte, ao corrimento vaginal que pode ocorrer na VB.<sup>98</sup> As pacientes com VB sintomática podem apresentar corrimento vaginal abundante, pouco espesso, esbranquiçado a acinzentado, por vezes descrito como espumoso.<sup>99</sup> (Figura 3.1)

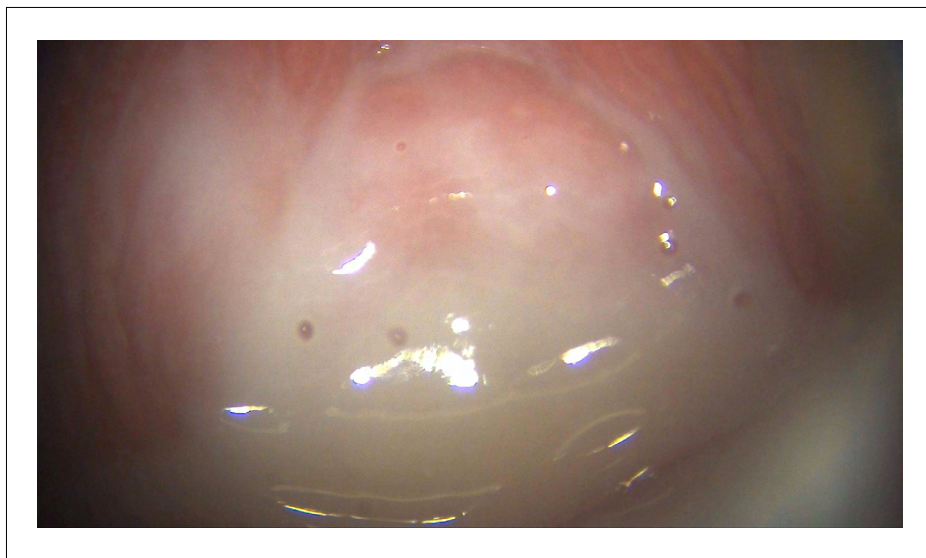


Figura 3.1 Corrimento típico associado à vaginose bacteriana

A produção de poliaminas biogénicas por algumas espécies bacterianas associadas à VB está relacionada com o corrimento vaginal com “cheiro a peixe”, um sintoma bastante específico da VB.<sup>100,101</sup> As pacientes sintomáticas podem descrever um agravamento da intensidade do cheiro após relações sexuais, bem como durante e após a menstruação. É de notar que a ausência de percepção de odor em pacientes com sintomas vulvovaginais torna o diagnóstico de VB bastante improvável.<sup>101</sup> Por outro lado, outros sintomas, além do corrimento com cheiro a peixe, como prurido, dispareunia e disúria, não são típicos de VB, embora estas queixas possam estar presentes em casos de “infecções mistas” (por exemplo, VB e candidíase vulvovaginal).<sup>102</sup> Normalmente, o profissional de saúde não observará sinais claros ou significativos de doença em pacientes com VB, embora o corrimento e o odor típicos também possam ser sinais observáveis no exame clínico.

### 3.7 Diagnóstico

Embora a história clínica e os sintomas de corrimento vaginal, em particular com cheiro a peixe, sejam altamente sugestivos de VB, o diagnóstico final estará dependente da confirmação microbiológica, para além da apresentação clínica. Existem vários testes *point-of-care* (POC) e testes laboratoriais para o diagnóstico de VB.

#### Diagnóstico clínico

Na prática clínica, os critérios de diagnóstico originalmente descritos por Amsel *et al.* provaram ser uma ferramenta de diagnóstico útil.<sup>33</sup> O diagnóstico clínico de VB, de acordo com os critérios de Amsel, implica a presença de três dos quatro sinais seguintes: (1) corrimento vaginal aderente e homogêneo branco-acinzentado; (2) pH vaginal superior a 4,5; (3) presença das chamadas *clue cells* (células epiteliais vaginais revestidas por BAVB, de tal forma que não se conseguem distinguir os seus bordos) no exame microscópico a fresco com solução salina (Figura 3.2); e (4) cheiro a peixe ou aminas após a adição de uma solução de hidróxido de potássio a 10% (prova das aminas [teste de whiff] positivo).<sup>33</sup>

Apesar de serem amplamente utilizados, os critérios de Amsel têm sido alvo de críticas, particularmente porque a avaliação do aspecto do corrimento e, em certa medida, a do odor tendem a ser subjetivos e difíceis de padronizar e, portanto, suscetíveis de levar um diagnóstico incorrecto. Contudo, foi sugerido que os critérios de Amsel poderão ser simplificados para uma combinação modificada de apenas dois critérios, sem perda significativa de sensibilidade ou especificidade.<sup>103-105</sup> A elevação do pH vaginal

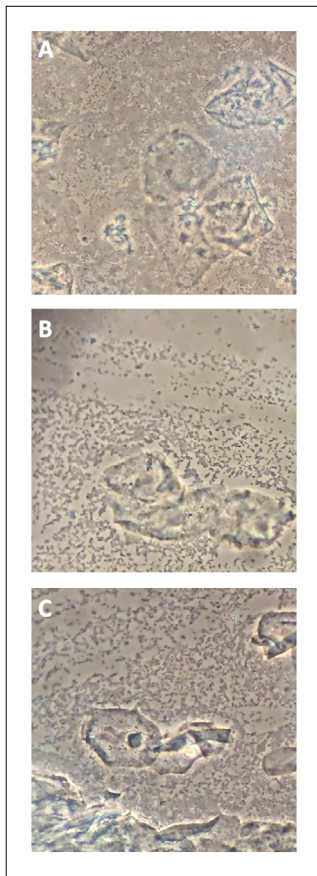


Figura 3.2 Exame microscópico a fresco (400x, contraste de fase).

A-C Vaginose bacteriana: ausência de lactobacilos, microbiota granular e presença de *clue cells* (observadas em A)



(>4,5) tem sido consistentemente descrita como o mais sensível dos critérios de Amsel. É importante reconhecer que muitos outros fatores podem alterar o pH vaginal e/ou interferir com a sua avaliação, nomeadamente a menstruação/presença de sangue (mesmo que não evidente no exame clínico), a presença de sémen ou de qualquer produto introduzido na vagina (lubrificantes, cremes, óvulos, etc.). Estas situações habitualmente associam-se a uma elevação do pH, pondo em causa a especificidade, mas não a sensibilidade diagnóstica. A colocação da tira de pH junto ao orifício externo do colo do útero e do muco cervical também pode distorcer o quadro. Por outro lado, a presença de *clue cells* é considerada o preditor mais específico de VB.<sup>97</sup> O critério relativo à presença de *clue cells* é frequentemente descrito como presente quando aquelas constituem  $\geq 20\%$  de células epiteliais no exame microscópico a fresco; contudo, o valor de *cut-off* de 20% não foi originalmente mencionado por Amsel *et al.*, mas sim acrescentado posteriormente para aumentar a especificidade e a precisão global.<sup>33,104,106</sup>

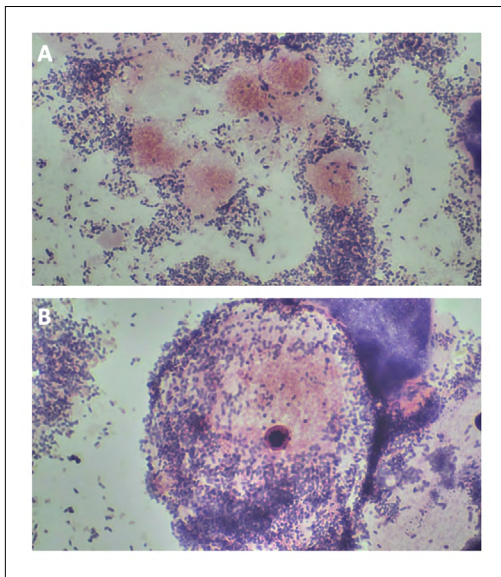
A utilização dos critérios de Amsel é igualmente criticada pela sua baixa sensibilidade quando comparada com o diagnóstico de VB baseado na coloração de Gram ou em testes moleculares. Em estudos comparativos, verificou-se uma vasta gama de sensibilidades e especificidades, sendo que, num estudo, a sensibilidade foi de apenas 37% e, noutro, foi de 98,2%, apenas para o critério de presença de *clue cells* no exame microscópico a fresco.<sup>103,107</sup> Naturalmente, o desempenho dos critérios de Amsel, modificados ou não, depende muito da experiência do avaliador, do tempo despendido e do equipamento utilizado.

Além disso, deve ser tido em conta que os critérios de Amsel não foram criados como um instrumento de rastreio, mas sim como uma ferramenta de auxílio ao diagnóstico em mulheres com sintomas vulvovaginais sugestivos de VB. De forma geral, na ausência de testes POC,

moleculares ou bioquímicos, os critérios clínicos de Amsel continuam a ser a melhor opção para testar a presença de VB na prática clínica. O diagnóstico clínico de VB pode ser obtido rapidamente a um custo muito baixo, mas requer a presença de um microscópio e de competências de microscopia. Na presença de pessoal treinado, o diagnóstico pode ser estabelecido através do exame microscópico a fresco, com uma sensibilidade e uma especificidade que variam entre 82–100% e 93–97%, respetivamente.<sup>108</sup>

### Diagnóstico por coloração de Gram

O diagnóstico baseado na coloração de Gram é a base do diagnóstico de VB, especialmente em contexto de investigação, sendo amplamente aceite como o padrão de diagnóstico. (Figura 3.3)



**Figura 3.3** Coloração de Gram (1000x, objetiva de imersão).

A e B—Vaginose bacteriana (observa-se uma *clue cell* em B)



Esta abordagem tem várias vantagens, nomeadamente a obtenção de resultados interpretáveis com elevada frequência, o registo permanente e o baixo custo. Os esfregaços vaginais corados por Gram também podem ser interpretados repetidamente ou independentemente por mais de um avaliador, aumentando assim a fiabilidade do diagnóstico.<sup>97</sup> No entanto, o diagnóstico de VB por coloração de Gram requer um ambiente laboratorial específico e um grau considerável de competência, experiência e tempo. O método de classificação das amostras coradas com Gram mais frequentemente usado é o índice de pontuação desenvolvido por Nugent *et al.*<sup>14</sup> Resumidamente, o índice de Nugent considera três morfotipos de células bacterianas: morfotipos de *Lactobacillus spp.* (bacilos Gram-positivos grandes), morfotipos de *Gardnerella spp.* e *Bacteroides spp.* (bacilos Gram-variáveis ou Gram-negativos pequenos) e bacilos Gram-variáveis curvos (tais como *Mobiluncus spp.*).

Embora a atribuição taxonómica dos morfotipos já tenha sofrido alterações, a abordagem global mantém-se válida.<sup>109</sup> Por exemplo, Srinivasan *et al.* constataram que o morfotipo *Bacteroides* era representado principalmente por *Prevotella spp.* e *Porphyromonas spp.*, ao passo que os morfotipos *Mobiluncus spp.* têm maior probabilidade de ser BVAB1 (*Candidatus Lachnocurva vaginæ*).<sup>109,110</sup> Com base na abundância de cada um dos morfotipos supramencionados por campo de imersão, quantificada de 0 a 4+, obtém-se uma pontuação resumida equivalente à pontuação global de Nugent (ver secção 2.5 e Tabela 2.2).

Aceita-se o diagnóstico de VB quando se obtém uma pontuação superior ou igual a 7. Uma pontuação de 4 a 6 corresponde a uma microbiota vaginal intermédia e uma pontuação de 0 a 3 representa uma microbiota sem VB. Hay e Ison desenvolveram um sistema de pontuação semelhante e simplificado, conhecido por critérios de Ison-Hay, através do qual os esfregaços são classificados de forma qualitativa em normais (grau I), intermédios (grau II) ou consistentes com VB (grau III); o sistema é complementado com dois graus adicionais: grau 0, caso existam apenas células epiteliais, sem bactérias, e grau IV, caso se observem apenas cocos Gram-positivos. Os critérios de Ison-Hay, embora tenham um desempenho comparável ao índice de Nugent, são menos utilizados.<sup>111</sup>

Em geral, o índice de Nugent para esfregaços vaginais corados por Gram demonstrou um elevado grau de precisão e fiabilidade, bem como uma elevada reprodutibilidade intra e interobservador. Contudo, isto não significa que o índice de Nugent seja isento de limitações. Em primeiro lugar, levanta-se a questão da ausência de padronização das condições pré-analíticas e analíticas. Forsum *et al.* debruçaram-se sobre esta questão e identificaram vários fatores que podem afetar a interpretação da coloração de Gram: diferenças nos dispositivos e procedimentos de amostragem; diferenças na forma como a amostra vaginal é espalhada na lâmina de vidro, com conseqüente variabilidade na homogeneidade da amostra e na espessura do esfregaço; métodos e tempos de fixação diferentes e na área do campo de grande ampliação da objetiva de imersão ( $\times 1000$ ).<sup>112-114</sup> Em segundo lugar, não existem critérios concretos para distinguir entre os três morfotipos básicos avaliados no índice de Nugent.<sup>114</sup> Acresce que o significado da categoria intermédia de Nugent (pontuação 4 a 6) e da categoria de grau II de Ison-Hay está ainda por determinar, embora haja estudos que sugiram que cerca de um terço a metade das mulheres nesta categoria tenham efectivamente VB.<sup>21, 115</sup>

## Culturas

O exame cultural de *Gardnerella spp.* não tem qualquer importância no diagnóstico de VB. A maioria dos laboratórios comunicará ao médico os resultados da análise da coloração de Gram, bem como da cultura em meios gerais e mais específicos. Isoladamente, uma cultura positiva para *Gardnerella spp.* não fornece qualquer informação sobre o estado comunitário da microbiota vaginal, uma vez que *Gardnerella spp.* também costumam estar presentes na microbiota de mulheres que não têm VB ou que apresentam microbiota intermédia.

## Testes *point-of-care* (não moleculares)

Os métodos de Amsel e de Nugent, que são os mais frequentemente utilizados para diagnóstico de VB, requerem tempo, competência, equipamento e experiência, pelo que muitos profissionais de saúde referem a necessidade de testes POC rápidos. Foram já desenvolvidos e comercializados vários testes deste tipo, principalmente nos EUA, embora nenhum seja amplamente utilizado. Preferencialmente, os testes POC devem também permitir o diagnóstico em autocolheitas vaginais, ou até mesmo o autodiagnóstico. Geralmente, os testes POC comerciais baseiam-se na deteção de metabolitos, especificamente poliaminas biogénicas, como a trimetilamina, ou de ácidos gordos de cadeia curta (AGCCs), ou na deteção das enzimas prolina aminopeptidase e sialidase, produzidas por várias bactérias em mulheres com VB.<sup>21,97</sup> Dos testes POC mais bem estudados neste contexto, salientam-se o OSOM BV Blue (Genzyme Diagnostics, Cambridge, MA, EUA) e o FemExam (Cooper Surgical, Shelton, CT, EUA).

O teste OSOM BV Blue consiste num método cromogénico com uma tira de teste, baseando-se na avaliação dos níveis de sialidase no fluido vaginal. Este teste é particularmente rápido, permitindo a obtenção de resultados em 10 minutos. Tem uma precisão bastante elevada, com sensibilidade de 88 a 94% e especificidades de 91 a 98% em comparação com os critérios de Nugent e Amsel, respetivamente.<sup>21,97</sup>

O FemExam, por sua vez, é um teste POC composto por dois cartões de plástico; um para avaliação do pH e deteção de trimetilamina e outro para avaliação da prolina aminopeptidase.

O cartão FemExam é ainda mais rápido do que o teste OSOM BV Blue, permitindo a obtenção de resultados em dois minutos com uma sensibilidade comparável (91%), mas uma especificidade significativamente menor (estimada em 61%).<sup>21,97</sup>

## Diagnóstico molecular

Nas duas últimas décadas, observou-se um grande avanço na investigação no campo do microbioma vaginal e da VB, no que diz respeito à utilização de métodos moleculares para a sua caracterização, baseados principalmente no gene 16S ARNr, e, em menor grau, em métodos baseados na amplificação do gene *cpn60*, tais como a sequenciação de nova geração. No futuro, prevê-se que os métodos moleculares venham a substituir os diagnósticos de VB feitos na clínica e em laboratório. Os testes de diagnóstico molecular atuais podem

ser divididos em duas grandes categorias: ensaios diretos com recurso a sondas e testes de amplificação de ácidos nucleicos (TAANs).<sup>21</sup> A sua utilização é recomendada apenas em mulheres sintomáticas.<sup>116</sup>

Os ensaios diretos com recurso a sondas utilizam a sondas de ADN que se ligam diretamente a determinadas sequências bacterianas, ou seja, sem uma etapa intermédia de amplificação. O exemplo mais conhecido de um ensaio direto com sonda para a VB é o Affirm VPIII (Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA), que pode fornecer resultados em menos de uma hora. Este ensaio é específico para *Gardnerella spp.* e tem um limite de deteção de  $5 \times 10^5$  unidades formadoras de colónias/mL de fluido vaginal. O ensaio Affirm VPIII tem um bom desempenho quando comparado com a deteção de *clue cells* (sensibilidade de 90% e especificidade de 97%) ou com o índice de Nugent (sensibilidade de 94% e especificidade de 81%). Um teste de identificação microbiana da mesma empresa, o teste Affirm VPIII de identificação microbiana (Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA), permite o diagnóstico simultâneo de outras causas frequentes de vaginite, nomeadamente *Candida spp.* e *Trichomonas vaginalis*.<sup>21</sup>

Os testes de amplificação de ácidos nucleicos (TAANs), por sua vez, incluem uma etapa de amplificação, na qual uma sequência específica de ácidos nucleicos é multiplicada exponencialmente com recurso a uma enzima, antes de ser detetada por sondas de ADN. Assim, os TAANs têm limites de deteção muito baixos e são teoricamente capazes de detetar um único organismo presente numa amostra.<sup>21</sup> Existem vários testes deste tipo no mercado. Geralmente, estes TAANs para o diagnóstico de VB têm por alvo múltiplas espécies relacionadas com a VB (preditores positivos) e uma ou mais *Lactobacillus spp.* vaginais como preditores negativos. Alguns destes testes têm dados que validam o uso de autocolheita. (Tabela 3.2)

## Diagnóstico diferencial

O pH aumentado não é específico da VB, ocorrendo também em casos de tricomoníase, atrofia vaginal e vaginite aeróbica/vaginite descamativa inflamatória (VA/VDI).

Frequentemente, as pacientes com tricomoníase, atrofia e VA/VDI apresentam sintomas e sinais de inflamação vaginal e dispareunia. As mulheres com VB não costumam apresentar estes sintomas ou sinais inflamatórios. É também frequente haver um aumento da proporção de células parabasais nos casos de atrofia vaginal e na VA/VDI, que é facilmente detetável no exame microscópico a fresco.

Por vezes, as pacientes podem apresentar “infecções mistas”, como, por exemplo, VB e *Trichomonas vaginalis* ou *Candida spp.*.

**TABELA 3.2** Testes moleculares de amplificação de ácidos nucleicos para a VB disponíveis no mercado (adaptado de Coleman *et al.* e Muzny C *et al.*<sup>21,117</sup>). Esta lista não é exaustiva, não sendo referidos todos os testes disponíveis; além disso, nem todos os testes apresentados estão disponíveis em todos os países.

BVAB – Bactérias associadas à vaginose bacteriana. <sup>a</sup> Em comparação com uma combinação do índice de Nugent e dos critérios de Amsel; <sup>b</sup> Em comparação com o índice de Nugent; <sup>c</sup> Amostra colhida pelo médico (dados semelhantes para amostras obtidas por autocolheita); <sup>d</sup> Em comparação com o ensaio BD Max™ Vaginal Panel; <sup>e</sup> comunicação pessoal de Barbara Van Der Pol

	<i>Gardnerella spp.</i>	<i>F. vaginae</i>	<i>Mobiluncus spp.</i>	<i>Megasphaera</i>	BVAB	<i>Lactobacillus</i>	Sensibilidade (%) (95% CI)	Especificidade (%) (95% CI)
<b>NuSwab®</b> (Laboratory Corporation of America Holdings, NC, USA)		x		x	x	x	96.7 <sup>a</sup>	92.2 <sup>a</sup>
<b>BD Max™ Vaginal Panel</b> (Becton Dickinson, MD, USA)	x	x		x	x	x	90.5 <sup>a</sup> (88.3-92.2)	85.8 <sup>a</sup> (83-88.3)
<b>MDL BV Panel</b> (Medical Diagnostic Laboratory, NJ, USA)	x	x		x	x	x	99 <sup>a</sup>	94 <sup>a</sup>
<b>Allplex™ Vaginitis</b> (Seegene, Seoul, Korea)	x	x	x			x	91.7 <sup>b</sup> (86.49-95.40)	86.6 <sup>b</sup> (83.57-89.24)
<b>Aptima® BV</b> (Hologic, MA, USA)	x	x				x	95.0a <sup>c</sup> (93.1-96.4)	89.6 <sup>a,c</sup> (87.1-91.6)
<b>Xpert® Xpress MVP</b> (Cepheid, CA, USA) <sup>e</sup>		x		x	x		93.8 <sup>c,d</sup> (91.5-95.5%)	93.8% <sup>c,d</sup> (92.0-95.3)

## 3.8 Tratamento

Os objetivos do tratamento consistem no alívio dos sintomas, prevenção e controlo de infeção após cirurgia e redução das ISTs. No que se refere às mulheres não grávidas, as vantagens estabelecidas do tratamento consistem no alívio dos sintomas vulvovaginais. Atualmente, não existe evidência que permita recomendar o tratamento de mulheres não

grávidas assintomáticas.<sup>81</sup> A VB pode regredir espontaneamente sem tratamento, tanto em mulheres grávidas como não grávidas.<sup>118,119</sup> Ainda assim, pode considerar-se o rastreio e tratamento em grupos de alto risco para ISTs, uma vez que se demonstrou que a VB aumenta o risco de infeção por VIH, HPV, vírus do herpes simplex (HSV) 2, *T. vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea* e *Mycoplasma genitalium*.

## Princípios do tratamento para mulheres não grávidas

### – Seleção do medicamento, posologia, efeitos adversos e eficácia

O racional da prescrição deve basear-se na relação custo-eficácia, alternativas disponíveis, efeitos adversos e fatores relacionados com a paciente (opção individual, história de resposta anterior). Para o tratamento da VB, estão disponíveis antibióticos orais e tópicos (metronidazol, clindamicina, tinidazol e secnidazol), bem como antissépticos (cloreto de dequalínio). (Tabela 3.3) Embora as taxas de cura sejam de cerca de 80% para todas as opções e métodos, é frequente haver recorrências.<sup>120</sup> Se o metronidazol ou a clindamicina não estiverem disponíveis, o cloreto de dequalínio, tinidazol ou secnidazol são alternativas aceitáveis.

### Tratamento oral vs. vaginal

Tanto o metronidazol como a clindamicina estão disponíveis em formulações orais e vaginais. O tratamento oral produz efeitos adversos sistémicos mais significativos, nomeadamente cefaleias, náuseas, dores abdominais e diarreia. Os níveis vaginais atingidos com o tratamento tópico podem ser até 30 vezes superiores aos atingidos com medicação oral. Isto significa que as taxas de cura são semelhantes ou ligeiramente superiores às obtidas pela via oral, com vantagem de provocar menos efeitos indesejáveis.<sup>120</sup>

### Metronidazol

Posologia: Metronidazol 500 mg por via oral, duas vezes por dia, durante sete dias ou gel vaginal de metronidazol a 0,75%, uma vez por dia, durante cinco dias.<sup>116,121</sup> Está disponível um novo gel de metronidazol a 1,3% de dose única.<sup>122</sup> Contudo, recomendamos os tratamentos multidiários, dado que ainda não se desconhece se a dose única de 1,3% será tão eficaz como os regimes multidiários orais ou vaginais.

Efeitos adversos: Sabor metálico, náuseas, neutropenia, aumento do *International Normalized Ratio* (INR) em pacientes a tomar antagonistas da vitamina K (por ex. varfarina), neuropatia periférica e candidíase são efeitos indesejáveis possíveis do metronidazol por via oral ou vaginal.<sup>123</sup> A alergia ao metronidazol é involgar, apresentando-se na forma de uma erupção cutânea, urticária e prurido. Em comparação com a clindamicina, o metronidazol está menos frequentemente relacionado com a infeção por *Clostridioides difficile*.<sup>124</sup>

Eficácia: Na maioria dos ensaios comparativos com regimes orais de dose dividida durante uma semana, obtiveram-se taxas de cura superiores a 90% na primeira semana e até 80% na quarta semana (com base nos critérios de Amsel).<sup>120,125-127</sup>

Considerações especiais:

- Existe pouca evidência de que a continuação do tratamento durante mais de sete dias seja benéfica.<sup>81</sup>

- Um novo emulgel vaginal de nanopartículas lipídicas sólidas contendo metronidazol demonstrou um benefício terapêutico substancial no tratamento de VB num ensaio aleatorizado e controlado.<sup>128</sup>

## Clindamicina

Os médicos devem estar alerta para o potencial de interações medicamentosas e assegurar-se de que o antibiótico é eficaz; podem ocorrer interações medicamentosas quando a clindamicina é utilizada com medicamentos com impacto no funcionamento do CYP3A4 (claritromicina, eritromicina, rifampicina, tamoxifeno, glucocorticoides, etc.).

Posologia: O regime recomendado consiste em 5 g de creme de clindamicina a 2%, por via intravaginal, durante sete dias. As alternativas incluem clindamicina 300 mg duas vezes por dia, por via oral, durante sete dias ou clindamicina 100 mg em óvulos vaginais, durante três dias.<sup>116,129</sup> Em alguns países, está disponível uma formulação de creme vaginal de fosfato de clindamicina a 2%; trata-se de uma formulação de libertação contínua, utilizada em dose única.<sup>130</sup>

Efeitos adversos: Os efeitos adversos mais frequentemente notificados são o sobrecrescimento de *Candida spp.* e efeitos indesejáveis gastrointestinais; raramente, têm sido notificados casos de colite pseudomembranosa.

Eficácia: Uma meta-análise de estudos aleatorizados, tanto comparativos como controlados por placebo, demonstrou a eficácia dos regimes de clindamicina por via oral e vaginal.<sup>120</sup>

Considerações especiais:

- O creme de clindamicina é à base de óleo e tem o potencial de enfraquecer os preservativos de látex e os diafragmas durante cinco dias após a aplicação.

## Visão geral dos tratamentos de segunda linha e alternativos

### Cloreto de dequalínio

Posologia: O regime recomendado consiste na utilização de um comprimido vaginal de 10 mg por dia, durante seis dias.

Efeitos adversos: A maioria dos efeitos adversos consiste em reações locais, incluindo prurido vulvovaginal, corrimento vaginal e sensação de ardor. O cloreto de dequalínio é menos tóxico para os lactobacilos do que os antibióticos e, ao contrário destes, não aumenta o risco de candidíase.<sup>131</sup>

Eficácia: Num artigo, observou-se uma taxa de cura não inferior àquela obtida com a clindamicina.<sup>132</sup> Não se prevê que as bactérias possam adquirir resistência a esta substância, a qual é eficaz contra outras causas de vaginite que não a VB, tornando-a pelo menos parcialmente benéfica no caso de “infecções mistas”. No entanto, existem poucos estudos a longo prazo atualmente disponíveis sobre recorrências. O dequalínio não está disponível em todo o mundo, incluindo nos EUA.

### Tinidazol

O tinidazol é um derivado do nitroimidazol de segunda geração que pode ser utilizado em alternativa ao metronidazol ou à clindamicina, se estes não estiverem disponíveis ou não forem tolerados.<sup>133</sup> Tem uma semivida prolongada (12 a 14 horas).

Posologia: Recomendamos a toma de 1 g por via oral, uma vez por dia, durante cinco dias. A eficácia é algo superior e os efeitos adversos são ligeiramente inferiores aos do tinidazol 2 g por dia, por via oral, durante dois dias.<sup>134</sup>

Efeitos adversos: Os sintomas mais frequentemente notificados são: sabor metálico, náuseas e fadiga, sendo semelhantes àqueles observados com o metronidazol oral.<sup>135</sup>

Eficácia: Semelhante à de metronidazol.

## **Secnidazol**

O secnidazol é um antibiótico derivado do nitroimidazol com uma semivida mais longa (17 a 19 h) do que o metronidazol, utilizado como substituto do metronidazol no tratamento da VB.

Posologia: O secnidazol é administrado por via oral numa única embalagem de 2 g de grânulos, que pode ser dissolvida numa porção de pudim, compota de maçã ou iogurte.<sup>136,137</sup>

Efeitos adversos: O tratamento com secnidazol está associado a um risco acrescido de candidíase, náuseas, diarreia e dores abdominais.<sup>138</sup>

Eficácia: Embora a dose única de secnidazol seja superior ao placebo e semelhante ao metronidazol, não há indicação de que seja superior ao tratamento multidosado de metronidazol.<sup>138,139</sup>

## **Avaliação de tratamentos experimentais**

Não é recomendada a utilização de cremes de sulfonamidas triplas, tetraciclina, eritromicina, azitromicina, ampicilina, amoxicilina, gel vaginal de monolaurina a 5%, ácido bórico vaginal, gel de ácido láctico ou gel de ácido acético. A eficácia destas substâncias é significativamente inferior à do metronidazol ou da clindamicina.<sup>81,140-148</sup>

Apesar de haver estudos limitados sobre a utilização de lactobacilos, estriol e gel de sacarose, complementarmente ao uso de antibióticos, não há evidência suficiente para incluir estas abordagens nas diretrizes de tratamento.<sup>149</sup>

Uma meta-análise recente de três ensaios aleatorizados e controlados indica que um novo medicamento, gel de Astodrim a 1%, é superior ao placebo e seguro para o tratamento da VB.<sup>150</sup> Em estudos futuros, este deverá ser comparado ao tratamento com antibióticos.

## **Eficácia dos probióticos no tratamento da vaginose bacteriana**

Enquanto suplemento à medicação, os probióticos podem ser benéficos, a curto prazo, para o tratamento de infeções vaginais recorrentes. Em alguns estudos, os probióticos diminuíram a taxa de recorrência de VB e a frequência dos efeitos adversos, tendo aumentado a taxa de cura de VB em comparação com os antibióticos.<sup>151</sup> No entanto, não existe evidência suficiente para afirmar que a utilização isolada de probióticos permita tratar eficazmente os sintomas de VB aguda.<sup>152,153</sup>

Em mulheres grávidas, as formulações orais de probióticos não permitem prevenir a VB.<sup>154</sup> Os probióticos vaginais, incluindo os lactobacilos, têm potencial para tratar e prevenir a VB.<sup>155</sup> Contudo, as cápsulas vaginais de probióticos não aumentam as taxas de cura de VB nem reduzem a sua recorrência.<sup>156</sup>

## Seguimento

Caso haja resolução dos sintomas após infecção esporádica, não está indicado seguimento.

## Regimes terapêuticos durante a gravidez e o aleitamento

Os seguintes regimes são todos eficazes e não têm sido associados a complicações fetais ou obstétricas significativas: metronidazol 500 mg por via oral, duas vezes por dia, durante sete dias; metronidazol 250 mg por via oral, três vezes por dia, durante sete dias; clindamicina 300 mg por via oral, duas vezes por dia, durante sete dias.<sup>157-159</sup>

Os regimes tópicos não são inferiores à medicação oral no tratamento ou prevenção de desfechos adversos da VB. O tratamento tópico consiste em gel de metronidazol a 0,75%, por via intravaginal, uma vez por dia, durante cinco dias ou creme de clindamicina a 2%, por via intravaginal, durante sete noites.

Em mulheres a amamentar, recomendamos principalmente o uso de metronidazol 500 mg por via oral, duas vezes por dia, durante sete dias ou 5 g de gel de metronidazol a 0,75% por via intravaginal, uma vez por dia, durante cinco dias. A clindamicina pode ter um efeito adverso na microbiota gastrointestinal dos lactentes.

Em modelos animais, a utilização de doses elevadas de cloreto de dequalínio não levou à sua detecção na corrente sanguínea. Em estudos em que foram utilizados outros compostos de amónio quaternário, não foi demonstrada toxicidade embrionária. Assim, presume-se que seja seguro, tanto durante a gravidez como durante a amamentação, mas os dados são limitados.<sup>132</sup>

### Considerações especiais:

- Embora, no passado, alguns autores tenham levantado questões relativamente à teratogenicidade do metronidazol quando usado durante o primeiro trimestre, uma meta-análise concluiu que não existe relação entre a exposição ao metronidazol durante aquela fase e a ocorrência de malformações congénitas.<sup>160</sup>
- A taxa de colonização vaginal por lactobacilos foi baixa em mulheres grávidas com microbiota vaginal normal e com risco de PPT após dois meses de suplementação com *L. reuteri* RC-14 oral e *L. rhamnosus* GR-1.<sup>161</sup>

## Aconselhamento e gestão de mulheres inférteis a fazer tratamento para a fertilidade

Em mulheres com infertilidade tubária, registou-se uma prevalência de VB consideravelmente aumentada, sendo que a VB foi associada a aborto espontâneo precoce. Contudo, a qualidade destes dados era muito baixa e a obtenção de resultados inconclusivos indica que são necessários mais estudos.<sup>162</sup>

Atualmente, não existe evidência para recomendar o rastreio de VB antes de iniciar um tratamento de fertilidade.<sup>163,164</sup>



## **Rastreo e tratamento de vaginose bacteriana assintomática na gravidez**

Não recomendamos o rastreo por rotina ou o tratamento de mulheres grávidas com VB assintomática com o intuito de evitar o PPT e as complicações associadas. Embora o diagnóstico precoce e o tratamento de mulheres grávidas assintomáticas com antecedentes de PPT possam ter vantagens, não existe evidência suficiente para que se possa recomendar.<sup>88,89,157,165-168</sup>

## **Estratégias de rastreo de vaginose bacteriana no pré-operatório**

Recomendamos a instituição de antibioterapia previamente a cirurgia transvaginal em mulheres com VB confirmada. As opções terapêuticas são iguais às aquelas disponíveis para mulheres não grávidas sintomáticas.<sup>169-174</sup>

## **Tratamento de parceiros sexuais**

Uma meta-análise demonstrou que a antibioterapia dos parceiros sexuais do sexo masculino não aumentou a taxa de cura clínica ou sintomática, nem diminuiu a taxa de recorrência ao longo de um período de estudo de quatro semanas.<sup>175</sup> No entanto, a atividade sexual com um parceiro sexual habitual não tratado após o tratamento de VB foi associada ao desenvolvimento de um microbioma vaginal subótimo.<sup>176</sup> Num estudo aleatorizado e controlado de grandes dimensões em que se avaliou o papel do tratamento de parceiros sexuais do sexo masculino de mulheres com VB recorrente, a utilização de metronidazol oral não reduziu a taxa de recorrência.<sup>177</sup> Recentemente, Plummer *et al.* mostraram que o tratamento concomitante de parceiros do sexo masculino de mulheres com VB recorrente com metronidazol oral e creme de clindamicina a 2% aplicado topicamente na pele do pénis, ambos duas vezes por dia durante sete dias, não só foi bem tolerado como também produziu taxas de cura superiores ao esperado.<sup>178</sup>

Apesar da escassez de dados, pode ponderar-se o tratamento de parceiros do sexo feminino de mulheres com VB, uma vez que existe uma elevada taxa de concordância entre ambas no que diz respeito à presença de VB, mesmo que assintomática.<sup>179</sup>

## **Tratamento da vaginose bacteriana recorrente e refratária**

Entende-se por VB recorrente um diagnóstico confirmado de VB que ocorre três ou mais vezes no espaço de um ano.<sup>180</sup>

No espaço de 12 meses, após um tratamento bem-sucedido da VB, mais de metade das mulheres tem uma recorrência.<sup>181</sup> Não existem diretrizes para a otimização do tratamento de mulheres com VB recorrente.<sup>182</sup> Recomendamos a prevenção de recorrências sintomáticas com gel de metronidazol a 0,75%, duas vezes por semana, durante quatro a seis meses, imediatamente após uma terapêutica de indução bem-sucedida. É um dos regimes mais utilizados, tendo-se demonstrado num estudo uma taxa de sucesso de 70% usando este regime profilático de manutenção. Ainda assim, podem acontecer recorrências após a descontinuação do tratamento e a candidíase é frequente durante o uso deste regime de tratamento.<sup>183</sup>

Nas mulheres com VIH1, um tratamento mensal com 2 g de metronidazol oral e 150 mg de fluconazol oral foi útil na redução das recorrências, sendo que o risco de candidíase foi também inferior ao verificado no grupo de placebo.<sup>184</sup> Num outro estudo, em mulheres seronegativas com VB recorrente, demonstrou-se que um regime em três fases, consistindo na indução com metronidazol ou tinidazol por via oral, seguido de 30 dias consecutivos de ácido bórico vaginal e, finalmente, metronidazol vaginal duas vezes por semana, teve uma eficácia terapêutica de 65% às 28 semanas, mas uma taxa de falência terapêutica de 50% às 36 semanas de seguimento após a cessação do tratamento.<sup>185</sup> Esta terapia em três fases foi ainda melhorada utilizando ácido bórico vaginal simultaneamente com nitroimidazol oral, seguidos de gel de metronidazol vaginal duas vezes por semana.<sup>186</sup>

A recorrência da VB e as falências terapêuticas podem estar associadas a uma incapacidade de erradicar o biofilme. O ácido bórico vaginal é um dos fármacos capazes de erradicar o biofilme; outras opções incluem a tobramicina, a octenidina e a retrociclina.<sup>187</sup> Aquando da prescrição de ácido bórico, as mulheres devem ser avisadas da toxicidade em caso de ingestão; idealmente, deve ser utilizada uma formulação manipulada de ácido bórico e não uma formulação de venda livre. Num estudo em que se utilizaram 250 mg de ácido ascórbico em comprimidos vaginais, seis vezes por mês, durante seis meses, após o tratamento eficaz da VB, a probabilidade de recorrência diminuiu de 32,4% para 16,2% ( $p=0,024$ ).<sup>188</sup> Contudo, são necessários mais dados. A hipótese da remoção mecânica do biofilme através de lavagens vaginais ácidas, antissépticas ou desinfetantes já foi colocada, mas não foi ainda adequadamente estudada.<sup>186,189</sup>

A utilização de *L. crispatus* CTV-05 (Lactin-V) após o tratamento vaginal com metronidazol resultou numa recorrência de VB às 12 semanas substancialmente menor relativamente ao grupo em que foi usado placebo; apesar dos resultados animadores, este produto não se encontra disponível no mercado.<sup>190</sup>

A ideia de utilizar probióticos para restaurar a saúde vaginal é intuitiva e tentadora, mas não existe evidência adequada que confirme a sua eficácia. Os probióticos não afetam a taxa de cura, embora possam prolongar o intervalo entre recorrências em até 50%.<sup>191,192</sup> A incapacidade de restaurar a microbiota vaginal com probióticos pode estar relacionada com a utilização de espécies inadequadas ou com a incapacidade dos lactobacilos exógenos em colonizar a vagina. Também foi sugerida a ingestão oral de iogurtes, mas esta não foi estudada adequadamente.<sup>193</sup> Isoladamente, a utilização de contraceptivos orais combinados não diminui a probabilidade de recorrência da VB; o uso de anel contraceptivo vaginal pode promover um microbioma favorável após um tratamento bem-sucedido.<sup>194</sup> Outros fatores de risco que devem ser abordados incluem a cessação tabágica, o uso de preservativo e a remoção de dispositivos intrauterinos.

A VB refratária é um problema menos frequente e é provável que se deva à resistência microbiana aos antibióticos. É mais frequente em mulheres com baixa adesão à terapêutica e em caso de tratamento de dose única. Atualmente, não existem diretrizes de orientação para a VB refratária. Algumas estratégias possíveis podem incluir o assegurar a adesão à terapêutica, alterar a via de tratamento original e recorrer sempre a um regime multidose. Em caso de falha terapêutica, deve experimentar usar-se uma classe terapêutica diferente.

Se a resposta ainda for inadequada, pode tentar utilizar-se uma dose crescente (geralmente de formulações vaginais, dado que com a via oral podem levantar-se questões de tolerabilidade e segurança) ou uma terapêutica combinada que inclua o ácido bórico vaginal.<sup>182</sup>

<b>Primeira linha</b>	Metronidazol, comprimidos	500 mg, por via oral, duas vezes por dia, durante 7 dias
	Metronidazol, gel a 0,75%	5 g, por via intravaginal, uma vez por dia, durante 5 dias
	Clindamicina, creme a 2%	5 g, por via intravaginal, uma vez por dia, durante 7 dias
<b>Segunda linha</b>	Tinidazol	1 g, por via oral, uma vez por dia, durante 5 dias
	Tinidazol	2 g, por via oral, uma vez por dia, durante 2 dias
	Clindamicina	300 mg, por via oral, uma vez por dia, durante 7 dias
	Clindamicina	100 mg, óvulos vaginais, uma vez por dia, durante 3 dias
	Secnidazol	Dose única de 2 g por via oral (dissolvida numa porção de iogurte ou outro alimento mole)
<b>Alternativas</b>	Cloreto de dequalínio	Comprimidos de 10 g, por via intravaginal, uma vez por dia, durante 6 dias
	Fosfato de clindamicina, creme a 2%	Dose única por via vaginal
	Metronidazol, gel a 1,3%	Dose única por via vaginal
<b>VB recorrente</b>	Metronidazol, gel a 0,75%	2 vezes/semana durante 4 a 6 meses
	Regime em três fases: nitroimidazol oral, ácido bórico vaginal e metronidazol vaginal	Nitroimidazol por via oral, uma vez por dia, durante 7 dias Ácido bórico vaginal, uma vez por dia, durante 3 semanas Gel vaginal de metronidazol, duas vezes por semana, durante 16 semanas
	Metronidazol 2 g + fluconazol 150 mg	Uma vez por mês
<b>VB durante a gravidez e aleitamento</b>	Metronidazol, comprimidos	500 mg, por via oral, duas vezes por dia, durante 7 dias 250 mg, por via oral, 3 vezes por dia, durante 7 dias
	Clindamicina em cápsulas	300 mg, por via oral, duas vezes por dia, durante 7 dias
	Metronidazol, gel a 0,75%	5 g, por via intravaginal, uma vez por dia, durante 5 dias
	Clindamicina, creme a 2%	5 g, por via intravaginal, uma vez por dia, durante 7 dias

## 3.9

### Situações especiais

#### Infância

Após uma revisão exaustiva da literatura, não foram identificadas informações específicas sobre a VB na infância. Esta situação era expectável, dado que a VB é uma perturbação da MBV normal após a menarca. Como tal, a VB não é uma situação habitualmente associada à infância.

## Mulheres pós-menopáusicas

Uma revisão exaustiva da literatura revelou uma escassez de dados fidedignos sobre a incidência de VB em mulheres pós-menopáusicas. Esta situação era expectável, dado que a VB é uma perturbação da MBV normal, que muitas vezes não está presente em mulheres pós-menopáusicas, especialmente naquelas que não se encontram a fazer terapêutica estrogénica. A ausência de estrogénios vaginais locais, especialmente nas mulheres que não entraram recentemente na menopausa, tem consequências, tais como o aumento do pH, perda de lactobacilos e secura vaginal, que resultam num quadro disbiótico tanto na microscopia a fresco como no índice de Nugent. Além disso, podem passar-se muitos anos após o início da amenorreia antes de surgirem alterações na microbiota vaginal, independentemente da idade de início da menopausa ou da sua duração. São também importantes as alterações em fatores relacionados com o estilo de vida que se sabe que influenciam a incidência da VB, tais como a atividade sexual, frequência do coito, número de parceiros e ausência de uso de contraceção.

Em mulheres pós-menopáusicas com um microbioma normal e independentemente do uso de suplementação estrogénica, seria de esperar uma ocorrência de VB numa taxa semelhante à das mulheres na pré-menopausa. Contudo, numa revisão sistémica e meta-análise relativa à VB em mulheres pós-menopáusicas, conduzida por Stewart L *et al.*, as estimativas de prevalência variaram entre 2,0 e 57,1% e a estimativa da prevalência global foi de 16,93% (IC 95%: 8,45–27,4%; I<sup>2</sup> = 97,9%;  $p < 0,01$ ), mas com uma grande heterogeneidade. Estes resultados basearam-se num total de 328 artigos com texto integral avaliados quanto à elegibilidade, em que apenas 13 foram considerados elegíveis para inclusão na revisão. Além disso, apenas três estudos estavam centrados em mulheres pós-menopáusicas, sendo que todos os outros incluíam mulheres adultas de todas as idades e nenhum apresentou qualquer cálculo da dimensão da amostra. Adicionalmente, foi identificado apenas um estudo de base populacional, cuja estimativa combinada apresentava uma heterogeneidade significativa. Todas estas limitações reforçam a escassez de dados fiáveis sobre a prevalência de VB na população pós-menopáusicas.<sup>65</sup>

Por fim, devemos considerar também as ferramentas utilizadas para o diagnóstico de VB. O índice de Nugent e os critérios de Amsel foram desenvolvidos para o diagnóstico de VB em mulheres na pré-menopausa, não tendo sido feita uma validação da sua fiabilidade para o diagnóstico de VB em mulheres pós-menopáusicas. Como tal, é incerto se os estudos que utilizam estes testes para diagnosticar VB permitem obter taxas precisas nesta população. Não foram realizados estudos moleculares em mulheres pós-menopáusicas para avaliar a quantidade e identidade de agentes patogénicos suspeitos.<sup>195</sup>

## Imunossupressão

A imunossupressão é um termo amplamente utilizado que é inespecífico e não é frequentemente quantificado, pelo que a uniformização dos critérios de estudo para avaliar o seu impacto em estados patológicos é desafiante. Para além da relação complexa entre a VB e o VIH, existem poucos dados sobre a ocorrência de VB na população imunodeprimida,

mas a VB não é um problema frequente na generalidade das doentes imunodeprimidas. Num pequeno estudo de Demirbilek M *et al.*, em que foi utilizado o índice de Nugent, foi diagnosticada VB em 42% das recetoras de transplante renal, em comparação com 9% em mulheres saudáveis.<sup>196</sup> Murphy *et al.* avaliaram a relação entre a imunidade da hospedeira, o ambiente e o risco de VB e concluíram que as mulheres que apresentam variações genéticas que diminuem a resposta imunitária inata da mucosa apresentam um risco acrescido de desenvolver VB.<sup>84</sup> Há muito tempo que se sabe que as mulheres infetadas com VIH nas quais a doença não está bem controlada têm um risco acrescido de VB, devido a alterações na imunidade da mucosa.<sup>72</sup> Numa revisão sobre a relação do microbioma vaginal com várias doenças urogenitais feita por de Seta *et al.*, os autores observaram que vários estudos transversais demonstraram que, independentemente das variáveis comportamentais, o VIH está frequentemente correlacionado com a presença de VB. Levantou-se a hipótese de os lactobacilos produtores de peróxido de hidrogénio atuarem como fator de proteção contra a aquisição do VIH, devido à redução do recrutamento de células CD4+ para a mucosa vaginal. Além disso, verificou-se um aumento da replicação do VIH1 numa MBV disbiótica, devido à presença do fator indutor do VIH nas secreções vaginais.<sup>5</sup> Onderdonk AB *et al.* efectuaram uma revisão sobre o microbioma humano durante a VB e identificaram um risco aumentado de aquisição de VIH em mulheres com VB, devido à presença de níveis mais baixos de fatores antivirais como o inibidor das proteases secretadas por leucócitos (SLPI, *secretory leukocyte protease inhibitor*). Também observaram que, em comparação com os controlos, as mulheres com VB tinham secreções cervicovaginais com atividade inata anti-VIH mais baixa.<sup>8</sup>

Apesar das associações entre a a VB e o VIH, a presença de VB ou mesmo VB recorrente não é considerada uma indicação para o rastreio do VIH.

## **Vaginose bacteriana na gravidez**

A presença de uma microbiota vaginal disbiótica foi associada a desfechos adversos da gravidez, incluindo PPT, RPM, restrição do crescimento fetal/baixo peso ao nascer, aborto, morte fetal, bem como infeção neonatal e puerperal.<sup>4,86</sup> No entanto, uma microbiota disbiótica não é necessariamente sinónimo de VB.

O predomínio de lactobacilos e consequente pH baixo fora da gravidez é uma característica única das mulheres, que não é partilhada com outros mamíferos, incluindo outros primatas. Nestas espécies, o predomínio de lactobacilos está presente apenas durante a gravidez, o que originou a teoria de que esta poderá ser uma característica necessária para o sucesso da gravidez (deixando em aberto o motivo pelo qual a maioria das mulheres apresenta predomínio de lactobacilos durante os seus anos férteis, mesmo fora da gravidez).<sup>197</sup>

As gravidezes com desfechos favoráveis tendem a apresentar predomínio de lactobacilos logo numa fase inicial, uma microbiota estável e uma baixa diversidade durante toda a gravidez.<sup>198-200</sup> Este perfil é, muito provavelmente, uma consequência do aumento acentuado dos estrogénios em circulação durante esta fase. A passagem de uma microbiota menos favorável para uma mais favorável é mais evidente em mulheres de descendência africana, que, fora da gravidez, têm mais frequentemente uma microbiota vaginal com predomínio de espécies não

pertencentes ao género *Lactobacillus*.<sup>200</sup> O sucesso da gravidez está associado ao predomínio de lactobacilos e não necessariamente a uma espécie concreta dentro deste género.<sup>201</sup>

No entanto, não está provada a existência de uma relação entre o PPT e a VB, não tendo as meta-análise em diferentes populações revelado uma associação clara.<sup>86,87</sup>

O mesmo se aplica ao baixo peso à nascença, cuja ocorrência foi registada em dois dos seis estudos analisados numa meta-análise de estudos realizados em mulheres subsaarianas, em 2020; foi registada a ocorrência de RPM em dois dos quatro estudos, e nenhum mostrou uma associação com a perda gestacional.<sup>86</sup>

Em 2020, com base na evidência disponível (revisão de 44 estudos), a United States Preventative Services Task Force emitiu uma recomendação sobre o rastreio da VB em adolescentes e mulheres grávidas. Concluiu-se que, na população geral, não existe benefício do rastreio e tratamento da VB assintomática; contudo, em mulheres com história de PPT, os resultados foram inconsistentes, sendo que três estudos demonstraram benefício e dois não o fizeram. Ainda está por esclarecer se deve ser realizado rastreio de VB em mulheres assintomáticas.<sup>87</sup>

Algumas destas inconsistências podem dever-se aos critérios de diagnóstico e aos testes utilizados para o diagnóstico de VB (como o aumento do pH, utilizado como preditor da presença de VB), à idade gestacional no momento do diagnóstico e ao desfecho avaliado (por exemplo, PPT precoce ou tardio).

## 3.10

### Perspetivas futuras

O campo da VB ainda necessita de muita investigação, nomeadamente no que diz respeito ao entendimento da sua etiologia e complicações. A título de exemplo, a VB é uma condição claramente relacionada com o sexo, mas não se encontra classificada como uma IST. Uma teoria interessante que valerá a pena investigar no futuro é a eventual existência de um fago como causa da VB, o que explicaria a sua transmissão.<sup>202</sup>

Há uma noção clara de que, embora frequente, a VB não é um tipo ideal ou ótimo de microbiota. A maioria das mulheres com VB é assintomática, mas esta situação pode, ainda assim, constituir uma desvantagem. Melhorar o entendimento da relação entre a VB e as ISTs (incluindo a infeção por HPV e consequente displasia cervical), infertilidade e complicações obstétricas é essencial para estabelecer recomendações sobre eventuais rastreios e tratamentos em populações assintomáticas.<sup>163</sup> Uma associação pode não implicar necessariamente uma relação causa-efeito. Além disso, mesmo que, efetivamente, se trate de uma relação causa-efeito, a direção desta relação pode nem sempre ser óbvia; ainda não é claro, por exemplo, se a disbiose é um fator de risco de infeção por HPV ou se a infeção por HPV gera alterações na microbiota cervical e vaginal.<sup>203</sup>

Tal como nas outras vaginites em geral, o pressuposto de que um diagnóstico empírico é fácil e que não são necessários exames deve ser desafiado e alterado.<sup>204</sup> Deve evoluir-se no sentido de padronizar a utilização de microscopia a fresco na clínica ou, na ausência de técnicos experientes, a utilização dos critérios de Amsel ou da coloração de Gram e índice

de Nugent (apesar do aumento do tempo necessário à obtenção do diagnóstico). Embora os testes POC pareçam ser uma opção intermediária satisfatória, os testes moleculares virão provavelmente a ser um elemento importante do futuro no diagnóstico das vaginites. Estes testes têm um bom desempenho e já estão disponíveis no mercado, apesar de não haver acesso generalizado aos mesmos e de terem um custo associado significativo. Estes oferecem novas possibilidades, incluindo a possibilidade de caracterização da VB (por exemplo, o risco associado à VB pode variar consoante a presença de bactérias específicas ou até mesmo clados) e, no futuro, é muito provável que seja possível fazer testes de resistência aos antibióticos.<sup>205,206</sup> Os testes moleculares podem tornar-se o padrão para o diagnóstico de VB. No entanto, antes disso, terá de ser estabelecido um perfil ou perfis bacterianos indicativos de VB a nível molecular.<sup>207</sup>

Os tratamentos disponíveis são muito eficazes no tratamento dos episódios agudos, mas as recorrências são comuns. São necessárias novas abordagens terapêuticas, provavelmente dirigidas ao biofilme, para reduzir as taxas de recorrência. Embora a utilização de probióticos pareça, de um ponto de vista teórico, uma abordagem lógica, os resultados disponíveis não são promissores (ver mais detalhes no capítulo 10).<sup>208</sup>

Uma área muito promissora no campo do tratamento é o transplante de microbioma vaginal. O conceito de transplantar o microbioma vaginal de mulheres saudáveis para mulheres com VB intratável ainda se encontra em investigação, mas os resultados são animadores.<sup>209,210</sup>

A definição de uma lista padronizada de resultados a avaliar nos estudos (*core outcome sets*) é também um tema que merecerá atenção num futuro próximo. Isto permitirá, a curto prazo, uma comparação direta entre estudos e, a médio e longo prazo, a realização de meta-análises com menor heterogeneidade.

## Recomendações

Recomendação	Qualidade da evidência	Força da recomendação
Atualmente, não se recomenda o rastreio e tratamento de vaginose bacteriana para prevenção do parto pré-termo.	1a	A
Os critérios de Amsel podem ser úteis na prática clínica, na ausência de técnicos com experiência ou de um microscópio ou outros testes.	1b	A
Os critérios de Amsel não são adequados para o rastreio de vaginose bacteriana.	2b	C
O índice de Nugent é o padrão para o diagnóstico de vaginose bacteriana.	2a	B
Os critérios de Ison-Hay podem ser utilizados como alternativa ao índice de Nugent.	4	C
O exame microscópico a fresco é uma boa ferramenta para o diagnóstico de vaginose bacteriana na prática clínica.	2b	B
Não devem utilizar-se culturas para o diagnóstico de vaginose bacteriana.	4	D
Podem utilizar-se testes <i>point-of-care</i> , como o ensaio OSOM BV Blue e o FexExam, para o diagnóstico de vaginose bacteriana.	3b	C

Podem usar-se ensaios diretos com recurso a sondas de ADN (Affirm VP) para o diagnóstico de vaginose bacteriana (bem como candidíase e tricomoníase).	2b	B
Os testes moleculares de amplificação de ácidos nucleicos (Allplex vaginitis, BD Max vaginal panel, NuSwab, MDL BV panel) são recomendados para o diagnóstico de vaginose bacteriana.	2b	B
Não existe evidência para recomendar o tratamento de vaginose bacteriana em mulheres não grávidas assintomáticas.	2b	B
Não existe evidência para recomendar o rastreio e tratamento de vaginose bacteriana antes de se iniciarem tratamentos de fertilidade.	2b	B
Pode considerar-se o rastreio e tratamento de vaginose bacteriana em mulheres com risco elevado de infeções sexualmente transmissíveis.	4	C
Recomenda-se o tratamento de vaginose bacteriana assintomática antes de uma cirurgia transvaginal.	2b	B
O metronidazol ou a clindamicina por via tópica ou oral são considerados tratamentos de primeira linha da vaginose bacteriana.	1b	A
O tinidazol ou o secnidazol são alternativas aceitáveis para uso oral.	2a	B
O cloreto de dequalínio por via vaginal pode ser considerado como opção para o tratamento de vaginose bacteriana.	2b	B
As mulheres que usam clindamicina por via vaginal devem ser alertadas para o facto de que esta enfraquece os preservativos até 5 dias após a conclusão do tratamento.	5	D
O gel vaginal de Astodrimmer a 1% poderá ser útil no tratamento de vaginose bacteriana.	3a	B
A utilização isolada de probióticos não está recomendada como tratamento da vaginose bacteriana.	1a	A
Os probióticos poderão reduzir a taxa de recorrência da vaginose bacteriana.	2a	B
As opções de tratamento de primeira linha utilizadas em mulheres não grávidas podem ser utilizadas durante a gravidez.	2a	B
Em mulheres a amamentar, o metronidazol pode ser preferível à clindamicina.	5	D
O tratamento de parceiros sexuais não é atualmente recomendado.	2a	B

## Bibliografia

- Moosa, Y.; Kwon, D.; de Oliveira, T.; Wong, E. B., Determinants of Vaginal Microbiota Composition. *Front Cell Infect Microbiol* 2020, 10, 467.
- Verstraelen, H.; Vieira-Baptista, P.; De Seta, F.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: I. Research Development, Lexicon, Defining “Normal” and the Dynamics Throughout Women’s Lives. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 73-78.
- Anahar, M. N.; Gootenberg, D. B.; Mitchell, C. M.; Kwon, D. S., Cervicovaginal Microbiota and Reproductive Health: The Virtue of Simplicity. *Cell Host Microbe* 2018, 23, (2), 159-168.
- Ventolini, G.; Vieira-Baptista, P.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: IV. The Role of Vaginal Microbiome in Reproduction and in Gynecologic Cancers. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 93-98.
- De Seta, F.; Lonnee-Hoffmann, R.; Campisciano, G.; Comar, M.; Verstraelen, H.; Vieira-Baptista, P.; Ventolini, G.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: III. The Vaginal Microbiome in Various Urogenital Disorders. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 85-92.



6. Lev-Sagie, A.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Vieira-Baptista, P., The Vaginal Microbiome: II. Vaginal Dysbiotic Conditions. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 79-84.
7. Zozaya-Hinchliffe, M.; Lillis, R.; Martin, D. H.; Ferris, M. J., Quantitative PCR assessments of bacterial species in women with and without bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 2010, 48, (5), 1812-9.
8. Onderdonk, A. B.; Delaney, M. L.; Fichorova, R. N., The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clin Microbiol Rev* 2016, 29, (2), 223-38.
9. Boskey, E. R.; Telsch, K. M.; Whaley, K. J.; Moench, T. R.; Cone, R. A., Acid production by vaginal flora in vitro is consistent with the rate and extent of vaginal acidification. *Infect. Immun.* 1999, 67, (10), 5170-5.
10. Boskey, E. R.; Cone, R. A.; Whaley, K. J.; Moench, T. R., Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. *Hum. Reprod.* 2001, 16, (9), 1809-13.
11. Fredricks, D. N.; Fiedler, T. L.; Marrazzo, J. M., Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N. Engl. J. Med.* 2005, 353, (18), 1899-911.
12. Ravel, J.; Gajer, P.; Abdo, Z.; Schneider, G. M.; Koenig, S. S.; McCulle, S. L.; Karlebach, S.; Gorle, R.; Russell, J.; Tacket, C. O.; Brotman, R. M.; Davis, C. C.; Ault, K.; Peralta, L.; Forney, L. J., Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2011, 108 Suppl 1, 4680-7.
13. McKinnon, L. R.; Achilles, S. L.; Bradshaw, C. S.; Burgener, A.; Crucitti, T.; Fredricks, D. N.; Jaspas, H. B.; Kaul, R.; Kaushic, C.; Klatt, N.; Kwon, D. S.; Marrazzo, J. M.; Masson, L.; McClelland, R. S.; Ravel, J.; van de Wijgert, J.; Vodstrcil, L. A.; Tachedjian, G., The Evolving Facets of Bacterial Vaginosis: Implications for HIV Transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2019, 35, (3), 219-228.
14. 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* 1991, 29, (2), 297-301.
15. Hillier, S. L., Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993, 169, (2 Pt 2), 455-9.
16. Srinivasan, S.; Hoffman, N. G.; Morgan, M. T.; Matsen, F. A.; Fiedler, T. L.; Hall, R. W.; Ross, F. J.; McCoy, C. O.; Bumgarner, R.; Marrazzo, J. M.; Fredricks, D. N., Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. *PLoS One* 2012, 7, (6), e37818.
17. Gajer, P.; Brotman, R. M.; Bai, G.; Sakamoto, J.; Schütte, U. M.; Koenig, S. S.; Fu, L.; Ma, Z. S.; Zhou, X.; Abdo, Z.; Forney, L. J.; Ravel, J., Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med* 2012, 4, (132), 132ra52.
18. Muzny, C. A.; Taylor, C. M.; Swords, W. E.; Tamhane, A.; Chattopadhyay, D.; Cerca, N.; Schwebke, J. R., An updated conceptual model on the pathogenesis of bacterial vaginosis. *J. Infect. Dis.* 2019, 220, (9), 1399-1405.
19. Muzny, C. A.; Schwebke, J. R., Gardnerella vaginalis: Still a Prime Suspect in the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2013, 15, (2), 130-5.
20. Schwebke, J. R.; Muzny, C. A.; Josey, W. E., Role of Gardnerella vaginalis in the pathogenesis of bacterial vaginosis: A conceptual model. *J. Infect. Dis.* 2014, 210, (3), 338-343.
21. Coleman, J. S.; Gaydos, C. A., Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. *J Clin Microbiol* 2018, 56, (9).
22. Vaneechoutte, M.; Guschin, A.; Van Simaey, L.; Gansemans, Y.; Van Nieuwerburgh, F.; Cools, P., Emended description of Gardnerella vaginalis and description of Gardnerella leopoldii sp. nov., Gardnerella ptiotii sp. nov. and Gardnerella swidsinskii sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus Gardnerella. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2019, 69, (3), 679-687.
23. Korschuh, S.; Jayaprakash, T.; Dolatabadi, A.; Dayo, E.; Ramay, H.; Sycuro, L., O02.3 Reclassification of Atopobium vaginae as three novel Fannyhessea species: implications for understanding their role in bacterial vaginosis. *Sexually Transmitted Infections* 2021, 97, (Suppl 1), A18-A18.
24. Swidsinski, A.; Mending, W.; Loening-Baucke, V.; Ladhoff, A.; Swidsinski, S.; Hale, L. P.; Lochs, H., Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet. Gynecol.* 2005, 106, (5 Pt 1), 1013-23.
25. Patterson, J. L.; Stull-Lane, A.; Gierd, P. H.; Jefferson, K. K., Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of Gardnerella vaginalis relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes. *Microbiology* 2010, 156, (Pt 2), 392-9.
26. Alves, P.; Castro, J.; Sousa, C.; Cereija, T. B.; Cerca, N., Gardnerella vaginalis outcompetes 29 other bacterial species isolated from patients with bacterial vaginosis, using an in vitro biofilm formation model. *J. Infect. Dis.* 2014, 210, (4), 593-6.
27. Udayalaxmi, J.; Bhat, G.; Kotigadde, S.; Kotian, S., Effect of pH on the adherence, surface hydrophobicity and the biofilm formation of Gardnerella Vaginalis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2012, 6, (6), 967-969.
28. Pybus, V.; Onderdonk, A. B., Evidence for a commensal, symbiotic relationship between Gardnerella vaginalis and Prevotella bivia involving ammonia: potential significance for bacterial vaginosis. *J. Infect. Dis.* 1997, 175, (2), 406-13.
29. Hardy, L.; Jespers, V.; Dahchour, N.; Mwambarangwe, L.; Musengamana, V.; Vaneechoutte, M.; Crucitti, T., Unravelling the bacterial vaginosis-associated biofilm: a multiplex Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae fluorescence in situ hybridization assay using peptide nucleic acid probes. *PLoS One* 2015, 10, (8), e0136658.

30. Briselden, A. M.; Moncla, B. J.; Stevens, C. E.; Hillier, S. L.; Sialidases (neuraminidases) in bacterial vaginosis and bacterial vaginosis-associated microflora. *J. Clin. Microbiol.* 1992, 30, (3), 663-6.
31. Hardy, L.; Jespers, V.; Van den Bulck, M.; Buyze, J.; Mwambarangwe, L.; Musengamana, V.; Vaneechoutte, M.; Crucitti, T., The presence of the putative *Gardnerella vaginalis* sialidase A gene in vaginal specimens is associated with bacterial vaginosis biofilm. *PLoS One* 2017, 12, (2), e0172522.
32. Muzny, C. A.; Laniewski, P.; Schwebke, J. R.; Herbst-Kralovetz, M. M., Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2019.
33. Amsel, R.; Totten, P. A.; Spiegel, C. A.; Chen, K. C.; Eschenbach, D.; Holmes, K. K., Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983, 74, (1), 14-22.
34. Brand, J. M.; Galask, R. P., Trimethylamine: the substance mainly responsible for the fishy odor often associated with bacterial vaginosis. *Obstet. Gynecol.* 1986, 68, (5), 682-5.
35. Chen, K. C.; Forsyth, P. S.; Buchanan, T. M.; Holmes, K. K., Amine content of vaginal fluid from untreated and treated patients with nonspecific vaginitis. *J. Clin. Invest.* 1979, 63, (5), 828-35.
36. Srinivasan, S.; Morgan, M. T.; Fiedler, T. L.; Djukovic, D.; Hoffman, N. G.; Raftery, D.; Marrazzo, J. M.; Fredricks, D. N., Metabolic signatures of bacterial vaginosis. *mBio* 2015, 6, (2).
37. Muzny, C. A.; Schwebke, J. R., Pathogenesis of Bacterial Vaginosis: Discussion of Current Hypotheses. *J. Infect. Dis.* 2016, 214 Suppl 1, S1-5.
38. Mehta, S. D.; Zhao, D.; Green, S. J.; Agingu, W.; Otieno, F.; Bhaumik, R.; Bhaumik, D.; Bailey, R. C., The microbiome composition of a man's penis predicts incident bacterial vaginosis in his female sex partner with high accuracy. *Front Cell Infect Microbiol* 2020, 10, 433.
39. Vodstrcil, L. A.; Walker, S. M.; Hocking, J. S.; Law, M.; Forcey, D. S.; Fehler, G.; Bilardi, J. E.; Chen, M. Y.; Fethers, K. A.; Fairley, C. K.; Bradshaw, C. S., Incident bacterial vaginosis (BV) in women who have sex with women is associated with behaviors that suggest sexual transmission of BV. *Clin. Infect. Dis.* 2015, 60, (7), 1042-53.
40. Zozaya, M.; Ferris, M. J.; Siren, J. D.; Lillis, R.; Myers, L.; Nsuami, M. J.; Eren, A. M.; Brown, J.; Taylor, C. M.; Martin, D. H., Bacterial communities in penile skin, male urethra, and vaginas of heterosexual couples with and without bacterial vaginosis. *Microbiome* 2016, 4, 16.
41. Muzny, C. A.; Lensing, S. Y.; Aaron, K. J.; Schwebke, J. R., Incubation period and risk factors support sexual transmission of bacterial vaginosis in women who have sex with women. *Sex. Transm. Infect.* 2019, 0, (0), 1-5.
42. Bradshaw, C. S.; Vodstrcil, L. A.; Hocking, J. S.; Law, M.; Pirota, M.; Garland, S. M.; De Guingand, D.; Morton, A. N.; Fairley, C. K., Recurrence of bacterial vaginosis is significantly associated with posttreatment sexual activities and hormonal contraceptive use. *Clin. Infect. Dis.* 2013, 56, (6), 777-86.
43. Bradshaw, C. S.; Walker, J.; Fairley, C. K.; Chen, M. Y.; Tabrizi, S. N.; Donovan, B.; Kaldor, J. M.; McNamee, K.; Urban, E.; Walker, S.; Currie, M.; Birden, H.; Bowden, F.; Garland, S.; Pirota, M.; Gurrin, L.; Hocking, J. S., Prevalent and incident bacterial vaginosis are associated with sexual and contraceptive behaviours in young Australian women. *PLoS One* 2013, 8, (3), e57688.
44. Muzny, C. A.; Schwebke, J. R., Suspected heterosexual transmission of bacterial vaginosis without seminal fluid exposure. *Sex. Transm. Dis.* 2014, 41, (1), 58-60.
45. Marrazzo, J. M.; Thomas, K. K.; Fiedler, T. L.; Ringwood, K.; Fredricks, D. N., Risks for acquisition of bacterial vaginosis among women who report sex with women: a cohort study. *PLoS One* 2010, 5, (6), e11139.
46. Fethers, K. A.; Fairley, C. K.; Hocking, J. S.; Gurrin, L. C.; Bradshaw, C. S., Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008, 47, (11), 1426-35.
47. Larsson, P. G.; Platz-Christensen, J. J.; Sundstrom, E., Is bacterial vaginosis a sexually transmitted disease? *Int. J. STD AIDS* 1991, 2, (5), 362-4.
48. Fethers, K. A.; Fairley, C. K.; Morton, A.; Hocking, J. S.; Hopkins, C.; Kennedy, L. J.; Fehler, G.; Bradshaw, C. S., Early sexual experiences and risk factors for bacterial vaginosis. *J. Infect. Dis.* 2009, 200, (11), 1662-70.
49. Hellberg, D.; Nilsson, S.; Mardh, P. A., Bacterial vaginosis and smoking. *Int. J. STD AIDS* 2000, 11, (9), 603-6.
50. Bradshaw, C. S.; Walker, S. M.; Vodstrcil, L. A.; Bilardi, J. E.; Law, M.; Hocking, J. S.; Fethers, K. A.; Fehler, G.; Petersen, S.; Tabrizi, S. N.; Chen, M. Y.; Garland, S. M.; Fairley, C. K., The influence of behaviors and relationships on the vaginal microbiota of women and their female partners: the WOW Health Study. *J Infect Dis* 2014, 209, (10), 1562-72.
51. Brotman, R. M.; He, X.; Gajer, P.; Fadrosh, D.; Sharma, E.; Mongodin, E. F.; Ravel, J.; Glover, E. D.; Rath, J. M., Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: a pilot study. *BMC Infect Dis* 2014, 14, 471.
52. Mehta, S. D.; Donovan, B.; Weber, K. M.; Cohen, M.; Ravel, J.; Gajer, P.; Gilbert, D.; Burgad, D.; Spear, G. T., The vaginal microbiota over an 8- to 10-year period in a cohort of HIV-infected and HIV-uninfected women. *PLoS One* 2015, 10, (2), e0116894.
53. Ness, R. B.; Hillier, S. L.; Richter, H. E.; Soper, D. E.; Stamm, C.; McGregor, J.; Bass, D. C.; Sweet, R. L.; Rice, P., Douching in relation to bacterial vaginosis, lactobacilli, and facultative bacteria in the vagina. *Obstet Gynecol* 2002, 100, (4), 765.
54. Hutchinson, K. B.; Kip, K. E.; Ness, R. B., Gynecologic Infection Follow-Through, I., Vaginal douching and development of bacterial vaginosis among women with normal and abnormal vaginal microflora. *Sex. Transm. Dis.* 2007, 34, (9), 671-5.

55. Brotman, R. M.; Klebanoff, M. A.; Nansel, T. R.; Andrews, W. W.; Schwabke, J. R.; Zhang, J.; Yu, K. F.; Zenilman, J. M.; Scharfstein, D. O., A longitudinal study of vaginal douching and bacterial vaginosis--a marginal structural modeling analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2008, 168, (2), 188-96.
56. Van der Veer, C.; Bruisten, S. M.; van Houdt, R.; Matser, A. A.; Tachedjian, G.; van de Wijgert, J.; de Vries, H. J. C.; van der Helm, J. J., Effects of an over-the-counter lactic-acid containing intra-vaginal douching product on the vaginal microbiota. *BMC Microbiol* 2019, 19, (1), 168.
57. Peebles, K.; Velloza, J.; Balkus, J. E.; McClelland, R. S.; Barnabas, R. V., High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis* 2019, 46, (5), 304-311.
58. Torrone, E. A.; Morrison, C. S.; Chen, P. L.; Kwok, C.; Francis, S. C.; Hayes, R. J.; Looker, K. J.; McCormack, S.; McGrath, N.; van de Wijgert, J.; Watson-Jones, D.; Low, N.; Gottlieb, S. L.; Group, S. W., Prevalence of sexually transmitted infections and bacterial vaginosis among women in sub-Saharan Africa: An individual participant data meta-analysis of 18 HIV prevention studies. *PLoS Med.* 2018, 15, (2), e1002511.
59. Chico, R. M.; Mayaud, P.; Ariti, C.; Mabey, D.; Ronsmans, C.; Chandramohan, D., Prevalence of malaria and sexually transmitted and reproductive tract infections in pregnancy in sub-Saharan Africa: a systematic review. *JAMA* 2012, 307, (19), 2079-86.
60. Nyemba, D. C.; Haddison, E. C.; Wang, C.; Johnson, L. F.; Myer, L.; Davey, D. J., Prevalence of curable STIs and bacterial vaginosis during pregnancy in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sex. Transm. Infect.* 2021.
61. Peebles, K.; Kiweewa, F. M.; Palanee-Phillips, T.; Chappell, C.; Singh, D.; Bunge, K. E.; Naidoo, L.; Makanani, B.; Jeenarain, N.; Reynolds, D.; Hillier, S. L.; Brown, E. R.; Baeten, J. M.; Balkus, J. E.; team, M. T. N. A. s., Elevated Risk of Bacterial Vaginosis among Users of the Copper Intrauterine Device: A Prospective Longitudinal Cohort Study. *Clin. Infect. Dis.* 2020.
62. Sabour, S.; Arzanlou, M.; Vaez, H.; Rahimi, G.; Sahebkar, A.; Khademi, F., Prevalence of bacterial vaginosis in pregnant and non-pregnant Iranian women: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018, 297, (5), 1101-1113.
63. Takemoto, M. L. S.; Menezes, M. O.; Polido, C. B. A.; Santos, D. S.; Leonello, V. M.; Magalhaes, C. G.; Cirelli, J. F.; Knobel, R., Prevalence of sexually transmitted infections and bacterial vaginosis among lesbian women: systematic review and recommendations to improve care. *Cad. Saude Publica* 2019, 35, (3), e00118118.
64. Skafte-Holm, A.; Humaidan, P.; Bernabeu, A.; Lledo, B.; Jensen, J. S.; Haahr, T., The Association between Vaginal Dysbiosis and Reproductive Outcomes in Sub-Fertile Women Undergoing IVF-Treatment: A Systematic PRISMA Review and Meta-Analysis. *Pathogens* 2021, 10, (3).
65. Stewart, L. L.; Vodstrcil, L. A.; Coombe, J.; Bradshaw, C. S.; Hocking, J. S., Prevalence of bacterial vaginosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Sex Health* 2022, 19, (1), 17-26.
66. Allsworth, J. E.; Peipert, J. F., Prevalence of bacterial vaginosis: 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Obstet Gynecol* 2007, 109, (1), 114-20.
67. Fethers, K.; Marks, C.; Mindel, A.; Estcourt, C. S., Sexually transmitted infections and risk behaviours in women who have sex with women. *Sex Transm Infect* 2000, 76, (5), 345-9.
68. Marrazzo, J. M.; Antonio, M.; Agnew, K.; Hillier, S. L., Distribution of genital Lactobacillus strains shared by female sex partners. *J Infect Dis* 2009, 199, (5), 680-3.
69. Marrazzo, J. M.; Koutsky, L. A.; Eschenbach, D. A.; Agnew, K.; Stine, K.; Hillier, S. L., Characterization of vaginal flora and bacterial vaginosis in women who have sex with women. *J Infect Dis* 2002, 185, (9), 1307-13.
70. Evans, A. L.; Scally, A. J.; Wellard, S. J.; Wilson, J. D., Prevalence of bacterial vaginosis in lesbians and heterosexual women in a community setting. *Sex Transm Infect* 2007, 83, (6), 470-5.
71. Esber, A.; Vicetti Miguel, R. D.; Cherpes, T. L.; Klebanoff, M. A.; Gallo, M. F.; Turner, A. N., Risk of Bacterial Vaginosis Among Women With Herpes Simplex Virus Type 2 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis* 2015, 212, (1), 8-17.
72. Jamieson, D. J.; Duerr, A.; Klein, R. S.; Paramsothy, P.; Brown, W.; Cu-Uvin, S.; Rompalo, A.; Sobel, J., Longitudinal analysis of bacterial vaginosis: findings from the HIV epidemiology research study. *Obstet Gynecol* 2001, 98, (4), 656-63.
73. Myer, L.; Denny, L.; Telerant, R.; Souza, M.; Wright, T. C., Jr.; Kuhn, L., Bacterial vaginosis and susceptibility to HIV infection in South African women: a nested case-control study. *J Infect Dis* 2005, 192, (8), 1372-80.
74. Atashili, J.; Poole, C.; Ndumbe, P. M.; Adimora, A. A.; Smith, J. S., Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *Aids* 2008, 22, (12), 1493-501.
75. Brotman, R. M.; Klebanoff, M. A.; Nansel, T. R.; Yu, K. F.; Andrews, W. W.; Zhang, J.; Schwabke, J. R., Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection. *J Infect Dis* 2010, 202, (12), 1907-15.
76. Abbai, N. S.; Reddy, T.; Ramjee, G., Prevalent bacterial vaginosis infection - a risk factor for incident sexually transmitted infections in women in Durban, South Africa. *Int J STD AIDS* 2016, 27, (14), 1283-1288.
77. Lokken, E. M.; Balkus, J. E.; Kiarie, J.; Hughes, J. P.; Jaoko, W.; Totten, P. A.; McClelland, R. S.; Manhart, L. E., Association of Recent Bacterial Vaginosis With Acquisition of Mycoplasma genitalium. *Am J Epidemiol* 2017, 186, (2), 194-201.

78. Brusselaers, N.; Shrestha, S.; van de Wijgert, J.; Verstraelen, H., Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019, 221, (1), 9-18.e8.
79. Schwebke, J. R.; Desmond, R. A.; Oh, M. K., Predictors of bacterial vaginosis in adolescent women who douche. *Sex Transm Dis* 2004, 31, (7), 433-6.
80. Ness, R. B.; Kip, K. E.; Soper, D. E.; Stamm, C. A.; Rice, P.; Richter, H. E., Variability of bacterial vaginosis over 6- to 12-month intervals. *Sex Transm Dis* 2006, 33, (6), 381-5.
81. Schwebke, J. R.; Desmond, R. A., A randomized trial of the duration of therapy with metronidazole plus or minus azithromycin for treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis* 2007, 44, (2), 213-9.
82. Klebanoff, M. A.; Nansel, T. R.; Brotman, R. M.; Zhang, J.; Yu, K. F.; Schwebke, J. R.; Andrews, W. W., Personal hygienic behaviors and bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2010, 37, (2), 94-9.
83. Brookheart, R. T.; Lewis, W. G.; Peipert, J. F.; Lewis, A. L.; Allsworth, J. E., Association between obesity and bacterial vaginosis as assessed by Nugent score. *Am J Obstet Gynecol* 2019, 220, (5), 476.e1-476.e11.
84. Murphy, K.; Mitchell, C. M., The Interplay of Host Immunity, Environment and the Risk of Bacterial Vaginosis and Associated Reproductive Health Outcomes. *J Infect Dis* 2016, 214 Suppl 1, (Suppl 1), S29-35.
85. Peebles, K.; Kiweewa, F. M.; Palanee-Phillips, T.; Chappell, C.; Singh, D.; Bunge, K. E.; Naidoo, L.; Makanani, B.; Jeenarain, N.; Reynolds, D.; Hillier, S. L.; Brown, E. R.; Baeten, J. M.; Balkus, J. E., Elevated Risk of Bacterial Vaginosis Among Users of the Copper Intrauterine Device: A Prospective Longitudinal Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2021, 73, (3), 513-520.
86. Juliana, N. C. A.; Suiters, M. J. M.; Al-Nasiry, S.; Morr , S. A.; Peters, R. P. H.; Ambrosino, E., The Association Between Vaginal Microbiota Dysbiosis, Bacterial Vaginosis, and Aerobic Vaginitis, and Adverse Pregnancy Outcomes of Women Living in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review. *Front Public Health* 2020, 8, 567885.
87. Kahwati, L. C.; Clark, R.; Berkman, N.; Urrutia, R.; Patel, S. V.; Zeng, J.; Viswanathan, M., Screening for Bacterial Vaginosis in Pregnant Adolescents and Women to Prevent Preterm Delivery: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2020, 323, (13), 1293-1309.
88. Owens, D. K.; Davidson, K. W.; Krist, A. H.; Barry, M. J.; Cabana, M.; Caughey, A. B.; Donahue, K.; Doubeni, C. A.; Epling, J. W., Jr.; Kubik, M.; Ogedegbe, G.; Pbert, L.; Silverstein, M.; Simon, M. A.; Tseng, C. W.; Wong, J. B., Screening for Bacterial Vaginosis in Pregnant Persons to Prevent Preterm Delivery: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2020, 323, (13), 1286-1292.
89. Thinkhamrop, J.; Hofmeyr, G. J.; Adetoro, O.; Lumbiganon, P.; Ota, E., Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, 2015, (6), Cd002250.
90. Eason, E.; Wells, G.; Garber, G.; Hemmings, R.; Luskey, G.; Gillett, P.; Martin, M., Antisepsis for abdominal hysterectomy: a randomised controlled trial of povidone-iodine gel. *BJOG* 2004, 111, (7), 695-9.
91. Russo, J. A.; Achilles, S.; DePineres, T.; Gil, L., Controversies in family planning: postabortal pelvic inflammatory disease. *Contraception* 2013, 87, (4), 497-503.
92. Haggerty, C. L.; Hillier, S. L.; Bass, D. C.; Ness, R. B., Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. *Clin Infect Dis* 2004, 39, (7), 990-5.
93. Wiesenfeld, H. C.; Hillier, S. L.; Krohn, M. A.; Amortegui, A. J.; Heine, R. P.; Landers, D. V.; Sweet, R. L., Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2002, 100, (3), 456-63.
94. Abbai, N. S.; Nyirenda, M.; Naidoo, S.; Ramjee, G., Prevalent Herpes Simplex Virus-2 Increases the Risk of Incident Bacterial Vaginosis in Women from South Africa. *AIDS Behav* 2018, 22, (7), 2172-2180.
95. Schwebke, J. R.; Desmond, R., A randomized trial of metronidazole in asymptomatic bacterial vaginosis to prevent the acquisition of sexually transmitted diseases. *Am J Obstet Gynecol* 2007, 196, (6), 517.e1-6.
96. Wiesenfeld, H. C.; Hillier, S. L.; Krohn, M. A.; Landers, D. V.; Sweet, R. L., Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection. *Clin Infect Dis* 2003, 36, (5), 663-8.
97. Verstraelen, H.; Verhelst, R., Bacterial vaginosis: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009, 7, (9), 1109-24.
98. Olmsted, S. S.; Meyn, L. A.; Rohan, L. C.; Hillier, S. L., Glycosidase and proteinase activity of anaerobic gram-negative bacteria isolated from women with bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2003, 30, (3), 257-61.
99. Spence, D.; Melville, C., Vaginal discharge. *BMJ* 2007, 335, (7630), 1147-51.
100. Nelson, T. M.; Borgogna, J. L.; Brotman, R. M.; Ravel, J.; Walk, S. T.; Yeoman, C. J., Vaginal biogenic amines: biomarkers of bacterial vaginosis or precursors to vaginal dysbiosis? *Front Physiol* 2015, 6, 253.
101. Anderson, M. R.; Klink, K.; Cohrsens, A., Evaluation of vaginal complaints. *JAMA* 2004, 291, (11), 1368-79.
102. Benyas, D.; Sobel, J. D., Mixed Vaginitis Due to Bacterial Vaginosis and Candidiasis. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 68-70.
103. Thomason, J. L.; Gelbart, S. M.; Anderson, R. J.; Walt, A. K.; Osypowski, P. J.; Broekhuizen, F. F., Statistical evaluation of diagnostic criteria for bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 162, (1), 155-60.

104. Gutman, R. E.; Peipert, J. F.; Weitzen, S.; Blume, J., Evaluation of clinical methods for diagnosing bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2005, 105, (3), 551-6.
105. Vieira-Baptista, P.; Silva, A. R.; Costa, M.; Figueiredo, R.; Saldanha, C.; Sousa, C., Diagnosis of bacterial vaginosis: Clinical or microscopic? A cross-sectional study. *Int J Gynaecol Obstet* 2022, 156, (3), 552-559.
106. Eschenbach, D. A.; Hillier, S.; Critchlow, C.; Stevens, C.; DeRouen, T.; Holmes, K. K., Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1988, 158, (4), 819-28.
107. Sha, B. E.; Chen, H. Y.; Wang, Q. J.; Zariffard, M. R.; Cohen, M. H.; Spear, G. T., Utility of Amsel criteria, Nugent score, and quantitative PCR for Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, and Lactobacillus spp. for diagnosis of bacterial vaginosis in human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Microbiol* 2005, 43, (9), 4607-12.
108. Vieira-Baptista, P.; Grincevičienė, Š.; Oliveira, C.; Fonseca-Moutinho, J.; Chery, F.; Stockdale, C. K., The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Vaginal Wet Mount Microscopy Guidelines: How to Perform, Applications, and Interpretation. *J Low Genit Tract Dis* 2021, 25, (2), 172-180.
109. Srinivasan, S.; Morgan, M. T.; Liu, C.; Matsen, F. A.; Hoffman, N. G.; Fiedler, T. L.; Agnew, K. J.; Marrazzo, J. M.; Fredricks, D. N., More than meets the eye: associations of vaginal bacteria with gram stain morphotypes using molecular phylogenetic analysis. *PLoS One* 2013, 8, (10), e78633.
110. Holm, J. B.; France, M. T.; Ma, B.; McComb, E.; Robinson, C. K.; Mehta, A.; Tallon, L. J.; Brotman, R. M.; Ravel, J., Comparative Metagenome-Assembled Genome Analysis of "Candidatus Lachnocurva vaginae", Formerly Known as Bacterial Vaginosis-Associated Bacterium-1 (BVAB1). *Front Cell Infect Microbiol* 2020, 10, 117.
111. Ison, C. A.; Hay, P. E., Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect* 2002, 78, (6), 413-5.
112. Forsum, U.; Larsson, P. G.; Spiegel, C., Scoring vaginal fluid smears for diagnosis of bacterial vaginosis: need for quality specifications. *Apmis* 2008, 116, (2), 156-9.
113. Forsum, U.; Jakobsson, T.; Larsson, P. G.; Schmidt, H.; Beverly, A.; Bjørnerem, A.; Carlsson, B.; Csango, P.; Donders, G.; Hay, P.; Ison, C.; Keane, F.; McDonald, H.; Moi, H.; Platz-Christensen, J. J.; Schwabke, J., An international study of the interobserver variation between interpretations of vaginal smear criteria of bacterial vaginosis. *Apmis* 2002, 110, (11), 811-8.
114. Larsson, P. G.; Carlsson, B.; Fåhræus, L.; Jakobsson, T.; Forsum, U., Diagnosis of bacterial vaginosis: need for validation of microscopic image area used for scoring bacterial morphotypes. *Sex Transm Infect* 2004, 80, (1), 63-7.
115. Taylor-Robinson, D.; Morgan, D. J.; Sheehan, M.; Rosenstein, I. J.; Lamont, R. F., Relation between Gram-stain and clinical criteria for diagnosing bacterial vaginosis with special reference to Gram grade II evaluation. *Int J STD AIDS* 2003, 14, (1), 6-10.
116. Workowski, K. A.; Bachmann, L. H.; Chan, P. A.; Johnston, C. M.; Muzny, C. A.; Park, I.; Reno, H.; Zenilman, J. M.; Bolan, G. A., Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021, 70, (4), 1-187.
117. Muzny, C. A.; Balkus, J.; Mitchell, C.; Sobel, J. D.; Workowski, K.; Marrazzo, J.; Schwabke, J. R., Diagnosis and Management of Bacterial Vaginosis: Summary of Evidence Reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis* 2022, 74, (Suppl\_2), S144-s151.
118. Klebanoff, M. A.; Hauth, J. C.; MacPherson, C. A.; Carey, J. C.; Heine, R. P.; Wapner, R. J.; Iams, J. D.; Moawad, A.; Miodovnik, M.; Sibai, B. M.; vanDorsten, J. P.; Dombrowski, M. P., Time course of the regression of asymptomatic bacterial vaginosis in pregnancy with and without treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 190, (2), 363-70.
119. Sherrard, J.; Wilson, J.; Donders, G.; Mendling, W.; Jensen, J. S., 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS* 2018, 29, (13), 1258-1272.
120. Oduyebo, O. O.; Anorlu, R. I.; Ogunsoola, F. T., The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, (3), Cd006055.
121. Livengood, C. H., 3rd; Soper, D. E.; Sheehan, K. L.; Fenner, D. E.; Martens, M. G.; Nelson, A. L.; Ismail, M.; Thorp, J. M.; Lappin, M.; Long, B. J.; Blackwelder, T.; Sweet, R. L.; Sagov, S., Comparison of once-daily and twice-daily dosing of 0.75% metronidazole gel in the treatment of bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 1999, 26, (3), 137-42.
122. Schwabke, J. R.; Marrazzo, J.; Beelen, A. P.; Sobel, J. D., A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Metronidazole Vaginal Gel 1.3% in the Treatment of Bacterial Vaginosis. *Sex Transm Dis* 2015, 42, (7), 376-81.
123. Retamal-Valdes, B.; Tavares, A. P. L.; Monique, S.; Pereira da Silva, H. D.; Mestnik, M. J.; Duarte, P. M.; Miranda, T. S.; Borges, I.; Soares, G. M. S.; Faveri, M.; Castro Dos Santos, N.; Graças, Y. T. D.; Souto, M. L. S.; Giudicissi, M.; Romito, G. A.; Saraiva, L.; Pannuti, C. M.; Figueiredo, L. C.; Feres, M., Adverse events of metronidazole and amoxicillin: Retrospective analysis of a large data set of five randomized clinical trials. *J Clin Periodontol* 2022.
124. Slimings, C.; Riley, T. V., Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014, 69, (4), 881-91.

125. Hanson, J. M.; McGregor, J. A.; Hillier, S. L.; Eschenbach, D. A.; Kreutner, A. K.; Galask, R. P.; Martens, M., Metronidazole for bacterial vaginosis. A comparison of vaginal gel vs. oral therapy. *J Reprod Med* 2000, 45, (11), 889-96.
126. Joesoef, M. R.; Schmid, G. P.; Hillier, S. L., Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis* 1999, 28 Suppl 1, S57-65.
127. Joesoef, M. R.; Schmid, G. P., Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis* 1995, 20 Suppl 1, S72-9.
128. Badawi, N. M.; Elkafrawy, M. A.; Yehia, R. M.; Attia, D. A., Clinical comparative study of optimized metronidazole loaded lipid nanocarrier vaginal emulgel for management of bacterial vaginosis and its recurrence. *Drug Deliv* 2021, 28, (1), 814-825.
129. Paavonen, J.; Mangioni, C.; Martin, M. A.; Wajszczuk, C. P., Vaginal clindamycin and oral metronidazole for bacterial vaginosis: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2000, 96, (2), 256-60.
130. Faro, S.; Skokos, C. K., The efficacy and safety of a single dose of Clindesse vaginal cream versus a seven-dose regimen of Cleocin vaginal cream in patients with bacterial vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005, 13, (3), 155-60.
131. Donders, G.; Bellen, G.; Donders, F.; Pinget, J.; Vandeveld, I.; Michiels, T.; Byamughisa, J., Improvement of abnormal vaginal flora in Ugandan women by self-testing and short use of intravaginal antimicrobials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017, 36, (4), 731-738.
132. Mendling, W.; Weissenbacher, E. R.; Gerber, S.; Prasasuskas, V.; Grob, P., Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. *Arch Gynecol Obstet* 2016, 293, (3), 469-84.
133. Tinidazole (Tindamax)—a new option for treatment of bacterial vaginosis. *Med Lett Drugs Ther* 2007, 49, (1269), 73-4.
134. FDA Tindamax® (tinidazole) tablets for oral use. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/021618s003lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/021618s003lbl.pdf)
135. Schwebbe, J. R.; Desmond, R. A., Tinidazole vs metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2011, 204, (3), 211.e1-6.
136. Abd El Aziz, M. A.; Sharifpour, F.; Abedi, P.; Jahanfar, S.; Judge, H. M., Secnidazole for treatment of bacterial vaginosis: a systematic review. *BMC Womens Health* 2019, 19, (1), 121.
137. Pentikis, H.; Adetoro, N.; Tipping, D.; Levy, S., An Integrated Efficacy and Safety Analysis of Single-Dose Secnidazole 2 g in the Treatment of Bacterial Vaginosis. *Reprod Sci* 2020, 27, (2), 523-528.
138. Elghazaly, S. M.; Hamam, K. M.; Badawy, M. M.; Yakoub Agha, N. A.; Samy, A.; Abbas, A. M., Efficacy and safety of single dose of oral secnidazole 2 g in treatment of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019, 238, 125-131.
139. Schwebbe, J. R.; Morgan, F. G., Jr.; Koltun, W.; Nyirjesy, P., A phase-3, double-blind, placebo-controlled study of the effectiveness and safety of single oral doses of secnidazole 2 g for the treatment of women with bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2017, 217, (6), 678.e1-678.e9.
140. Plummer, E. L.; Bradshaw, C. S.; Doyle, M.; Fairley, C. K.; Murray, G. L.; Bateson, D.; Masson, L.; Slifirski, J.; Tachedjian, G.; Vodstrcil, L. A., Lactic acid-containing products for bacterial vaginosis and their impact on the vaginal microbiota: A systematic review. *PLoS One* 2021, 16, (2), e0246953.
141. McCormack, W. M.; Covino, J. M.; Thomason, J. L.; Eschenbach, D. A.; Mou, S.; Kapernick, P.; McGregor, J.; Rein, M. F.; Hillier, S. L., Comparison of clindamycin phosphate vaginal cream with triple sulfonamide vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2001, 28, (10), 569-75.
142. Wathne, B.; Holst, E.; Hovellius, B.; Mårdh, P. A., Erythromycin versus metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993, 72, (6), 470-4.
143. Piot, P., Bacterial vaginosis. An evaluation of treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1984, 86, 229-35.
144. Wewalka, G.; Stary, A.; Bosse, B.; Duerr, H. E.; Reimer, K., Efficacy of povidone-iodine vaginal suppositories in the treatment of bacterial vaginosis. *Dermatology* 2002, 204 Suppl 1, 79-85.
145. Duff, P.; Lee, M. L.; Hillier, S. L.; Herd, L. M.; Krohn, M. A.; Eschenbach, D. A., Amoxicillin treatment of bacterial vaginosis during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991, 77, (3), 431-5.
146. Mancuso, A. C.; Widdice, L. E.; Hughes, B. L.; Schlievert, P.; Swamy, G. K.; Stockdale, C. K.; Bernstein, D. I.; Winokur, P. L., Five Percent Monolaurin Vaginal Gel for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Low Genit Tract Dis* 2020, 24, (3), 277-283.
147. Schoeman, J.; Steyn, P. S.; Odendaal, H. J.; Grové, D., Bacterial vaginosis diagnosed at the first antenatal visit better predicts preterm labour than diagnosis later in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2005, 25, (8), 751-3.
148. Armstrong-Buisseret, L.; Brittain, C.; Kai, J.; David, M.; Anstey Watkins, J.; Ozolins, M.; Jackson, L.; Abdali, Z.; Hepburn, T.; Griffiths, F.; Montgomery, A.; Daniels, J.; Manley, A.; Dean, G.; Ross, J. D., Lactic acid gel versus metronidazole for recurrent bacterial vaginosis in women aged 16 years and over: the VITA RCT. *Health Technol Assess* 2022, 26, (2), 1-170.
149. Tidbury, F. D.; Langhart, A.; Weidlinger, S.; Stute, P., Non-antibiotic treatment of bacterial vaginosis—a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2021, 303, (1), 37-45.
150. Abu-Zaid, A.; Alshahrani, M. S.; Bakhsh, H.; Miski, N. T.; Abuzaid, M.; Alomar, O.; Jabrah, E.; Jamjoom, M. Z.; Salem,



- H.; Al-Badawi, I. A.; Baradwan, S., Astodimer gel for treatment of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pract* 2021, 75, (7), e14165.
151. Liu, H. F.; Yi, N., A systematic review and meta-analysis on the efficacy of probiotics for bacterial vaginosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022, 26, (1), 90-98.
152. Jeng, H. S.; Yan, T. R.; Chen, J. Y., Treating vaginitis with probiotics in non-pregnant females: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2020, 20, (4), 3749-3765.
153. Vieira-Baptista, P.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: V. Therapeutic Modalities of Vaginal Microbiome Engineering and Research Challenges. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 99-104.
154. Husain, S.; Allotey, J.; Drymoussi, Z.; Wilks, M.; Fernandez-Felix, B. M.; Whiley, A.; Dodds, J.; Thangaratnam, S.; McCourt, C.; Prosdoci, E. M.; Wade, W. G.; de Tejada, B. M.; Zamora, J.; Khan, K.; Millar, M., Effects of oral probiotic supplements on vaginal microbiota during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial with microbiome analysis. *Bjog* 2020, 127, (2), 275-284.
155. Van de Wijgert, J.; Verwijs, M. C., Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs. *Bjog* 2020, 127, (2), 287-299.
156. Marcotte, H.; Larsson, P. G.; Andersen, K. K.; Zuo, F.; Mikkelsen, L. S.; Brandsborg, E.; Gray, G.; Laher, F.; Otwombe, K., An exploratory pilot study evaluating the supplementation of standard antibiotic therapy with probiotic lactobacilli in south African women with bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis* 2019, 19, (1), 824.
157. Brocklehurst, P.; Gordon, A.; Heatley, E.; Milan, S. J., Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, (1), Cd000262.
158. Leitich, H.; Brunbauer, M.; Bodner-Adler, B.; Kaider, A.; Egarter, C.; Husslein, P., Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 188, (3), 752-8.
159. Riggs, M. A.; Klebanoff, M. A., Treatment of vaginal infections to prevent preterm birth: a meta-analysis. *Clin Obstet Gynecol* 2004, 47, (4), 796-807; discussion 881-2.
160. Caro-Patón, T.; Carvajal, A.; Martín de Diego, I.; Martín-Arias, L. H.; Álvarez Requejo, A.; Rodríguez Pinilla, E., Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997, 44, (2), 179-82.
161. Yefet, E.; Colodner, R.; Strauss, M.; Gam Ze Letova, Y.; Nachum, Z., A Randomized Controlled Open Label Crossover Trial to Study Vaginal Colonization of Orally Administered Lactobacillus Reuteri RC-14 and Rhamnosus GR-1 in Pregnant Women at High Risk for Preterm Labor. *Nutrients* 2020, 12, (4).
162. Haahr, T.; Zacho, J.; Bräuner, M.; Shathmigha, K.; Skov Jensen, J.; Humaidan, P., Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis. *Bjog* 2019, 126, (2), 200-207.
163. Vieira-Baptista, P.; Silva-Soares, S.; Lyra, J.; Falcão, V.; Póvoa, A. M.; Calejo, L.; Sousa, S., Wet Mount Microscopy of the Vaginal Milieu Does Not Predict the Outcome of Fertility Treatments: A Cross-sectional Study. *J Low Genit Tract Dis* 2022.
164. Van Oostrum, N.; De Sutter, P.; Meys, J.; Verstraelen, H., Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2013, 28, (7), 1809-15.
165. Nygren, P.; Fu, R.; Freeman, M.; Bougatso, C.; Klebanoff, M.; Guise, J. M., Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008, 148, (3), 220-33.
166. Rebouças, K. F.; Eleutério, J., Jr.; Peixoto, R. C.; Costa, A. P. F.; Cobucci, R. N.; Gonçalves, A. K., Treatment of bacterial vaginosis before 28 weeks of pregnancy to reduce the incidence of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2019, 146, (3), 271-276.
167. Subtil, D.; Brabant, G.; Tilloy, E.; Devos, P.; Canis, F.; Fruchart, A.; Bissinger, M. C.; Dugimont, J. C.; Nolf, C.; Hacot, C.; Gautier, S.; Chantrel, J.; Jousse, M.; Desseauve, D.; Plennevaux, J. L.; Delaeter, C.; Deghilage, S.; Personne, A.; Joyez, E.; Guinard, E.; Kipnis, E.; Faure, K.; Grandbastien, B.; Ancel, P. Y.; Goffinet, F.; Dessein, R., Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018, 392, (10160), 2171-2179.
168. Yudin, M. H.; Money, D. M., No. 211-Screening and Management of Bacterial Vaginosis in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2017, 39, (8), e184-e191.
169. Soper, D. E., Bacterial vaginosis and surgical site infections. *Am J Obstet Gynecol* 2020, 222, (3), 219-223.
170. Penney, G. C.; Thomson, M.; Norman, J.; McKenzie, H.; Vale, L.; Smith, R.; Imrie, M., A randomised comparison of strategies for reducing infective complications of induced abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1998, 105, (6), 599-604.
171. Larsson, P. G.; Platz-Christensen, J. J.; Dalaker, K.; Eriksson, K.; Fåhraeus, L.; Irminger, K.; Jerve, F.; Stray-Pedersen, B.; Wölnner-Hanssen, P., Treatment with 2% clindamycin vaginal cream prior to first trimester surgical abortion to reduce signs of postoperative infection: a prospective, double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000, 79, (5), 390-6.
172. Miller, L.; Thomas, K.; Hughes, J. P.; Holmes, K. K.; Stout, S.; Eschenbach, D. A., Randomised treatment trial of bacterial vaginosis to prevent post-abortion complication. *Bjog* 2004, 111, (9), 982-8.
173. Crowley, T.; Low, N.; Turner, A.; Harvey, I.; Bidgood, K.; Horner, P., Antibiotic prophylaxis to prevent post-abort upper

- genital tract infection in women with bacterial vaginosis: randomised controlled trial. *Bjog* 2001, 108, (4), 396-402.
174. Larsson, P. G.; Platz-Christensen, J. J.; Thejls, H.; Forsum, U.; Pålsson, C., Incidence of pelvic inflammatory disease after first-trimester legal abortion in women with bacterial vaginosis after treatment with metronidazole: a double-blind, randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 166, (1 Pt 1), 100-3.
175. Amaya-Guio, J.; Viveros-Carreño, D. A.; Sierra-Barrios, E. M.; Martínez-Velasquez, M. Y.; Grillo-Ardila, C. F., Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, 10, (10), Cd011701.
176. Ratten, L. K.; Plummer, E. L.; Murray, G. L.; Danielewski, J.; Fairley, C. K.; Garland, S. M.; Hocking, J. S.; Tachedjian, G.; Chow, E.; Bradshaw, C. S.; Vodstrcil, L. A., Sex is associated with the persistence of non-optimal vaginal microbiota following treatment for bacterial vaginosis: a prospective cohort study. *Bjog* 2021, 128, (4), 756-767.
177. Schwebke, J. R.; Lensing, S. Y.; Lee, J.; Muzny, C. A.; Pontius, A.; Woznicki, N.; Aguin, T.; Sobel, J. D., Treatment of Male Sexual Partners of Women With Bacterial Vaginosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2021, 73, (3), e672-e679.
178. Plummer, E. L.; Vodstrcil, L. A.; Doyle, M.; Danielewski, J. A.; Murray, G. L.; Fehler, G.; Fairley, C. K.; Bulach, D. M.; Garland, S. M.; Chow, E. P. F.; Hocking, J. S.; Bradshaw, C. S., A Prospective, Open-Label Pilot Study of Concurrent Male Partner Treatment for Bacterial Vaginosis. *mBio* 2021, 12, (5), e0232321.
179. Muzny, C. A.; Schwebke, J. R., Asymptomatic Bacterial Vaginosis: To Treat or Not to Treat? *Curr Infect Dis Rep* 2020, 22, (12).
180. Bilardi, J. E.; Walker, S. M.; Temple-Smith, M. J.; McNair, R. P.; Mooney-Somers, J.; Vodstrcil, L. A.; Bellhouse, C. E.; Fairley, C. K.; Bradshaw, C. S., Women view key sexual behaviours as the trigger for the onset and recurrence of bacterial vaginosis. *PLoS One* 2017, 12, (3), e0173637.
181. Bradshaw, C. S.; Morton, A. N.; Hocking, J.; Garland, S. M.; Morris, M. B.; Moss, L. M.; Horvath, L. B.; Kuzevska, I.; Fairley, C. K., High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis* 2006, 193, (11), 1478-86.
182. Muzny, C. A.; Sobel, J. D., The Role of Antimicrobial Resistance in Refractory and Recurrent Bacterial Vaginosis and Current Recommendations for Treatment. *Antibiotics (Basel)* 2022, 11, (4).
183. Sobel, J. D.; Ferris, D.; Schwebke, J.; Nyirjesy, P.; Wiesenfeld, H. C.; Peipert, J.; Soper, D.; Ohmit, S. E.; Hillier, S. L., Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006, 194, (5), 1283-9.
184. McClelland, R. S.; Richardson, B. A.; Hassan, W. M.; Chohan, V.; Lavreys, L.; Mandaliya, K.; Kiaria, J.; Jaako, W.; Ndinya-Achola, J. O.; Baeten, J. M.; Kurth, A. E.; Holmes, K. K., Improvement of vaginal health for Kenyan women at risk for acquisition of human immunodeficiency virus type 1: results of a randomized trial. *J Infect Dis* 2008, 197, (10), 1361-8.
185. Reichman, O.; Akins, R.; Sobel, J. D., Boric acid addition to suppressive antimicrobial therapy for recurrent bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2009, 36, (11), 732-4.
186. Surapaneni, S.; Akins, R.; Sobel, J. D., Recurrent Bacterial Vaginosis: An Unmet Therapeutic Challenge. Experience With a Combination Pharmacotherapy Long-Term Suppressive Regimen. *Sex Transm Dis* 2021, 48, (10), 761-765.
187. Unemo, M.; Bradshaw, C. S.; Hocking, J. S.; de Vries, H. J. C.; Francis, S. C.; Mabey, D.; Marrazzo, J. M.; Sonder, G. J. B.; Schwebke, J. R.; Hoornenborg, E.; Peeling, R. W.; Phillip, S. S.; Low, N.; Fairley, C. K., Sexually transmitted infections: challenges ahead. *Lancet Infect Dis* 2017, 17, (8), e235-e279.
188. Krasnopolsky, V. N.; Prilepskaya, V. N.; Polatti, F.; Zarochentseva, N. V.; Bayramova, G. R.; Caserini, M.; Palmieri, R., Efficacy of vitamin C vaginal tablets as prophylaxis for recurrent bacterial vaginosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Med Res* 2013, 5, (4), 309-15.
189. Verstraelen, H.; Verhelst, R.; Roelens, K.; Temmerman, M., Antiseptics and disinfectants for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2012, 12, 148.
190. Cohen, C. R.; Wierzbicki, M. R.; French, A. L.; Morris, S.; Newmann, S.; Reno, H.; Green, L.; Miller, S.; Powell, J.; Parks, T.; Hemmerling, A., Randomized Trial of Lactin-V to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis. *N Engl J Med* 2020, 382, (20), 1906-1915.
191. Heczko, P. B.; Tomusiak, A.; Adamski, P.; Jakimiuk, A. J.; Stefański, G.; Mikołajczyk-Cichońska, A.; Suda-Szczurek, M.; Strus, M., Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Womens Health* 2015, 15, 115.
192. Xie, H. Y.; Feng, D.; Wei, D. M.; Mei, L.; Chen, H.; Wang, X.; Fang, F., Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, 11, (11), Cd010496.
193. Laue, C.; Papazova, E.; Liesegang, A.; Pannenbeckers, A.; Arendarski, P.; Linnerth, B.; Domig, K. J.; Kneifel, W.; Petricevic, L.; Schrezenmeir, J., Effect of a yoghurt drink containing Lactobacillus strains on bacterial vaginosis in women - a double-blind, randomised, controlled clinical pilot trial. *Benef Microbes* 2018, 9, (1), 35-50.
194. Vodstrcil, L. A.; Plummer, M. E.; Fairley, C. K.; Tachedjian, G.; Law, M. G.; Hocking, J. S.; Worthington, M. K.; Grant, M. M.; Okoko, N.; Bradshaw, C. S., Combined oral contraceptive pill-exposure alone does not reduce the risk of bacterial vaginosis recurrence in a pilot randomised controlled trial. *Sci Rep* 2019, 9, (1), 3555.



195. Vieira-Baptista, P.; Silva, A. R.; Costa, M.; Aguiar, T.; Saldanha, C.; Sousa, C., Clinical validation of a new molecular test (Seegene Allplex™ Vaginits) for the diagnosis of vaginitis: a cross-sectional study. *Bjog* 2021, 128, (8), 1344-1352.
196. Demirbilek, M.; Can, F.; Güleç, A. T.; Kuşçu, E.; Kayhan, Z.; Haberal, M., Incidence of bacterial vaginosis in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2003, 35, (7), 2696-7.
197. Miller, E. A.; Beasley, D. E.; Dunn, R. R.; Archie, E. A., Lactobacilli Dominance and Vaginal pH: Why Is the Human Vaginal Microbiome Unique? *Front Microbiol* 2016, 7, 1936.
198. Bayar, E.; Bennett, P. R.; Chan, D.; Sykes, L.; MacIntyre, D. A., The pregnancy microbiome and preterm birth. *Semin Immunopathol* 2020, 42, (4), 487-499.
199. Gupta, S.; Kakkar, V.; Bhushan, I., Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review. *Microb Pathog* 2019, 136, 103696.
200. Serrano, M. G.; Parikh, H. I.; Brooks, J. P.; Edwards, D. J.; Arodz, T. J.; Edupuganti, L.; Huang, B.; Girerd, P. H.; Bokhari, Y. A.; Bradley, S. P.; Brooks, J. L.; Dickinson, M. R.; Drake, J. I.; Duckworth, R. A., 3rd; Fong, S. S.; Glascock, A. L.; Jean, S.; Jimenez, N. R.; Khoury, J.; Koparde, V. N.; Lara, A. M.; Lee, V.; Matveyev, A. V.; Milton, S. H.; Mistry, S. D.; Rozycki, S. K.; Sheth, N. U.; Smirnova, E.; Vivadelli, S. C.; Wijesooriya, N. R.; Xu, J.; Xu, P.; Chaffin, D. O.; Sexton, A. L.; Gravett, M. G.; Rubens, C. E.; Hendricks-Muñoz, K. D.; Jefferson, K. K.; Strauss, J. F., 3rd; Fettweis, J. M.; Buck, G. A., Racioethnic diversity in the dynamics of the vaginal microbiome during pregnancy. *Nat Med* 2019, 25, (6), 1001-1011.
201. MacIntyre, D. A.; Chandiramani, M.; Lee, Y. S.; Kindinger, L.; Smith, A.; Angelopoulos, N.; Lehne, B.; Arulkumaran, S.; Brown, R.; Teoh, T. G.; Holmes, E.; Nicholson, J. K.; Marchesi, J. R.; Bennett, P. R., The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci Rep* 2015, 5, 8988.
202. Hay, P., Bacterial vaginosis. *F1000Res* 2017, 6, 1761.
203. Kyrgiou, M.; Moscicki, A. B., Vaginal microbiome and cervical cancer. *Semin Cancer Biol* 2022, 86, (Pt 3), 189-198.
204. Vieira-Baptista, P.; Eleutério Jr., J., Diagnosis of vaginitis: time to improve and move on. *DST - J bras Doenças Sex Transm* 2020, 32, (e203214), 1-3.
205. Castro, J.; Jefferson, K. K.; Cerca, N., Genetic Heterogeneity and Taxonomic Diversity among Gardnerella Species. *Trends Microbiol* 2020, 28, (3), 202-211.
206. Le Roy, C.; Bébéar, C.; Pereyre, S., Performance of Three Commercial Molecular Diagnostic Assays for the Simultaneous Detection of Mycoplasma genitalium and Macrolide Resistance. *J Clin Microbiol* 2021, 59, (6).
207. Turpin, R.; Slopen, N.; Borgogna, J. C.; Yeoman, C. J.; He, X.; Miller, R. S.; Klebanoff, M. A.; Ravel, J.; Brotman, R. M., Perceived Stress and Molecular Bacterial Vaginosis in the National Institutes of Health Longitudinal Study of Vaginal Flora. *Am J Epidemiol* 2021, 190, (11), 2374-2383.
208. Li, C.; Wang, T.; Li, Y.; Zhang, T.; Wang, Q.; He, J.; Wang, L.; Li, L.; Yang, N.; Fang, Y., Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Pharmacol* 2019, 864, 172660.
209. Lev-Sagie, A.; Goldman-Wohl, D.; Cohen, Y.; Dori-Bachash, M.; Leshem, A.; Mor, U.; Strahilevitz, J.; Moses, A. E.; Shapiro, H.; Yagel, S.; Elinav, E., Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nat Med* 2019, 25, (10), 1500-1504.
210. Yockey, L. J.; Hussain, F. A.; Bergerat, A.; Reissis, A.; Worrall, D.; Xu, J.; Gomez, I.; Bloom, S. M.; Mafunda, N. A.; Kelly, J.; Kwon, D. S.; Mitchell, C. M., Screening and characterization of vaginal fluid donations for vaginal microbiota transplantation. *Sci Rep* 2022, 12, (1), 17948.



# CANDIDÍASE

(ordem alfabética)

Sophia Ehrström  
José Martinez de Oliveira  
Werner Mendling  
Paul Nyirjesy

# 4

## 4.1

### Introdução

A candidíase ou candidose vulvovaginal (CVV) é uma patologia comum. Frequentemente banalizada e, por esse motivo, mal abordada, a CVV tem efeitos adversos significativos na saúde geral das mulheres. Se diagnosticada e orientada corretamente, é possível minimizar estes efeitos nocivos. Este documento representa o conhecimento atual desta patologia e destaca as melhores práticas de diagnóstico e tratamento da CVV não complicada e complicada.

## 4.2

### Etiologia e fisiopatologia

A CVV é uma doença inflamatória causada por *Candida spp.* que afeta o trato genital inferior feminino. Com menor frequência, pode haver outros tipos de organismos fúngicos causadores de doenças nestes órgãos que, juntamente com a CVV, são responsáveis pela micose do trato genital inferior feminino. Das várias espécies, a *Candida albicans* é de longe o organismo infeccioso mais frequente, sendo responsável por mais de 80% dos casos. No entanto, existe uma vasta gama de outras espécies que podem causar CVV, incluindo *C. glabrata*, *C. guilliermondii* e *C. tropicalis*.<sup>1-4</sup> Por fim, algumas variantes de *C. albicans*, como *C. africana* e *C. dubliniensis*, também desempenham um papel na causa de CVV.<sup>5</sup> A diversidade geográfica e populacional pode explicar as diferenças na prevalência relativa das espécies mais comuns. Além disso, as experiências relatadas pelos centros de cuidados terciários, que costumam tratar casos mais difíceis, podem exagerar na contribuição das espécies *Candida* não *albicans* para a carga global da CVV. Para concluir, deve assinalar-se que, devido a alterações taxonômicas, algumas causas clinicamente importantes de CVV, incluindo *C. glabrata*, estão agora a ser classificadas como outras espécies.<sup>6</sup> A espécie *C. glabrata*, por exemplo, é agora conhecida por *Nakaseomyces glabrata*. Para evitar confusão, e uma vez que estas alterações nos nomes das espécies não foram instituídas em contexto clínico, será aplicada a nomenclatura mais amplamente utilizada.

Para provocar doença, a *Candida spp.* começa por colonizar o epitélio vaginal. Após a colonização, a sua presença pode ser temporária e parece ser frequentemente seguida da

sua eliminação por mecanismos de defesa vaginal normais que envolvem neutrófilos e macrófagos.<sup>7</sup> Na ausência de mediadores próinflamatórios, pode haver uma colonização assintomática persistente. A dada altura, em mulheres com CVV sintomática, o organismo infetante torna-se patogénico. Não se conhece totalmente o motivo que leva a *Candida spp.* a causar uma verdadeira infeção. Os fungos podem começar a expressar fatores de virulência acrescidos através de diferentes mecanismos, como alterações morfológicas (dimorfismo), secreção de proteinase e alterações na composição da superfície celular.<sup>8</sup> A avaliação histológica da parede vaginal em mulheres com CVV aguda demonstrou evidências de invasão superficial tecidual, mas não identificou sinais de formação de biofilme.<sup>9</sup> Em algumas mulheres, os sintomas e sinais podem ocorrer com uma baixa carga de *Candida*; pensa-se que, nestes casos, os sintomas podem dever-se a uma resposta alérgica ou inflamatória à presença do fungo, mediada por um mecanismo imunológico, possivelmente alérgico.<sup>10</sup>

Em mulheres com episódios repetidos de CVV, a origem do organismo continua a ser controversa. As opções propostas incluem um reservatório intestinal, reinfeção a partir de um parceiro sexual ou incapacidade de eliminar totalmente o organismo após a infeção inicial (teoria da recidiva vaginal). Em mulheres com CVV recorrente nas quais a recidiva vaginal parece desempenhar um papel muito relevante, a avaliação e tratamento do reservatório intestinal ou do parceiro permanece controversa e aparenta não ter utilidade.

## 4.3 Prevalência e epidemiologia

A vagina estroginizada apresenta colonização por *Candida spp.* em pelo menos 20% das mulheres grávidas e 30% das doentes imunodeprimidas, por exame cultural.<sup>11</sup> Quando são utilizados métodos de sequenciação, identifica-se a presença de colonização fúngica vaginal em >60% de todas as mulheres na pré-menopausa, sendo que a espécie mais abundante é a *C. albicans*, em >80%.<sup>12</sup> Estima-se que 30 a 50% de todas as mulheres venham a ter CVV, pelo menos, uma vez durante a sua vida e que a maioria destas mulheres tê-la-ão em idade reprodutiva.<sup>13,14</sup>

Sem um diagnóstico correto de CVV, é difícil estimar a prevalência e incidência desta doença em diferentes populações. Para dificultar ainda mais estas estimativas, a CVV não é uma doença de declaração obrigatória e o seu tratamento é frequentemente feito com base nos sintomas. Em alguns estudos, mais de 60% das mulheres norteamericanas que fazem tratamento para a CVV são diagnosticadas sem recurso a microscopia ou cultura.<sup>15</sup> É provável que este número seja semelhante em todos os países. Assim, a estimativa histórica de que 75% das mulheres terão, pelo menos, um episódio de CVV ao longo da sua vida baseia-se em dados muito escassos.<sup>16</sup> Ainda assim, os estudos recentes parecem confirmar as estimativas históricas.<sup>17</sup>

A nível mundial, a candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR), atualmente definida como três ou mais episódios confirmados por ano, afeta anualmente cerca de 138 milhões de mulheres (intervalo: 103–172 milhões) e é responsável por uma morbidade e um impacto económico substancial, com uma prevalência anual global de 3871 por 100.000 mulheres e 372 milhões de mulheres afetadas ao longo da vida.<sup>18</sup> O grupo etário dos 19 aos 35 anos é o que apresenta maior prevalência (9%). Um inquérito *online* qualificado com respostas de 284 mulheres entre 2016 e 2018, em três clínicas ginecológicas com afiliação universitária nos EUA, revelou que 77,5% das mulheres tiveram pelo menos um episódio ao longo da

vida, 29,0% tiveram 1 a 3 episódios, 28,4% tiveram 4 a 10 episódios e 43,6% tiveram >10 episódios; 44,3% das mulheres com idade entre 26 e 40 anos apresentaram, em algum momento, >3 episódios por ano.<sup>17</sup> A qualidade de vida das mulheres afetadas é fortemente prejudicada, especialmente nos casos recorrentes, com impactos semelhantes aos observados em mulheres com doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma.<sup>19,20</sup>

## 4.4

### Fatores de risco

Existe uma série de situações que favorecem o estabelecimento de CVV sintomática. Estas podem ter origem não patológica (gravidez, contraceptivos com estrogênio e terapêuticas hormonais da menopausa), comportamental (relações sexuais frequentes ou múltiplos parceiros sexuais) ou em acontecimentos relacionados com doenças e comorbidades (uso de antibióticos, imunidade celular inata reduzida, situações de imunossupressão iatrogênica ou espontânea, diabetes *mellitus* mal controlada).<sup>4</sup> No caso particular da utilização de antibióticos, importa assinalar que a maioria das mulheres que toma antibióticos não desenvolve CVV.<sup>21</sup> Quando tal acontece, pensa-se que o mecanismo poderá estar associado à indução do crescimento de *Candida spp.* no intestino ou na vagina. Em mulheres diabéticas, a utilização de inibidores do cotransportador de sódio e glucose 2 (SGLT2) (i.e., canaglifozina, dapaglifozina, empaglifozina) para controlo da doença promove a ocorrência de CVV.<sup>22</sup>

Dado que, aparentemente, algumas mulheres são simplesmente mais propensas a CVV, uma história de CVV parece aumentar o risco de uma mulher vir a ter novos episódios. Nas mulheres que têm CVV persistente, a presença do fungo na vagina, comprovado por exame cultural, particularmente durante o tratamento ou imediatamente após o fim do mesmo, é sugestiva de resistência clínica, ao passo que a recorrência clínica após um episódio assintomático com cultura negativa pode representar uma reinfeção.

## 4.5

### Classificação da candidíase vulvovaginal

Dado que os episódios de CVV podem variar entre as mulheres afetadas, e dado que estas variações podem influenciar os resultados do tratamento, os profissionais de saúde devem envidar todos os esforços no sentido de proceder à classificação da infeção. Dos vários sistemas utilizados, talvez o mais conhecido seja o que foi proposto pela primeira vez em 1998<sup>23</sup> e que é ainda recomendado pelo Centro de Controlo e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos.<sup>24</sup> (Tabela 4.1)

TABELA 4.1 Classificação da candidíase vulvovaginal e suas implicações clínicas.	
Tipo de infeção	Implicações clínicas
Não complicada	Todos os tratamentos têm eficácia semelhante A escolha pode ser individualizada
<b>Complicada</b> Fatores graves ou predisponentes Recorrente ou crónica Candidíase vulvovaginal por <i>Candida</i> não <i>albicans</i>	Maior probabilidade de falência da terapêutica de curto prazo 50% é idiopática Geralmente, requer terapêutica de manutenção Maior probabilidade de falência da terapêutica com azóis

Este sistema distingue a CVV não complicada da CVV complicada. De uma forma geral, a CVV não complicada afeta mulheres sem fatores predisponentes para infeções por fungos, como diabetes ou doenças imunossupressoras, é caracterizada por episódios esporádicos (dois ou menos por ano) com sintomas ligeiros ou moderados e a infeção é causada por *C. albicans*. Geralmente, as mulheres com CVV não complicada obterão resposta com praticamente todas as opções terapêuticas disponíveis. Estamos perante um caso de CVV complicada em mulheres que apresentem qualquer um dos seguintes: 1) infeção grave, 2) episódios recorrentes (definidos como três ou mais episódios no ano anterior), 3) doenças como diabetes, imunodeficiência subjacente ou terapêutica imunossupressora ou 4) infeções devidas a *Candida* não *albicans*. Em geral, as mulheres com CVV complicada têm menor probabilidade de responder a regimes padronizados de terapêutica antifúngica e requerem um acompanhamento mais próximo e tratamentos mais agressivos. Contudo, é importante salientar que cada categoria de CVV complicada merece a sua própria abordagem individualizada no que toca à sua orientação.

## Infeções graves

Os sinais e sintomas relacionados com a CVV podem ser avaliados numa base semiquantitativa.<sup>25</sup> As mulheres com CVV grave têm maior probabilidade de apresentar falência terapêutica com o tratamento padrão da CVV e devem fazer regimes de tratamento mais prolongados.

## Infeções recorrentes

Principalmente baseada na opinião de peritos, a definição atual de CVVR é de três ou mais episódios nos 12 meses anteriores. Na maioria das mulheres com CVVR, não existem fatores predisponentes subjacentes à infeção conhecidos e não estão indicados quaisquer exames adicionais. Na maioria das mulheres afetadas, a *C. albicans* é o organismo causador. As mulheres com CVV crónica podem ser um grupo distinto daquelas que têm CVVR, mas estes também devem ser considerados casos de CVV complicada.<sup>26</sup> As *C. albicans* resistentes ao fluconazol parecem ser uma causa emergente e particularmente problemática de CVVR.<sup>27</sup> É consensual que certas situações, incluindo a diabetes, tratamentos para a diabetes, tais como os inibidores SGLT2, e doenças e medicamentos que provocam imunossupressão aumentam as taxas de colonização e infeção por *Candida spp.*<sup>22</sup> O VIH não é considerado um fator predisponente, uma vez que as mulheres seropositivas e seronegativas têm respostas semelhantes ao tratamento.<sup>28</sup>

## Infeções por *Candida* não *albicans*

De uma forma geral, pensa-se que 90 a 95% das mulheres com CVV têm infeções devidas a *C. albicans*. No entanto, por vezes, podem encontrar-se outros organismos, como a *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. tropicalis* e *Saccharomyces cerevisiae*, em mulheres sintomáticas. Existe alguma controvérsia sobre se estas espécies podem causar verdadeiras infeções vulvovaginais e em que medida a sua presença poderá simplesmente representar uma colonização assintomática numa mulher que apresenta uma causa diferente para os seus sintomas. Nestes casos, tratar o organismo e voltar a observar a paciente após o mesmo ter sido eliminado pode ser a única forma de verificar se este organismo está a contribuir para os sintomas da paciente.<sup>29</sup>

## 4.6

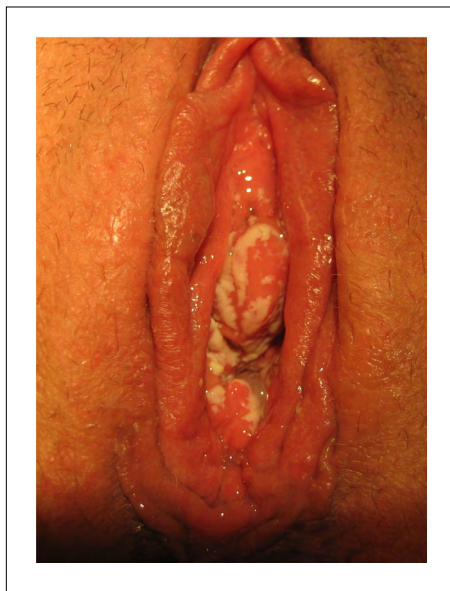
### Sinais e sintomas

Os sintomas e sinais de CVV podem ser relativamente inespecíficos. Na descrição clássica da CVV, as mulheres afetadas apresentam um corrimento anormal branco e espesso, prurido, irritação e ardor. Podem também ter queixas de disúria externa.<sup>30</sup> As mulheres sexualmente ativas podem apresentar dispareunia. A CVV tem uma apresentação frequentemente aguda, mas pode ocorrer de forma repetida em mulheres com candidíase recorrente ou simplesmente ser crónica em caso de CVV crónica, quer devido a um erro de diagnóstico ou à presença de um organismo resistente à terapia antifúngica. É de salientar que os sintomas atribuídos à CVV podem ter muitas outras causas possíveis, incluindo infeções vaginais e dermatoses vulvares. A presença de um corrimento com aspeto de requeijão e de prurido, que ocorre em 70 a 90% das mulheres com CVV, aumenta a probabilidade de CVV; a ausência de prurido ou sintomas de irritação torna a hipótese menos provável.<sup>31</sup> No exame físico, as mulheres com CVV podem apresentar eritema nos grandes lábios, nos pequenos lábios ou no vestíbulo. (Figura 4.1)

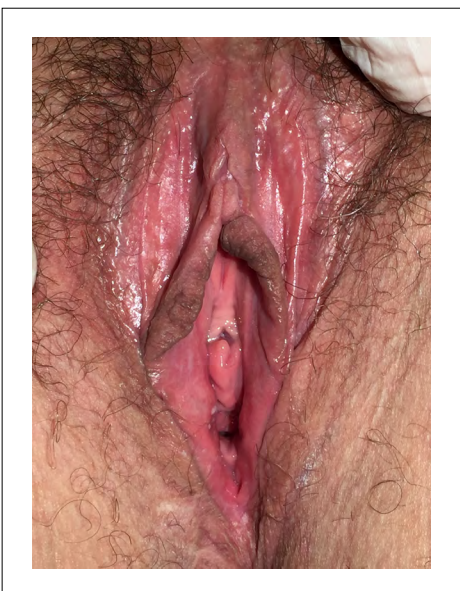
Podem ter edema ou fissuras nestas estruturas. Em casos de prurido intenso, podem observar-se escoriações. (Figura 4.2)

No exame ao espéculo, pode observar-se enantema vaginal. Pode estar presente um corrimento branco aderente às paredes laterais da vagina.<sup>31</sup> (Figura 4.3)

Muitas mulheres com CVV sintomática não terão alterações significativas ao exame físico.

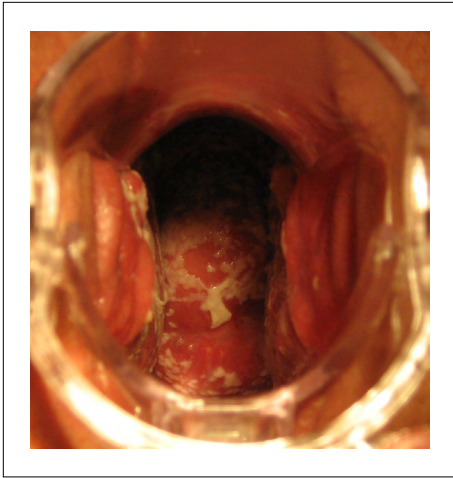


**Figura 4.1** Candidíase vulvovaginal aguda. Corrimento branco com aspeto de requeijão, eritema vulvar e edema.



**Figura 4.2** Candidíase vulvovaginal aguda. Eritema e fissuras nos sulcos interlabiais.





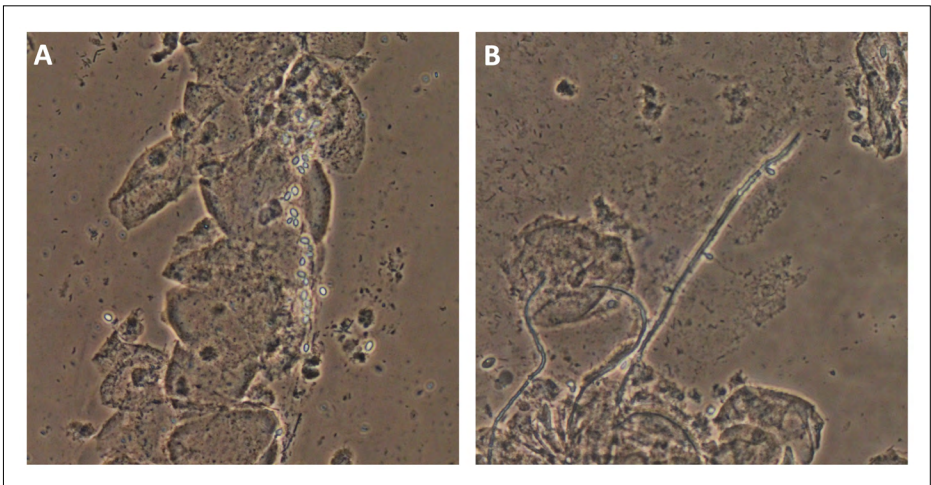
**Figura 4.3** Candidíase vulvovaginal aguda. Corrimento branco aderente às paredes da vagina e do colo do útero.

Quer a nível dos sintomas, quer a nível dos sinais, a CVV representa um espectro. As mulheres afetadas podem ter poucos ou todos os sintomas e sinais, sendo que estes podem afetar a vulva, a vagina ou ambas.

## 4.7 Diagnóstico

Uma vez que a colonização assintomática por *Candida spp.* é um acontecimento frequente na vida de uma mulher, o diagnóstico preciso depende da obtenção de uma história clínica apropriada, bem como da deteção de fungos através de algum tipo de teste. Qualquer diagnóstico feito sem se procurar detetar o organismo corre o risco de ser um diagnóstico erra-

do. Num estudo feito em mulheres prestes a fazer automedicação para CVV aguda, apenas 33,7% tinham CVV isolada.<sup>32</sup> De igual modo, o diagnóstico de infeções vaginais por telefone feito por um enfermeiro demonstrou uma baixa taxa de concordância, não superior à proporção esperada devido ao acaso, para o diagnóstico de CVV.<sup>33</sup> Assim, é importante reconhecer que, quando as pacientes são tratadas sem serem examinadas e sem a obtenção de amostras vaginais para excluir outras infeções e detetar a presença de fungos, a probabilidade de erro de diagnóstico é bastante elevada.



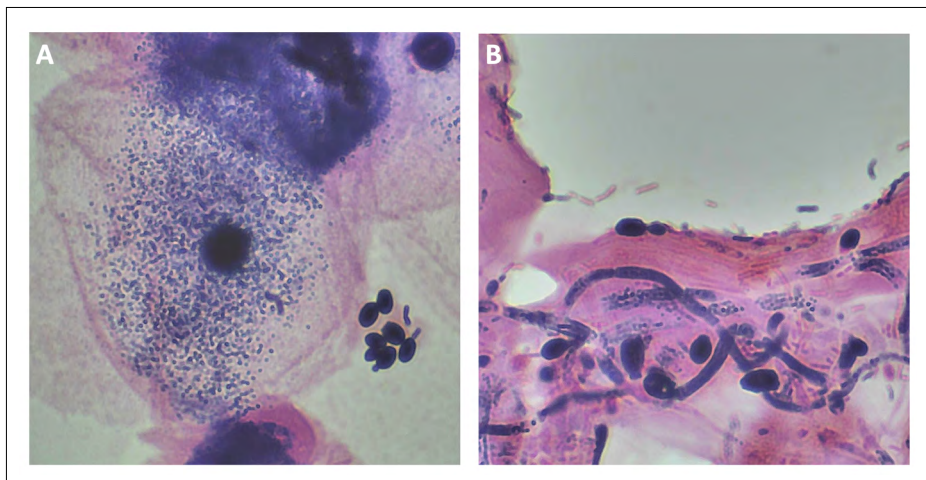
**Figura 4.4** Exame microscópico a fresco (400x, contraste de fase).

A- Blastosporos (cultura positiva para *C. krusei*) B- Hifas e blastosporos (cultura positiva para *C. albicans*)



Em geral, recomenda-se a realização de testes laboratoriais de consultório para todas as mulheres com sintomas vulvovaginais, incluindo a avaliação do pH vaginal, a mistura das secreções vaginais com KOH a 10% para detecção de aminas (teste de Whiff) e a realização de exames microscópicos do corrimento com solução salina e, separadamente, com KOH a 10% (este passo é importante se não for utilizado contraste de fase).

As mulheres com CVV terão um pH frequentemente normal, um teste das aminas negativo e blastosporos, pseudo-hifas ou hifas ou outros elementos fúngicos no exame microscópico. (Figura 4.4 e 4.5)



**Figura 4.5** Coloração de Gram (1000x, objetiva de imersão).

A– Blastosporos B– Hifas e blastosporos

A microscopia, que, pela sua natureza, é específica do profissional de saúde, tem duas limitações principais, o subdiagnóstico e o sobrediagnóstico. Em geral, a sensibilidade estimada da microscopia em contexto de investigação é de cerca de 56%; em contexto comunitário, a sensibilidade é menor.<sup>34</sup> Existem ainda preocupações significativas com as taxas de falsos positivos para a detecção de CVV, que podem chegar aos 49%.<sup>35</sup> A microscopia de contraste de fase e os cursos de formação podem melhorar significativamente a competência diagnóstica.<sup>36</sup>

Os testes de amplificação de ácidos nucleicos (TAANs) para a candidíase estão já amplamente disponíveis e podem ser utilizados em mulheres sintomáticas. Dependendo do país, estes testes podem ser aprovados pelas autoridades regulamentares ou ter sido apenas submetidos a validação por um laboratório local. Em geral, os TAANs têm uma sensibilidade bastante elevada (>90%) para *C. albicans*.<sup>34,37</sup> No que se refere às espécies de *Candida* não *albicans*, os dados de desempenho dos TAANs podem ser difíceis de avaliar, dadas as baixas taxas destas infeções em estudos clínicos.<sup>34,37</sup> Assim, se os profissionais de saúde utilizarem TAANs para o diagnóstico de CVV, devem estar conscientes das características de desempenho do teste específico que estão a utilizar e saber também que os TAANs podem não detetar infeções por organismos menos frequentes.

O exame cultural continua a ser o *gold standard* para confirmar o diagnóstico de CVV. Em mulheres com CVV não complicada, é provável que não seja necessário fazer o exame cultural, uma vez que a maioria das pacientes melhora com o tratamento. No entanto, em mulheres com CVV complicada, a cultura ajudará a confirmar o diagnóstico, permitirá identificar a espécie do agente infeccioso e a obtenção do mesmo para testes de suscetibilidade. Em casos de suspeita de resistência a fármacos, podem fazer-se testes de suscetibilidade, mas os profissionais de saúde devem ter em conta que os testes de suscetibilidade feitos a um pH de 7, o padrão para a maioria dos laboratórios clínicos, podem produzir resultados drasticamente diferentes dos testes a pHs mais baixos.<sup>38</sup> Assim, os testes de suscetibilidade poderão não acrescentar muita informação sobre os fármacos que poderão ser úteis. Em comparação com o exame cultural, os TAANs são vantajosos no sentido em que são mais facilmente acessíveis e permitem a obtenção de um resultado mais rapidamente, mas são normalmente mais dispendiosos e podem não identificar *Candida* não *albicans*.

## 4.8

### Tratamento da candidíase vulvovaginal

#### Colonização assintomática

Embora a colonização assintomática seja o primeiro passo para o desenvolvimento da doença sintomática, as mulheres assintomáticas não devem ser rastreadas para CVV, e aquelas que tenham um exame cultural positivo ou identificação num teste de Papanicolaou não necessitam de qualquer tipo de tratamento.<sup>39</sup>

#### Candidíase vulvovaginal não complicada

Os antifúngicos azóis são o tratamento de eleição em casos não complicados de CVV. Apresentam-se numa grande variedade de formulações, como cremes vaginais, pomadas e óvulos. Na Tabela 4.2, apresentam-se algumas das diversas opções disponíveis a nível internacional; é de salientar que esta lista não é exaustiva. Os tratamentos mais frequentes, como o clotrimazol, miconazol ou econazol locais ou fluconazol oral em dose única permitem resolver até 80 a 85% dos casos.<sup>40-42</sup> Os azóis tópicos são bem tolerados, embora tenham sido notificados efeitos indesejáveis, como ardor ligeiro, em 1 a 10% dos casos; as reações alérgicas são raras.<sup>41</sup> O Centro de Controlo e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) também recomenda formulações de tioconazol, butaconazol e terconazol; estas opções parecem estar menos acessíveis fora dos EUA. Em geral, uma vez que se pode esperar uma eficácia semelhante com todas as opções disponíveis, o tratamento deve ser individualizado em função dos medicamentos disponíveis, da tolerabilidade, do preço e da preferência da paciente.

**TABELA 4.2** Opções de tratamento habitualmente disponíveis para pacientes com candidíase vulvovaginal não complicada. Esta lista não é exaustiva, não sendo referidas todas as opções disponíveis; além disso, as opções listadas podem não estar disponíveis em todos os países

Tratamento local (sintomas ligeiros)	
Clotrimazol	200 mg, comprimidos vaginais, uma vez por dia (3 dias) 100 mg, comprimidos vaginais, uma vez por dia (7 dias) 5 g de creme vaginal a 1%, uma vez por dia (7 dias) 500 mg, comprimido vaginal, uma vez por dia (1 dia) Creme a 1%, uma vez por dia, durante 7 dias
Econazol	150 mg, óvulo vaginal, duas vezes por dia (1 dia) 150 mg, óvulo vaginal, uma vez por dia (3 dias)
Fenticonazol	600 mg, cápsula vaginal, uma vez por dia (1 dia)
Isoconazol	150 mg, óvulo vaginal, duas vezes por dia (1 dia) 150 mg, óvulo vaginal, uma vez por dia (3 dias) 600 mg, óvulo vaginal, uma vez por dia (1 dia)
Tratamento alternativo (sintomas graves)	
Fluconazol	150 mg por via oral, dose única 50 mg por via oral, uma vez por dia (7 a 14 dias) 100 mg por via oral, uma vez por dia (14 dias) (em pacientes imunodeprimidas)
Itraconazol	100 mg por via oral, 2x2 cápsulas por dia (1 dia) 100 mg por via oral, 1x2 cápsulas por dia (3 dias)
Nistatina	100.000 unidades, comprimidos vaginais (14 dias) 200.000 unidades, comprimidos vaginais (6 dias)

## Candidíase vulvovaginal recorrente devido a *C. albicans*

Os tratamentos da CVVR diferem de país para país, dependendo das tradições e da importância das áreas de investigação dominantes, bem como de fatores regulamentares. As opções de tratamento da CVVR são complexas e incluem antifúngicos locais e orais, bem como ácido bórico vaginal. Independentemente da terapêutica escolhida, é essencial obter-se um exame cultural positivo antes de se iniciar o plano de tratamento. As culturas ajudam a estabelecer o diagnóstico, permitem determinar a espécie do agente infeccioso e tê-lo disponível para testes de suscetibilidade. Os testes de suscetibilidade, contudo, não apresentam uma correlação com os resultados clínicos, e o resultado dos testes depende do pH a que o teste é realizado.<sup>38</sup>

Em mulheres com CVVR, a abordagem padrão para o tratamento de infeções por *C. albicans* consiste em algum tipo de terapêutica de manutenção. Na maioria dos países, aceita-se a terapêutica padrão da *C. albicans* vulvovaginal crónica ou recorrente com confirmação cultural. O regime adotado por muitos peritos consiste em fluconazol oral 150 mg a cada três dias até perfazer três doses, seguido de 150 mg semanalmente durante seis meses. Neste regime, 90% das mulheres apresentam um bom controlo da infeção;<sup>43</sup> esta abordagem objetiva demonstrou melhorar a qualidade de vida em 96% das mulheres.<sup>44</sup> No entanto, não costuma ser uma abordagem curativa, sendo que é frequente surgirem recorrências; num estudo, verificou-se que mais de 63% das mulheres que concluíram a terapêutica de manutenção continuavam a ter infeções.<sup>45</sup>

Como será referido mais à frente, as questões levantadas recentemente sobre o uso de fluconazol em mulheres que estão a tentar engravidar ou que estão grávidas limitam a sua utilização nesta população. Da mesma forma, uma pequena proporção de mulheres pode ser intolerante ou alérgica ao fluconazol. Como o fluconazol é um inibidor potente do citocromo P450, existe um grande número de possíveis interações medicamentosas. Mesmo sendo baixa a dose de manutenção do fluconazol, não é claro se estas interações vão além da teoria. Outra preocupação consiste no facto de o fluconazol poder prolongar o intervalo QT. No entanto, os efeitos no intervalo QT parecem estar relacionados com a dose e aparentam ser baixos no que diz respeito à sua prevalência na população em geral.<sup>46</sup> Nas mulheres em que o fluconazol está excluído como opção de tratamento, as opções incluem 5 g de creme de clotrimazol a 1% todas as noites, durante 14 dias, seguido de 5 gramas por via vaginal, duas vezes por semana, durante 6 meses. É de esperar que outros regimes de manutenção tópicos semelhantes sejam também bem-sucedidos no controlo da CVVR. Independentemente do regime de manutenção, a reavaliação da paciente após o início do tratamento, de preferência repetindo o exame cultural, é muito útil para determinar a resposta ao tratamento.

Pode considerar-se a implementação de medidas acessórias para melhorar os resultados obtidos. O tratamento de parceiros sexuais assintomáticos não parece ser benéfico.<sup>39</sup> A remoção de contraceptivos intrauterinos também deve ser considerada em mulheres com CVVR crónica, uma vez que a *C. albicans* pode aderir ao mesmo, possivelmente devido à formação de biofilme no dispositivo intrauterino.<sup>47</sup> Após a remoção do dispositivo intrauterino e o tratamento com fluconazol, as mulheres afetadas podem permanecer livres de recorrência durante um período mais longo. Num pequeno estudo piloto de administração de formulações orais ou injetáveis de acetato de medroxiprogesterona (MPA) para a CVVR, as mulheres tratadas descreveram uma redução dos sintomas no segundo ano de tratamento.<sup>48</sup> As mulheres que têm menos de três episódios anuais de CVV, mas que preenchem outros critérios de CVV complicada (por exemplo, mulheres diabéticas com uma infeção grave), devem ser tratadas de forma semelhante às mulheres com CVVR. Por fim, é de notar que as infeções por *C. albicans* resistentes a azóis tem vindo a ser detetadas com frequência crescente em muitos centros de cuidados terciários. As infeções resistentes apresentam uma definição clínica, que consiste numa mulher que permanece sintomática e com exame cultural positivo durante o tratamento antifúngico. Existe evidência relativamente escassa sobre as opções de tratamento.<sup>27</sup> Dado que muitas espécies de *Candida* não *albicans* são inerentemente resistentes aos azóis, os profissionais de saúde devem considerar as opções de tratamento na secção referente a *Candida* não *albicans*.

## **Vulvovaginite por *Candida* não *albicans***

Quando uma espécie de *Candida* não *albicans* cresce numa cultura de uma mulher com sintomas vulvovaginais, os profissionais de saúde devem ter em conta que os sintomas vulvovaginais são frequentemente inespecíficos e que os sintomas da paciente podem dever-se a outra causa que não o organismo cultivado (por exemplo, vulvodínia, Líquen escleroso). Por exemplo, estima-se que 50% das mulheres com crescimento de *Candida* não *albicans* sejam assintomáticas.<sup>49</sup> Assim, recomenda-se que o tratamento só seja feito em mulheres sintomáticas sem qualquer outra causa identificável. O tratamento com azóis é frequente-

mente mal sucedido em *C. glabrata* sintomática; a maioria das opções consistirá em medicamentos manipulados. Foram propostas algumas opções que poderão ser adequadas, nomeadamente a administração local de nistatina (100.000 unidades por via vaginal, à noite, durante um mês), ácido bórico (600 mg em cápsulas, por via vaginal, à noite, durante três semanas)<sup>50</sup> ou anfotericina B (50 mg em óvulos vaginais, à noite, durante duas semanas).<sup>51</sup> Em casos especialmente refratários, um creme manipulado contendo 1 grama de flucitosina e 100 mg de anfotericina, formulado com uma base gelatinosa lubrificante numa dose total de 8 g, foi eficaz em dois casos, quando usado à noite durante 14 dias.<sup>52</sup> A flucitosina é simultaneamente difícil de obter e, em muitos países, dispendiosa.

*C. krusei*, *C. tropicalis* e *S. cerevisiae* são quase sempre intrinsecamente resistentes ao fluconazol. Clotrimazol tópico 100 mg por dia, durante duas semanas, nistatina ou ácido bórico vaginal<sup>53</sup> são os tratamentos de eleição em mulheres sintomáticas. Sugere-se a utilização de ácido bórico vaginal em caso de ineficácia dos azóis.<sup>29,54</sup> Os prestadores devem estar alerta para o facto de que a Agência Europeia dos Produtos Químicos (ECHA) emitiu um aviso contra a utilização de ácido bórico, uma vez que considera que este pode prejudicar a fertilidade e pode ser embriotóxico.<sup>55</sup> Por outro lado, o CDC não levanta questões de segurança significativas associadas ao ácido bórico.<sup>24</sup> Devido a esta controvérsia, o ácido bórico não está facilmente acessível em muitos países, apesar da evidência de que poderá ser a melhor opção para tratar infeções por fungos resistentes aos azóis. Continua a haver uma necessidade clara de identificar melhores opções de tratamento para fungos não *albicans* e infeções por *C. albicans* resistentes aos azóis.

## 4.9

### Situações especiais

#### Crianças pré-púberes

Pressupõe-se que a probabilidade de os neonatos de termo desenvolverem candidíase oral ou dermatite da fralda durante o primeiro ano de vida é maior naqueles em que se dá a colonização através da transmissão materno-neonatal durante o parto vaginal.<sup>56,57</sup> Nestas publicações iniciais, sugere-se a administração de tratamento antimicótico profilático durante as últimas semanas de gravidez em mulheres com colonização assintomática para prevenir a transmissão ao recém-nascido durante o parto vaginal. No entanto, dada a ausência de dados de alta qualidade e as dificuldades envolvidas na criação de um programa de rastreio de grandes dimensões para identificar mulheres colonizadas com *C. albicans*, não sabemos de outros países, para além da Alemanha, que tenham implementado um programa deste género.<sup>11</sup> Após o período pós-natal inicial e antes de atingirem a menarca, devido ao baixo grau de estrogenização da vagina, as raparigas têm baixa probabilidade de apresentar colonização por *Candida spp.* e CVV sintomática.<sup>14</sup> Embora possam fazer-se exames culturais em raparigas que ainda não atingiram a menarca com queixas vulvovaginais, é de esperar que a grande maioria não tenha CVV e que o tratamento antifúngico não seja útil.

#### Gravidez

A gravidez é um fator de risco conhecido para o desenvolvimento de CVV, provavelmente

devido a fatores relacionados com a gravidez, como o aumento dos níveis de estrogénios, o aumento do glicogénio vaginal e as alterações no sistema imunitário. Recomenda-se o tratamento vaginal com azóis tópicos, de preferência cotrimazol, durante a gravidez. Segundo os estudos, consideramos que é adequado instituir um regime mais longo, de 7 a 14 dias. Dada a ausência de dados de segurança relativamente à sua utilização na gravidez, o ácido bórico não deve ser utilizado. Embora existam poucos estudos clínicos sobre a utilização de cloreto de dequalínio como tratamento alternativo durante a gravidez, os dados disponíveis sugerem que tem uma boa tolerabilidade e eficácia. Assim, pode considerar-se o cloreto de dequalínio como opção de tratamento para a CVV durante a gravidez, nos países onde se encontra disponível.<sup>58-60</sup>

O fluconazol oral pode estar associado a malformações como transposição de grandes vasos e fenda palatina, bem como a abortos espontâneos. Num estudo conduzido nos EUA sobre a prevenção de malformações congénitas, o *National Birth Defects Prevention Study*, analisaram-se dados de 43.257 mulheres, tendo sido identificada uma associação significativa entre a utilização de fluconazol em dose baixa durante o primeiro trimestre e a incidência de fenda labiopalatina fetal e transposição dos grandes vasos<sup>61</sup>; foram notificados resultados semelhantes num registo dinamarquês e num estudo canadiano.<sup>62,63</sup> Assim, o fluconazol oral não é recomendado no início da gravidez.

Uma questão mais controversa consiste em saber se o tratamento da CVV pode melhorar os desfechos da gravidez. Embora alguns estudos sugiram que a colonização com *C. albicans* possa estar associada à ocorrência de parto pré-termo e um estudo prospetivo aleatorizado tenha levantado a hipótese de o tratamento com cotrimazol poder diminuir o risco, os dados são insuficientes para recomendar o rastreio ou o tratamento da CVV em mulheres grávidas assintomáticas.<sup>64, 65</sup> São necessários estudos adicionais de melhor qualidade para investigar uma possível relação entre a CVV e os desfechos da gravidez.

## **Pós-parto e amamentação**

Em geral, as mulheres com CVV sintomática no pós-parto ou a amamentar podem ser tratadas de forma semelhante a outras mulheres saudáveis. O fluconazol é considerado seguro em mulheres a amamentar.

## **Menopausa**

De uma forma geral, e como se pensa que o estrogénio é a hormona associada à CVV sintomática, as mulheres na menopausa têm menor probabilidade de apresentar CVV.<sup>66</sup> As mulheres na menopausa a fazer terapêutica hormonal aparentam ter maior probabilidade de CVV do que as restantes, bem como de ter recorrências.<sup>67</sup>

## **Imunossupressão**

As mulheres com imunodeficiências têm maior suscetibilidade à colonização e menor probabilidade de conseguir eliminar a infeção. Como tal, deve considerar-se a utilização de regimes de duração mais longa do que aqueles utilizados em infeções não complicadas e deve recomendar-se um seguimento, para garantir que o tratamento foi eficaz.

## 4.10

### Perspetivas futuras

Nas diretrizes atuais, o fluconazol é recomendado para o tratamento da CVVR na maioria das mulheres, mas com a resistência e a falência terapêutica que têm vindo a ser registadas, surge a necessidade de melhores opções de tratamento. Têm estado a ser desenvolvidos novos medicamentos, o que poderá introduzir alterações nos algoritmos de tratamento atuais. O ibrexafungerp, um fármaco oral que afeta a parede celular em vez da membrana celular (o alvo dos azóis) foi recentemente aprovado num regime de duas doses tomadas num só dia para o tratamento de CVV aguda nos EUA, mas não está disponível na Europa. Os dados publicados sugerem que a sua eficácia será idêntica à expectável com uma dose única de fluconazol.<sup>68</sup> O seu papel e a posologia ideal para o tratamento de CVVR e infeções por fungos resistentes ainda estão por elucidar. Na CVVR, o oteseconazol tem mostrado melhores resultados na redução das recorrências de *C. albicans*. Num ensaio aleatorizado com dupla ocultação e controlado por placebo em mulheres com CVVR, as pacientes tratadas com VT-1161 em dose alta ou baixa durante 12 ou 24 semanas apresentaram taxas de recorrência consideravelmente mais baixas do que as pacientes a receber placebo às 48 semanas (4 vs. 52%).<sup>69</sup> O oteseconazol será brevemente introduzido no mercado na Europa, tendo sido aprovado recentemente pela FDA nos EUA. Contudo, o alerta da FDA de que não deve ser utilizado em mulheres com potencial reprodutivo devido às anomalias oculares observadas na descendência de ratos fêmea grávidas, bem como à janela de exposição ao fármaco de 690 dias, pode limitar significativamente a sua utilização. Nenhum destes dois fármacos está aprovado para utilização durante a gravidez. Como alternativa aos medicamentos antifúngicos, verificou-se, num estudo de fase 2, que a vacinação contra *C. albicans* poderia reduzir a frequência de CVV sintomática até 12 meses, mas apenas num subgrupo de mulheres com idade inferior a 40 anos.<sup>70</sup>

Para além da necessidade sempre presente de novas opções terapêuticas, há muitas questões de investigação importantes para as quais ainda não há resposta. Muitas delas relacionam-se com questões básicas de fisiopatologia, tais como os fatores de virulência ou aderência da *Candida spp.* que desempenham um papel no desenvolvimento de uma infeção ou os mecanismos exatos que tornam certas mulheres mais propensas a CVV do que outras. Uma forma de melhorar significativamente os cuidados prestados às mulheres afetadas seria o desenvolvimento de métodos de diagnóstico rápidos, fáceis e precisos, de preferência diretamente acessíveis às pacientes. Finalmente, a compreensão do potencial papel dos medicamentos imunomoduladores e da forma como afetam a resposta da paciente pode ajudar a esclarecer como poderá ser feita a otimização da sua abordagem.

Apesar destas necessidades, salientamos que a implementação das recomendações atuais em mulheres com CVV pode muitas vezes produzir excelentes resultados clínicos e conduzir à satisfação da paciente.

## Recomendações

Recomendação	Qualidade da evidência	Força da recomendação
Em mulheres com candidíase vulvovaginal recorrente, não se recomenda a avaliação e o tratamento do reservatório intestinal ou do parceiro.	1a	A
Os profissionais de saúde devem classificar a candidíase (complicada vs. não complicada e de acordo com a gravidade).	5	D
A colonização assintomática não carece de tratamento.	2a	B
Não se recomenda o autodiagnóstico ou o diagnóstico empírico.	2b	B
Recomenda-se a medição do pH, o teste de Whiff e a microscopia a fresco para a avaliação de mulheres com possível candidíase vulvovaginal aguda.	3a	B
Podem usar-se testes moleculares de amplificação de ácidos nucleicos validados para o diagnóstico de candidíase vulvovaginal em mulheres sintomáticas.	1a	A
O exame cultural continua a ser o <i>gold standard</i> para confirmar o diagnóstico de candidíase vulvovaginal.	1a	A
Geralmente, o exame cultural não é necessário em mulheres com candidíase vulvovaginal não complicada.	5	D
O exame cultural é recomendado em mulheres com suspeita de candidíase vulvovaginal complicada.	5	D
Em casos de suspeita de resistência a fármacos, podem fazer-se testes de suscetibilidade.	5	D
Os antifúngicos azóis, incluindo clotrimazol, miconazol ou econazol locais ou fluconazol oral em dose única, são o tratamento de eleição em casos não complicados de candidíase vulvovaginal.	1a	A
É essencial obter-se um exame cultural positivo antes de se iniciar o tratamento de supressão da candidíase vulvovaginal recorrente.	2b	B
Não é necessário efetuar testes de suscetibilidade antes de iniciar um tratamento supressivo para a candidíase vulvovaginal recorrente.	5	D
No caso da candidíase vulvovaginal recorrente, o regime geralmente recomendado consiste em fluconazol oral 150 mg a cada três dias até perfazer três doses, seguido de 150 mg semanalmente durante seis meses.	1a	A
No caso da candidíase vulvovaginal recorrente, caso não se possa usar fluconazol, pode optar-se por 5 g de creme de clotrimazol a 1% todas as noites, durante 14 dias, seguido de 5 gramas por via vaginal, duas vezes por semana, durante 6 meses.	1a	A
Pode considerar-se a implementação de medidas acessórias para melhorar os resultados obtidos.	5	D
A remoção de contraceptivos intrauterinos deve ser considerada em mulheres com candidíase vulvovaginal crónica ou recorrente.	4	C
O acetato de medroxiprogesterona pode ser considerado na candidíase vulvovaginal recorrente.	5	D



As mulheres que têm menos de três episódios anuais de candidíase vulvovaginal, mas que preenchem outros critérios de candidíase complicada devem ser tratadas de forma semelhante às mulheres com candidíase vulvovaginal recorrente.	1b	A
Numa mulher sintomática em que seja identificada a presença de <i>Candida</i> não <i>albicans</i> , recomenda-se que o tratamento só seja feito se não forem identificadas outras causas.	5	D
Em caso de <i>Candida glabrata</i> , a maioria das opções consistirá em medicamentos manipulados.	4	C
Em caso de <i>Candida krusei</i> , <i>C. tropicalis</i> e <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , os tratamentos de eleição em mulheres sintomáticas são clotrimazol tópico 100 mg por dia, durante duas semanas, nistatina ou ácido bórico vaginal.	4	C
O ácido bórico vaginal poderá ser a melhor opção para tratar infeções por fungos resistentes aos azóis, apesar das questões de segurança.	4	C
Recomenda-se o tratamento vaginal com regimes mais prolongados de azóis tópicos, de preferência clotrimazol, durante a gravidez.	1a	A
O ácido bórico não deve ser usado durante a gravidez.	5	D
O fluconazol oral não é recomendado na gravidez inicial.	1a	A
As mulheres com candidíase vulvovaginal sintomática que estão a amamentar podem ser tratadas de forma semelhante a outras mulheres saudáveis, incluindo com fluconazol.	1b	A
As mulheres imunodeprimidas com candidíase vulvovaginal devem fazer regimes mais prolongados e ser acompanhadas de forma a confirmar que o tratamento foi eficaz.	5	D
O ibrexafungerp e o oteseconazol são novos medicamentos que poderão vir a introduzir alterações nos algoritmos no futuro, mas estão contraindicados em mulheres grávidas ou que possam engravidar num futuro próximo (ibrexafungerp) ou distante (oteseconazol).	1b	A

## Bibliografia

- Rolo, J.; Faria-Gonçalves, P.; Barata, T.; Oliveira, A. S.; Gaspar, C.; Ferreira, S. S.; Palmeira-de-Oliveira, R.; Martinez-de-Oliveira, J.; Costa-de-Oliveira, S.; Palmeira-de-Oliveira, A., Species Distribution and Antifungal Susceptibility Profiles of Isolates from Women with Nonrecurrent and Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. *Microb Drug Resist* 2021, 27, (8), 1087-1095.
- Sasani, E.; Rafat, Z.; Ashrafi, K.; Salimi, Y.; Zandi, M.; Soltani, S.; Hashemi, F.; Hashemi, S. J., Vulvovaginal candidiasis in Iran: A systematic review and meta-analysis on the epidemiology, clinical manifestations, demographic characteristics, risk factors, etiologic agents and laboratory diagnosis. *Microb Pathog* 2021, 154, 104802.
- Sherrard, J.; Wilson, J.; Donders, G.; Mendling, W.; Jensen, J. S., 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS* 2018, 29, (13), 1258-1272.
- Sobel, J. D., Genital candidiasis. *Medicine* 2014, 42, (7), 364-368.
- Ghahrebolagh, S. A.; Fallah, B.; Izadi, A.; Ardestani, Z. S.; Malekifar, P.; A, M. B.; Mahmoudi, S., Distribution, antifungal susceptibility pattern and intra-*Candida albicans* species complex prevalence of *Candida africana*: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020, 15, (8), e0237046.
- Borman, A. M.; Johnson, E. M., Name Changes for Fungi of Medical Importance, 2018 to 2019. *J Clin Microbiol* 2021, 59, (2).

7. Yano, J.; Peters, B. M.; Noverr, M. C.; Fidel, P. L., Jr., Novel Mechanism behind the Immunopathogenesis of Vulvovaginal Candidiasis: "Neutrophil Anergy". *Infect Immun* 2018, 86, (3).
8. De Bernardis, F.; Graziani, S.; Tirelli, F.; Antonopoulou, S., Candida vaginitis: virulence, host response and vaccine prospects. *Med Mycol* 2018, 56, (suppl\_1), 26-31.
9. Swidsinski, A.; Guschin, A.; Tang, Q.; Dörrfel, Y.; Verstraelen, H.; Tertychnyy, A.; Khayrullina, G.; Luo, X.; Sobel, J. D.; Jiang, X., Vulvovaginal candidiasis: histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms. *Am J Obstet Gynecol* 2019, 220, (1), 91.e1-91.e8.
10. Oliveira, A. S.; Rolo, J.; Gaspar, C.; Palmeira de Oliveira, R.; Martinez de Oliveira, J.; Palmeira de Oliveira, A., Allergic vulvovaginitis: a systematic literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2022, 306, (3), 593-622.
11. Farr, A.; Effendy, I.; Frey Tirri, B.; Hof, H.; Mayer, P.; Petricevic, L.; Ruhnke, M.; Schaller, M.; Schaefer, A. P. A.; Sustr, V.; Willinger, B.; Mendling, W., Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses* 2021, 64, (6), 583-602.
12. Drell, T.; Lillsaar, T.; Tummeleht, L.; Simm, J.; Aaspõllu, A.; Väin, E.; Saarma, I.; Salumets, A.; Donders, G. G.; Metsis, M., Characterization of the vaginal micro- and mycobiome in asymptomatic reproductive-age Estonian women. *PLoS One* 2013, 8, (1), e54379.
13. Foxman, B.; Muraglia, R.; Dietz, J. P.; Sobel, J. D.; Wagner, J., Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. *J Low Genit Tract Dis* 2013, 17, (3), 340-5.
14. Dennerstein, G. J.; Ellis, D. H., Oestrogen, glycogen and vaginal candidiasis. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2001, 41, (3), 326-8.
15. Benedict, K.; Lyman, M.; Jackson, B. R., Possible misdiagnosis, inappropriate empiric treatment, and opportunities for increased diagnostic testing for patients with vulvovaginal candidiasis-United States, 2018. *PLoS One* 2022, 17, (4), e0267866.
16. Hurley, R., Candidal vaginitis. *Proc R Soc Med* 1977, 70 Suppl 4, (Suppl 4), 1-2.
17. Blostein, F.; Levin-Sparenberg, E.; Wagner, J.; Foxman, B., Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Ann Epidemiol* 2017, 27, (9), 575-582.e3.
18. Denning, D. W.; Kneale, M.; Sobel, J. D.; Rautemaa-Richardson, R., Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2018, 18, (11), e339-e347.
19. Aballá, S.; Guelfucci, F.; Wagner, J.; Khemiri, A.; Dietz, J. P.; Sobel, J.; Toumi, M., Subjective health status and health-related quality of life among women with Recurrent Vulvovaginal Candidosis (RVCC) in Europe and the USA. *Health Qual Life Outcomes* 2013, 11, 169.
20. Zhu, Y. X.; Li, T.; Fan, S. R.; Liu, X. P.; Liang, Y. H.; Liu, P., Health-related quality of life as measured with the Short-Form 36 (SF-36) questionnaire in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Health Qual Life Outcomes* 2016, 14, 65.
21. Shukla, A.; Sobel, J. D., Vulvovaginitis Caused by Candida Species Following Antibiotic Exposure. *Curr Infect Dis Rep* 2019, 21, (11), 44.
22. Nyirjesy, P.; Sobel, J. D.; Fung, A.; Mayer, C.; Capuano, G.; Ways, K.; Usiskin, K., Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *Curr Med Res Opin* 2014, 30, (6), 1109-19.
23. Sobel, J. D.; Faro, S.; Force, R. W.; Foxman, B.; Ledger, W. J.; Nyirjesy, P. R.; Reed, B. D.; Summers, P. R., Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 178, (2), 203-11.
24. Workowski, K. A.; Bachmann, L. H.; Chan, P. A.; Johnston, C. M.; Muzny, C. A.; Park, I.; Reno, H.; Zenilman, J. M.; Bolan, G. A., Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021, 70, (4), 1-187.
25. Sobel, J. D.; Kapernick, P. S.; Zervos, M.; Reed, B. D.; Hooton, T.; Soper, D.; Nyirjesy, P.; Heine, M. W.; Willems, J.; Panzer, H.; Wittes, H., Treatment of complicated Candida vaginitis: comparison of single and sequential doses of fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185, (2), 363-9.
26. Hong, E.; Dixit, S.; Fidel, P. L.; Bradford, J.; Fischer, G., Vulvovaginal candidiasis as a chronic disease: diagnostic criteria and definition. *J Low Genit Tract Dis* 2014, 18, (1), 31-8.
27. Sobel, J. D.; Sobel, R., Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant Candida species. *Expert Opin Pharmacother* 2018, 19, (9), 971-977.
28. Pappas, P. G.; Kauffman, C. A.; Andes, D. R.; Clancy, C. J.; Marr, K. A.; Ostrosky-Zeichner, L.; Reboli, A. C.; Schuster, M. G.; Vazquez, J. A.; Walsh, T. J.; Zaoutis, T. E.; Sobel, J. D., Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016, 62, (4), e1-50.
29. Powell, A. M.; Gracely, E.; Nyirjesy, P., Non-albicans Candida Vulvovaginitis: Treatment Experience at a Tertiary Care Vaginitis Center. *J Low Genit Tract Dis* 2016, 20, (1), 85-9.
30. Eckert, L. O.; Hawes, S. E.; Stevens, C. E.; Koutsky, L. A.; Eschenbach, D. A.; Holmes, K. K., Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. *Obstet Gynecol* 1998, 92, (5), 757-65.
31. Anderson, M. R.; Klink, K.; Cohrsen, A., Evaluation of vaginal complaints. *JAMA* 2004, 291, (11), 1368-79.
32. Ferris, D. G.; Nyirjesy, P.; Sobel, J. D.; Soper, D.; Pavletic, A.; Litaker, M. S., Over-the-counter antifungal drug misuse associated with patient-diagnosed vulvovaginal candidiasis. *Obstet Gynecol* 2002, 99, (3), 419-25.

33. Allen-Davis, J. T.; Beck, A.; Parker, R.; Ellis, J. L.; Polley, D., Assessment of vulvovaginal complaints: accuracy of telephone triage and in-office diagnosis. *Obstet Gynecol* 2002, 99, (1), 18-22.
34. Schwebke, J. R.; Gaydos, C. A.; Nyirjesy, P.; Paradis, S.; Kodsí, S.; Cooper, C. K., Diagnostic Performance of a Molecular Test versus Clinician Assessment of Vaginitis. *J Clin Microbiol* 2018, 56, (6).
35. Ledger, W. J.; Polanczky, M. M.; Yih, M. C.; Jeremias, J.; Tolbert, V.; Witkin, S. S., Difficulties in the Diagnosis of Candida Vaginitis. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 2000, 9, (2), 66-69.
36. Donders, G. G.; Marconi, C.; Bellen, G.; Donders, F.; Michiels, T., Effect of short training on vaginal fluid microscopy (wet mount) learning. *J Low Genit Tract Dis* 2015, 19, (2), 165-9.
37. Vieira-Baptista, P.; Silva, A. R.; Costa, M.; Aguiar, T.; Saldanha, C.; Sousa, C., Clinical validation of a new molecular test (Seegene Allplex™ Vaginitis) for the diagnosis of vaginitis: a cross-sectional study. *Bjog* 2021, 128, (8), 1344-1352.
38. Danby, C. S.; Boikov, D.; Rautema-Richardson, R.; Sobel, J. D., Effect of pH on in vitro susceptibility of *Candida glabrata* and *Candida albicans* to 11 antifungal agents and implications for clinical use. *Antimicrob Agents Chemother* 2012, 56, (3), 1403-6.
39. Sobel, J. D., Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007, 369, (9577), 1961-71.
40. Pitsouni, E.; Iavazzo, C.; Falagas, M. E., Itraconazole vs fluconazole for the treatment of uncomplicated acute vaginal and vulvovaginal candidiasis in nonpregnant women: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 198, (2), 153-60.
41. Mendling, W.; Krauss, C.; Fladung, B., A clinical multicenter study comparing efficacy and tolerability of topical combination therapy with clotrimazole (Canesten, two formats) with oral single dose fluconazole (Diflucan) in vulvovaginal mycoses. *Mycoses* 2004, 47, (3-4), 136-42.
42. Nurbhai, M.; Grimshaw, J.; Watson, M.; Bond, C.; Mollison, J.; Ludbrook, A., Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst Rev* 2007, (4), Cd002845.
43. Sobel, J. D.; Wiesenfeld, H. C.; Martens, M.; Danna, P.; Hooton, T. M.; Rompalo, A.; Sperling, M.; Livengood, C., 3rd; Horowitz, B.; Von Thron, J.; Edwards, L.; Panzer, H.; Chu, T. C., Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* 2004, 351, (9), 876-83.
44. Nguyen, Y.; Lee, A.; Fischer, G., Quality of life in patients with chronic vulvovaginal candidiasis: A before and after study on the impact of oral fluconazole therapy. *Australas J Dermatol* 2017, 58, (4), e176-e181.
45. Couss, T.; Sobel, J. D.; Smith, K.; Nyirjesy, P., Long-Term Outcomes of Women With Recurrent Vulvovaginal Candidiasis After a Course of Maintenance Antifungal Therapy. *J Low Genit Tract Dis* 2018, 22, (4), 382-386.
46. Berger, F. A.; Monadian, N.; de Groot, N. M. S.; Santbergen, B.; van der Sijs, H.; Becker, M. L.; Broers, A. E. C.; van Gelder, T.; van den Bemt, P., QTC prolongation during ciprofloxacin and fluconazole combination therapy: prevalence and associated risk factors. *Br J Clin Pharmacol* 2018, 84, (2), 369-378.
47. Cakiroglu, Y.; Caliskan, S.; Doger, E.; Ozcan, S.; Caliskan, E., Does removal of CU-IUD in patients with biofilm forming candida really maintain regression of clinical symptoms? *J Obstet Gynaecol* 2015, 35, (6), 600-3.
48. Špaček, J.; Kestránek, J.; Jílek, P.; Leško, D.; Plucnarová, S.; Buchta, V., Comparison of two long-term gestagen regimens in the management of recurrent vulvovaginal candidiasis: A pilot study. *Mycoses* 2017, 60, (4), 260-265.
49. Kennedy, M. A.; Sobel, J. D., Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non-albicans Candida Species: New Insights. *Curr Infect Dis Rep* 2010, 12, (6), 465-70.
50. Sobel, J. D.; Chaim, W.; Nagappan, V.; Leaman, D., Treatment of vaginitis caused by *Candida glabrata*: use of topical boric acid and flucytosine. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 189, (5), 1297-300.
51. Phillips, A. J., Treatment of non-albicans *Candida* vaginitis with amphotericin B vaginal suppositories. *Am J Obstet Gynecol* 2005, 192, (6), 2009-12; discussion 2012-3.
52. White, D. J.; Habib, A. R.; Vanthuyne, A.; Langford, S.; Symonds, M., Combined topical flucytosine and amphotericin B for refractory vaginal *Candida glabrata* infections. *Sex Transm Infect* 2001, 77, (3), 212-3.
53. Singh, S.; Sobel, J. D.; Bhargava, P.; Boikov, D.; Vazquez, J. A., Vaginitis due to *Candida krusei*: epidemiology, clinical aspects, and therapy. *Clin Infect Dis* 2002, 35, (9), 1066-70.
54. Sobel, J. D.; Suprapaneni, S., *Candida parapsilosis* Vaginal Infection—a New Site of Azole Drug Resistance. *Curr Infect Dis Rep* 2018, 20, (11), 43.
55. Felix, T. C.; de Brito Röder, D. V. D.; Dos Santos Pedrosa, R., Alternative and complementary therapies for vulvovaginal candidiasis. *Folia Microbiol (Praha)* 2019, 64, (2), 133-141.
56. Blaschke-Hellmessen, R., [Epidemiological studies of the occurrence of yeasts in children and their mothers]. *Mykosen* 1968, 11, (9), 611-6.
57. Schnell, J. D., Epidemiology and the prevention of peripartur mycoses. *Chemotherapy* 1982, 28 Suppl 1, 66-72.
58. Mendling, W.; Weissenbacher, E. R.; Gerber, S.; Prasauskas, V.; Grob, P., Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. *Arch Gynecol Obstet* 2016, 293, (3), 469-84.
59. Frey Tirri, B., Antimicrobial topical agents used in the vagina. *Curr Probl Dermatol* 2011, 40, 36-47.

60. Della Casa, V.; Noll, H.; Gonser, S.; Grob, P.; Graf, F.; Pohlig, G., Antimicrobial activity of dequalinium chloride against leading germs of vaginal infections. *Arzneimittelforschung* 2002, 52, (9), 699-705.
61. Howley, M. M.; Carter, T. C.; Browne, M. L.; Romitti, P. A.; Cunniff, C. M.; Druschel, C. M., Fluconazole use and birth defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Am J Obstet Gynecol* 2016, 214, (5), 657.e1-9.
62. Mølgaard-Nielsen, D.; Svanström, H.; Melbye, M.; Hviid, A.; Pasternak, B., Association Between Use of Oral Fluconazole During Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion and Stillbirth. *JAMA* 2016, 315, (1), 58-67.
63. Bérard, A.; Sheehy, O.; Zhao, J. P.; Gorgui, J.; Bernatsky, S.; de Moura, C. S.; Abrahamowicz, M., Associations between low- and high-dose oral fluconazole and pregnancy outcomes: 3 nested case-control studies. *Cmaj* 2019, 191, (7), E179-e187.
64. Farr, A.; Kiss, H.; Holzer, I.; Husslein, P.; Hagmann, M.; Petricevic, L., Effect of asymptomatic vaginal colonization with *Candida albicans* on pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015, 94, (9), 989-96.
65. Holzer, I.; Farr, A.; Kiss, H.; Hagmann, M.; Petricevic, L., The colonization with *Candida* species is more harmful in the second trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2017, 295, (4), 891-895.
66. Nyirjesy, P.; Leigh, R. D.; Mathew, L.; Lev-Sagie, A.; Culhane, J. F., Chronic vulvovaginitis in women older than 50 years: analysis of a prospective database. *J Low Genit Tract Dis* 2012, 16, (1), 24-9.
67. Fischer, G.; Bradford, J., Vulvovaginal candidiasis in postmenopausal women: the role of hormone replacement therapy. *J Low Genit Tract Dis* 2011, 15, (4), 263-7.
68. Schwabeke, J. R.; Sobel, R.; Gersten, J. K.; Sussman, S. A.; Lederman, S. N.; Jacobs, M. A.; Chappell, B. T.; Weinstein, D. L.; Moffett, A. H.; Azie, N. E.; Angulo, D. A.; Harriott, I. A.; Borroto-Esoda, K.; Ghannoum, M. A.; Nyirjesy, P.; Sobel, J. D., Ibrexafungerp Versus Placebo for Vulvovaginal Candidiasis Treatment: A Phase 3, Randomized, Controlled Superiority Trial (VANISH 303). *Clin Infect Dis* 2022, 74, (11), 1979-1985.
69. Brand, S. R.; Degenhardt, T. P.; Person, K.; Sobel, J. D.; Nyirjesy, P.; Schotzinger, R. J.; Tavakkol, A., A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of orally administered VT-1161 in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 2018, 218, (6), 624.e1-624.e9.
70. Edwards, J. E., Jr.; Schwartz, M. M.; Schmidt, C. S.; Sobel, J. D.; Nyirjesy, P.; Schodel, F.; Marchus, E.; Lizakowski, M.; DeMontigny, E. A.; Hoeg, J.; Holmberg, T.; Cooke, M. T.; Hoover, K.; Edwards, L.; Jacobs, M.; Sussman, S.; Augenbraun, M.; Drusano, M.; Yeaman, M. R.; Ibrahim, A. S.; Filler, S. G.; Hennessey, J. P., Jr., A Fungal Immunotherapeutic Vaccine (NDV-3A) for Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis-A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2018, 66, (12), 1928-1936.

# TRICOMONÍASE

(ordem alfabética)

Patricia Kissinger  
Christina Muzny  
Colleen K. Stockdale

# 5

## 5.1

### Introdução

Estima-se que a *Trichomonas vaginalis* seja a infecção sexualmente transmissível (IST), não viral e curável, mais frequente em todo o mundo.<sup>1</sup> Está associada a múltiplas complicações, nomeadamente: desfechos perinatais adversos,<sup>2</sup> aumento do risco de aquisição e transmissão do vírus da imunodeficiência humana (VIH) e outras ISTs,<sup>3-5</sup> doença inflamatória pélvica (DIP),<sup>6,7</sup> infertilidade<sup>8,9</sup> e cancro do colo do útero.<sup>10</sup> A suscetibilidade à infecção por *T. vaginalis* é significativamente superior em afro-americanos do que em indivíduos de outras raças.<sup>11</sup> Está recomendado o rastreio aquando do diagnóstico de VIH e uma vez por ano no seguimento dessas mulheres,<sup>12</sup> mas não existem programas estabelecidos de rastreio, vigilância e controlo desta infecção. Devido à resposta insuficiente de saúde pública, a *T. vaginalis* é frequentemente considerada uma IST negligenciada.<sup>13</sup> O presente capítulo analisa a etiologia, fisiopatologia, epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e recomendações de tratamento desta infecção comum.

## 5.2

### Etiologia e fisiopatologia

A tricomoníase é provocada pelo parasita patogénico *T. vaginalis*, que infeta principalmente o epitélio escamoso do trato genital e causa danos nas células epiteliais do hospedeiro. (Figura 5.1)

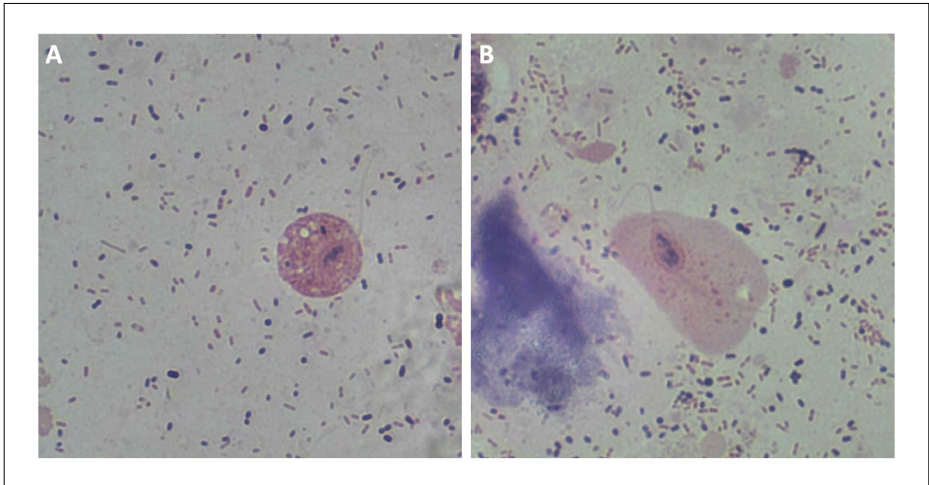


Figura 5.1 A e B– Trichomonas observadas com coloração de Gram (1000x, objetiva de imersão)

Geralmente, infeta o trato genital inferior feminino (vagina, uretra e endocolo), a uretra masculina e a próstata. É transmitida entre humanos, que é o seu único hospedeiro natural.<sup>14,15</sup> Embora haja relatos ocasionais de transmissão por fômites,<sup>16-19</sup> a transmissão ocorre principalmente através do contacto sexual.<sup>20</sup> Com base em estudos *in vitro*, o período de incubação é de 4 a 28 dias.<sup>21</sup> A *T. vaginalis* não sobrevive bem no exterior do corpo humano, mas foi identificada em locais quentes e húmidos (nomeadamente em toalhas húmidas) durante >3 horas.<sup>16</sup> O protozoário tem a sua própria microbiota, com duas espécies de *Mycoplasma* e um vírus RNA de dupla cadeia, o vírus *T. vaginalis* (TVV), o que pode contribuir para a sua patogénese.<sup>22,23</sup> Dos quatro TVV conhecidos, o TVV1 e o TVV2 foram associados à gravidade dos sintomas genitais,<sup>24</sup> o TVV2 e o TVV3 associam-se à expressão de uma proteína imunogénica de superfície, denominada P270, (relacionada com a citotoxicidade, citoaderência e evasão ao sistema imunitário do hospedeiro).<sup>25</sup> O papel do TVV4 está por esclarecer. Contudo, num estudo de 355 casos de *T. vaginalis* isoladas de mulheres que participaram num ensaio clínico nos EUA, 40% foram positivos para TVV, não se tendo identificado qualquer associação entre a positividade ao TVV e os sintomas genitais, nem com a recorrência da infeção ou com a resistência ao metronidazol, o que sugere que o TVV pode ser comensal da *T. vaginalis*.<sup>26</sup>

A infeção por *T. vaginalis* é mais frequente nas mulheres que nos homens, o que poderá estar relacionado com a anatomia do trato genital feminino.<sup>27-31</sup> Outras hipóteses incluem a resolução espontânea nos homens (que pode ocorrer em 36 a 69% dos casos)<sup>32,33</sup> e os testes diagnósticos serem menos eficazes em homens assintomáticos.<sup>11,29,34,35</sup>

É de destacar que a *T. vaginalis* pode persistir nas mulheres por longos períodos de tempo (meses ou anos),<sup>36</sup> ao passo que a persistência nos homens é habitualmente mais curta (menos de um mês em alguns casos).<sup>32</sup> A probabilidade acrescida de persistência nas mulheres tem sido associada à disponibilidade superior de ferro, um nutriente essencial para o parasita.<sup>15,31,37-40</sup> Além disso, o sangue menstrual cria um meio de cultura favorável, porque

combina uma elevada concentração de ferro durante a menstruação, com promoção do crescimento dos parasitas e a sua de adesão à vagina.<sup>27,28</sup>

## 5.3

### Prevalência e epidemiologia

Embora não se trate de uma IST de notificação obrigatória, as estimativas mundiais indicam que, no conjunto de ambos os sexos, surgem 156 milhões de novos casos por ano.<sup>1</sup> Além disso, a prevalência global de *T. vaginalis* nas mulheres (5,3%) é superior à prevalência combinada de clamídia (3,8%), gonorreia (0,9%) e sífilis (0,5%).<sup>1</sup> Num estudo de base populacional recente conduzido nos EUA, a prevalência de *T. vaginalis* avaliada através de um teste de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN) na urina foi de 1,8% nas mulheres e de 0,5% nos homens.<sup>11</sup> A população afro-americana apresentou uma prevalência quatro vezes superior à de outros grupos raciais.<sup>11</sup> Ao contrário de muitas ISTs, a prevalência de *T. vaginalis* pode ser superior em indivíduos mais velhos, com taxas que variam entre 0,2 e 21,4% em pessoas com >45 anos de idade.<sup>41</sup> Além disso, os estudos de base populacional revelaram que as taxas de *T. vaginalis* são mais elevadas em indivíduos com idade igual ou superior a 25 anos.<sup>42</sup> A prevalência de *T. vaginalis* uretral em homens que praticam sexo com homens (HSH) é extremamente baixa ou nula.<sup>43</sup> Embora, ocasionalmente, possa ocorrer infeção extragenital (oral, retal) por *T. vaginalis*, esta é muito menos frequente que a infeção genital e não se recomenda a testagem.<sup>44,45</sup>

## 5.4

### Fatores de risco

Na Tabela 5.1, apresentam-se os fatores de risco de infeção por *T. vaginalis*. Embora esteja presente em todas as raças,<sup>11</sup> a infeção é mais frequente em mulheres afro-americanas que

**TABELA 5.1** Fatores de risco de infeção por *T. vaginalis*.  
VB – vaginose bacteriana, VIH – vírus da imunodeficiência humana

Sexo feminino
Raça afro-americana
Múltiplos parceiros sexuais
Coitarca precoce
Idade mais avançada
Utilização inconsistente de preservativo
Uso de drogas ilícitas
Relações sexuais com parceiros que utilizam drogas ilícitas
Sexo transacional
Antecedentes de pena de prisão
Habilitações literárias inferiores ao ensino secundário
Viver abaixo do limiar da pobreza nacional
VB concomitante
VIH concomitante

têm comportamentos sexuais de alto risco, incluindo múltiplos parceiros sexuais,<sup>46,47</sup> utilização inconsistente de preservativo, uso de drogas ilícitas durante o sexo,<sup>46</sup> sexo com parceiros que usam drogas ilícitas<sup>29,46,48,49</sup> e sexo transacional.<sup>50-53</sup> Outros fatores de risco incluem a coitardia precoce,<sup>54</sup> idade mais avançada,<sup>29,48,55</sup> antecedentes de pena de prisão,<sup>56,57</sup> habilitações literárias inferiores ao ensino secundário<sup>11</sup> e viver abaixo do limiar da pobreza nacional.<sup>12,47</sup>

As mulheres com vaginose bacteriana (VB) têm maior risco de adquirir *T. vaginalis*.<sup>12,20,58</sup> Embora a disbiose vaginal tenha sido associada ao aumento da patogenicidade da *T. vaginalis*,<sup>59</sup> não é certo que a presença de VB interfira com o tratamento da *T. vaginalis*. Em dois ensaios aleatorizados e controlados (RCTs), verificou-se que a VB aumenta a taxa de falência do tratamento com metronidazol em mulheres infetadas pelo VIH,<sup>60</sup> mas não em mulheres VIH negativas.<sup>61</sup> Esta diferença pode dever-se ao compromisso da imunidade das mulheres infetadas pelo VIH,<sup>60</sup> assim como a alterações na farmacocinética e na farmacodinâmica do metronidazol<sup>62</sup> ou a uma potência estatística inadequada dos estudos realizados.<sup>61</sup> As mulheres com VIH têm também risco mais elevado de infeção por *T. vaginalis*.<sup>50,63</sup> Vários estudos demonstraram igualmente que as mulheres que têm sexo com mulheres e homens correm maior risco de infeção por *T. vaginalis* do que as mulheres que têm sexo com mulheres, assim como com as mulheres que só têm sexo com homens.<sup>29,64</sup>

## 5.5 Complicações

Na Tabela 5.2, indicam-se as principais complicações nas mulheres associadas à infeção por *T. vaginalis*, que a seguir se descrevem com maior detalhe.

### Desfechos perinatais adversos

Numa meta-análise de 19 estudos foram encontradas associações significativas entre a *T. vaginalis* e o parto pré-termo (*odds ratio* [OR]: 1,27; IC 95%: 1,08–1,50), rutura prematura de membranas (OR: 1,87; IC 95%: 1,53–2,29) e baixo peso à nascença (OR: 2,12; IC 95%: 1,15–3,91).<sup>2</sup> Continuam por esclarecer os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela associação entre a tricomoníase e os desfechos perinatais adversos. Foi levantada a hipótese de que o parto pré-termo e a rutura prematura de membranas em mulheres grávidas infetadas com *T. vaginalis* possam estar relacionados com as respostas inflamatórias maternas por imunidade inata ao parasita, nas quais estão envolvidos níveis elevados de interleucina-8 (IL-8) no colo e de defensina na vagina.<sup>8,65</sup> Estas citocinas são marcadores da ativação dos neutrófilos, que têm sido associada ao parto pré-termo e outros desfechos perinatais adversos. A título de exemplo, pensa-se que a IL-8 do colo desencadeia o amadurecimento e dilatação cervical.<sup>66,67</sup> Além disso, um estudo demonstrou uma associação entre a infeção por *T. vaginalis* e défices cognitivos em crianças nascidas de mães infetadas.<sup>68</sup>



**TABELA 5.2** Complicações da infecção por *T. vaginalis* nas mulheres.

DIP – doença inflamatória pélvica, IC – intervalo de confiança, IST – infecção sexualmente transmissível, OR – *odds ratio*, RCT – ensaio aleatorizado e controlado, RR – risco relativo, VIH – vírus da imunodeficiência humana

Desfecho	Autor (ano)	Desenho do estudo	Resultados do estudo
Desfechos perinatais adversos	Van Gerwen <i>et al.</i> , 2021 <sup>2</sup>	Meta-análise	Num conjunto de 19 estudos, foram encontradas associações significativas entre a <i>T. vaginalis</i> e o parto pré-termo (OR: 1,27; IC 95%: 1,08–1,50), rutura prematura de membranas (OR: 1,87; IC 95%: 1,53–2,29) e baixo peso à nascença (OR: 2,12; IC 95%: 1,15–3,91).
Aquisição de VIH	Masha <i>et al.</i> , 2018 <sup>69</sup>	Meta-análise	Num conjunto de 19 estudos, os indivíduos com <i>T. vaginalis</i> tinham 1,5 vezes mais probabilidade de adquirir VIH do que indivíduos não infetados (IC 95%: 1,3–1,7; $p < 0,001$ ).
	Barker <i>et al.</i> , 2022 <sup>70</sup>	Meta-análise	Em 32 estudos com estimativas da magnitude do efeito $k=97$ do risco de aquisição do VIH devido a ISTs não virais, o risco de aquisição do VIH foi estatisticamente significativo em mulheres infetadas com <i>T. vaginalis</i> (RR: 1,54; IC 95%: 1,31–1,82; $k=17$ ).
Doença inflamatória pélvica	Moodley <i>et al.</i> , 2002 <sup>6</sup>	Estudo transversal	A <i>T. vaginalis</i> foi associada à DIP em mulheres infetadas pelo VIH, mas não em mulheres não infetadas pelo VIH ( $p=0,002$ ).
	Wiringa <i>et al.</i> , 2020 <sup>7</sup>	Análise secundária de dados de RCTs	A probabilidade de apresentar endometrite na linha de base era duas vezes superior nas mulheres infetadas com <i>T. vaginalis</i> , em comparação com as não infetadas (OR ajustado: 1,9; IC 95%: 1,0–3,3).
Infertilidade	Zhang <i>et al.</i> , 2022 <sup>77</sup>	Meta-análise	Num conjunto de 8 estudos, a <i>T. vaginalis</i> foi associada a um risco 1,7 vezes maior de infertilidade nas mulheres (IC 95%: 1,25–2,31).
Cancro do colo do útero	Yang <i>et al.</i> , 2018 <sup>10</sup>	Meta-análise	Num conjunto de 17 estudos, a probabilidade de cancro do colo do útero em mulheres infetadas com <i>T. vaginalis</i> foi de 2,06 (IC 95%: 1,77–2,39).

## Risco de VIH

Uma meta-análise de 19 estudos revelou que os indivíduos com *T. vaginalis* tinham 1,5 vezes mais probabilidade de adquirir VIH do que indivíduos não infetados (IC 95%: 1,3–1,7;  $p < 0,001$ ).<sup>69</sup> Noutra meta-análise de 32 estudos com revisão de pares com, estimativas da magnitude do efeito  $k=97$  do risco de aquisição do VIH devido a ISTs não virais em indivíduos heterossexuais de alto risco, diagnosticados com clamídia, gonorreia, sífilis, *Mycoplasma genitalium* e/ou *T. vaginalis*, o risco de aquisição do VIH foi estatisticamente significativo em mulheres infetadas com *T. vaginalis* (RR: 1,54; IC 95%: 1,31–1,82;  $k=17$ ).<sup>70</sup> A hipótese dos indivíduos infetados com *T. vaginalis* terem maior suscetibilidade ao VIH é biologicamente plausível por vários motivos: (1) a *T. vaginalis* danifica as membranas celulares epiteliais, as quais atuam como barreira estrutural ao VIH, (2) a resposta imunitária do hospedeiro à

*T. vaginalis* produz um aumento do número de células alvo do VIH na mucosa do trato genital e (3) a *T. vaginalis* altera a microbiota vaginal normal, tornando-a mais permissiva ao desenvolvimento de VB, o que, por sua vez, aumenta o risco de aquisição do VIH.<sup>69</sup>

Há também evidência menos direta que sugere que os indivíduos infetados com VIH e *T. vaginalis* são mais propensos a transmitir o VIH. Um artigo de revisão revelou que apenas sete de 14 estudos demonstraram que a probabilidade de presença do VIH nos corrimentos genitais é superior em indivíduos coinfectados com *T. vaginalis* do que em indivíduos infetados com VIH sem coinfeção.<sup>71</sup> Noutros estudos, a presença de RNA do VIH-1 nos corrimentos vaginais diminuiu após o tratamento da *T. vaginalis* numa coorte de mulheres do Quênia<sup>72</sup> e de New Orleans, LA.<sup>73</sup> No entanto, na coorte do Quênia, a prevalência de DNA do VIH-1 na vagina permaneceu inalterada, apesar do tratamento da *T. vaginalis*.

## Risco de outras infeções sexualmente transmissíveis

A infeção concomitante com *T. vaginalis* foi associada a uma maior incidência de infeção pelo vírus do herpes simplex (HSV) <sup>2,74</sup> bem como a uma maior presença de HSV2 nos fluidos genitais.<sup>75</sup> Foi também associada à presença de outras ISTs, incluindo clamídia, gonorreia e vírus do papiloma humano (HPV).<sup>4,76</sup>

## Doença inflamatória pélvica

A *T. vaginalis* não é tradicionalmente considerada uma IST associada à DIP. Contudo, num estudo de 2002 em 119 mulheres sul-africanas, as mulheres infetadas com *T. vaginalis* apresentavam um risco significativamente mais elevado de desenvolver DIP do que as que não tinham infeção por *T. vaginalis* ( $p=0,03$ ).<sup>6</sup> Quando as mulheres foram estratificadas de acordo com a presença ou ausência de infeção pelo VIH, o risco de DIP em mulheres infetadas com VIH e *T. vaginalis* aumentou significativamente ( $p=0,002$ ), não foi identificada qualquer associação em mulheres sem VIH.<sup>6</sup> Mais recentemente, em 647 mulheres no estudo PEACH (PID Evaluation and Clinical Health), a *T. vaginalis* foi isolada da vagina em 12,8% das mulheres, a probabilidade de ter endometrite era duas vezes superior nas mulheres com *T. vaginalis*, em comparação com as mulheres não infetadas (OR ajustado: 1,9; IC 95%: 1,0–3,3). A frequência de infertilidade e DIP recorrente era também superior em mulheres com *T. vaginalis*.<sup>7</sup>

## Infertilidade

Uma meta-análise de oito estudos revelou que a *T. vaginalis* estava associada a um risco 1,7 vezes maior de infertilidade nas mulheres (IC 95%: 1,25–2,31).<sup>77</sup> De igual modo, uma meta-análise de cinco estudos revelou que a *T. vaginalis* estava associada a um risco 1,91 vezes maior de infertilidade nos homens (IC 95%: 1,02–3,58).<sup>77</sup> Pensa-se que possa ser devido a lesões inflamatórias dos órgãos reprodutores femininos e a alterações no ambiente vaginal, que podem resultar numa redução ou perda da função reprodutiva nas mulheres.<sup>77</sup> Nos homens, a própria *T. vaginalis*, ou a resposta inflamatória por esta induzida, pode prejudicar

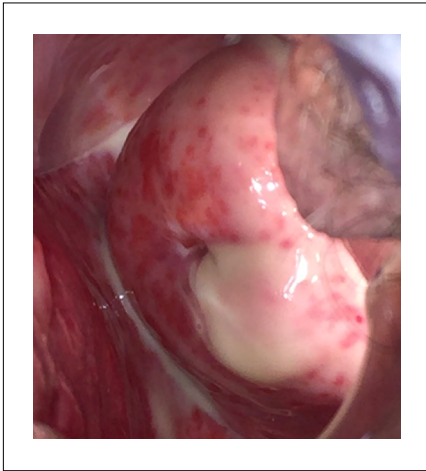


Figura 5.2 Colo do útero com aspeto de morango

os espermatozoides, originando uma redução da viabilidade ou morte celular, o que pode resultar numa diminuição ou perda da função reprodutiva.<sup>77</sup>

### Risco de cancro do colo do útero

Um estudo realizado na Tanzânia revelou que as mulheres infetadas com *T. vaginalis* tinham uma probabilidade 6,5 vezes superior de ter HPV de alto risco, sugerindo uma associação indireta entre *T. vaginalis* e neoplasia cervical.<sup>4</sup> Além disso, numa meta-análise de 17 estudos, concluiu-se que as mulheres infetadas com *T. vaginalis* tinham um risco mais elevado de neoplasia cervical (OR: 2,06; IC 95%: 1,77–2,39), tendo a coinfecção por HPV desempenhado um papel central.<sup>10</sup>

## 5.6

### Sinais e sintomas

Os sintomas clássicos da infeção por *T. vaginalis* incluem odor vaginal e um corrimento vaginal amarelo-esverdeado, espumoso e com odor desagradável.<sup>12,27,48,78,79</sup> Contudo, muitas mulheres infetadas não têm sintomas ou estes são escassos, apenas 11 a 17% apresentam os sintomas típicos.<sup>80</sup> Metade das mulheres assintomáticas infetadas com *T. vaginalis* podem tornar-se sintomáticas no espaço de seis meses.<sup>14</sup> As mulheres infetadas podem também desenvolver sintomas cíclicos que se agravam durante a menstruação.<sup>27</sup> As mulheres sintomáticas com *T. vaginalis* podem apresentar uma variedade de sintomas adicionais, incluindo prurido genital, disúria e dispareunia.

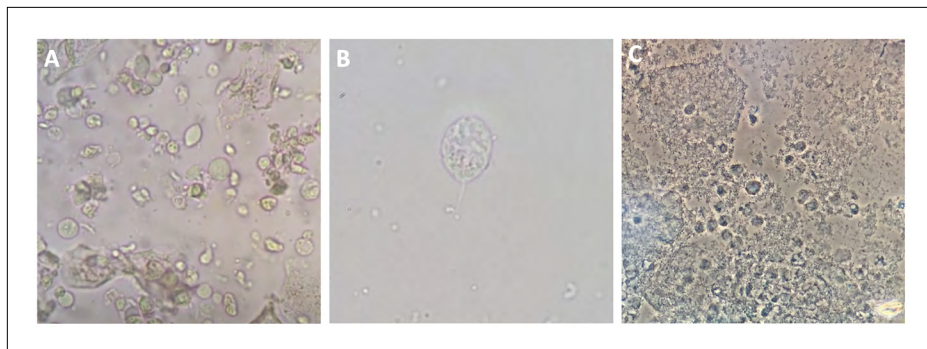
No exame, os sinais podem incluir enantema vaginal e corrimento vaginal espumoso, com odor desagradável, cuja cor varia de transparente a amarelo-esverdeado, associado a colpíte macular ou colo do útero com aspeto de morango (presente em <5% das mulheres;<sup>81,82</sup> mas pode atingir 50% na colposcopia<sup>82</sup>), o pH vaginal é elevado >4,5<sup>20</sup> (Figura 5.2)

A presença de um pH vaginal normal não permite excluir a hipótese de infeção.<sup>20</sup>

## 5.7

### Diagnóstico

Tradicionalmente, a *T. vaginalis* era diagnosticada em contexto *point-of-care* (POC) por exame microscópico a fresco de corrimento vaginal para identificação de tricomonas móveis (sensibilidade de 44–68%; especificidade de 100%).<sup>83</sup> (Figura 5.3)



**Figura 5.3** Exame microscópico a fresco.

A- Várias tricomonas e inflamação (<https://www.youtube.com/watch?v=pTL-Q4S1Og>) (200x)

B- Tricomonas com as suas estruturas típicas: flagelos no exterior e hidrogenossomas no interior (400x)

C- Várias tricomonas, inflamação e vaginose bacteriana (400x, contraste de fase)

Preferencialmente, este exame deve ser feito 10 a 20 minutos após a colheita, caso contrário, o protozoário perderá a sua mobilidade, aumentando a probabilidade de um falso negativo. O teste rápido OSOM® (Sekisui Diagnostics, Califórnia) é outro teste POC (com resultados em ≤10 minutos) em que são utilizados anticorpos para detetar antígenos de proteínas de *T. vaginalis* no corrimento vaginal (sensibilidade de 82–95% e especificidade de 97–100%, em comparação com o exame microscópico a fresco e com as culturas). É um teste qualitativo que deve ser usado essencialmente em mulheres sintomáticas ou que tenham estado em contacto com uma pessoa infetada com *T. vaginalis*.<sup>83</sup> Quando presentes, os antígenos de *T. vaginalis* ligam-se aos anticorpos e surge uma linha azul na tira de teste. Este teste não requer microscopia, mas é mais dispendioso do que o exame microscópico a fresco.

A cultura de *Trichomonas* (sistema InPouch® [BioMed Diagnostics, White City, OR]) era o *gold standard* do diagnóstico (sensibilidade de 44–96%; especificidade de 100%).<sup>83-85</sup> Para o diagnóstico em mulheres devem utilizar-se esfregaços vaginais e nos homens esfregaços uretrais, sedimento urinário e/ou sêmen. Para aumentar a eficácia, recomendam-se colheitas múltiplas, que devem ser inoculadas no meio de cultura em <1 hora após a colheita.<sup>83</sup> Este teste é classificado pelas normas *Clinical Laboratory Improvement Amendments* (CLIA) como tendo uma complexidade moderada, uma vez que requer incubação a 37°C e leitura durante vários dias.<sup>86</sup>

Ao longo da última década, o número de ensaios de diagnóstico molecular de *T. vaginalis*, altamente sensíveis e específicos, tem vindo a aumentar rapidamente. Estes ensaios podem ser subdivididos em testes moleculares de amplificação de ácidos nucleicos (como os ensaios AmpliVue™ e Solana®),<sup>87,88</sup> baseados em instrumentação (como o TAAAN Aptima® *T. vaginalis* da Hologic, o TAAAN ProbeTec™ Qx *T. vaginalis* da Becton Dickinson [BD], o TAAAN BD Max™ CT/GC/TV2, o TAAAN Cepheid GeneXpert® *T. vaginalis*, o ensaio Cobas® MG/TV da Roche e o ensaio Alinity m STI da Abbott [incluindo o TAAAN de *T. vaginalis*])<sup>89-93</sup> e ensaios sem instrumentação (como o TAAAN Visby GC/CT/TV).<sup>94</sup> Na Tabela 5.3, apresentam-se estes ensaios, com as suas respetivas sensibilidades e especificidades, tipos de amostras em mu-

Iheres, complexidade e tempo até à obtenção dos resultados. Vários destes testes moleculares podem fornecer resultados em uma hora ou menos (como o ensaio AmpliVue™ [resultados obtidos em 45-50 minutos]; o ensaio Solana® [resultados obtidos em <40 minutos]; o TAAN Cepheid GeneXpert® *T. vaginalis* [resultados obtidos em 40-63 minutos] e o TAAN Visby GC/CT/TV [resultados obtidos em 25 minutos]).

**TABELA 5.3** Testes de diagnóstico de *T. vaginalis* em mulheres.

CLIA – *Clinical Laboratory Improvement Amendments*, CT – *Chlamydia trachomatis*, GC – *Neisseria gonorrhoeae*, IST – infecção sexualmente transmissível, MG – *Mycoplasma genitalium*, POC – *point-of-care*, TAAN – teste de amplificação de ácidos nucleicos, TV – *Trichomonas vaginalis*.

\* Aprovado pela FDA a 4 de maio de 2022; <https://www.molecular.abbott/int/en/products/infectious-disease/alinity-m-sti-assay>

Teste	Amostra	Sensibilidade/ Especificidade para <i>T. vaginalis</i>	Complexidade/Tempo
Exame microscópico a fresco <sup>83</sup>	Corrimento vaginal	Sensibilidade: 44-68%; Especificidade: 100%	Não carece de certificação CLIA, teste POC (resultados obtidos em ≤10 minutos).
OSOM <sup>83</sup>	Corrimento vaginal (mais útil em mulheres sintomáticas)	Sensibilidade: 83-92%; Especificidade: 99-100%	Não carece de certificação CLIA, teste POC (resultados obtidos em ≤10 minutos).
BD Affirm™ VPIII <sup>83</sup>	Corrimento vaginal	Sensibilidade: 91-100%; Especificidade: 93-96%	Complexidade moderada. Resultados obtidos em <1 hora.
Exame cultural <sup>83,85</sup>	Corrimento vaginal	Sensibilidade: 44-81%; Especificidade: 100%	Complexidade moderada. Requer incubação a 37°C. A leitura deve ser feita em 5 dias num período de 7 dias. <sup>86</sup>
AmpliVue™ <sup>87</sup>	Corrimento vaginal de mulheres sintomáticas e assintomáticas	Sensibilidade 90,7%; Especificidade 98,9%	Resultados obtidos em 45 a 50 minutos.
Solana® <sup>88</sup>	Corrimento vaginal de mulheres sintomáticas e assintomáticas, e amostras de urina	Sensibilidade/especificidade de 98,6%-100%/98,5%-98,9% para amostrass vaginais e 92,9%-98%/97,9%-98,4% para amostras de urina	Resultados obtidos em <40 minutos.
TAAN Aptima® <i>T. vaginalis</i> (Hologic) <sup>89</sup>	Corrimento vaginal, endocervical, colocados em ThinPrep® e amostras de urina de mulheres sintomáticas e assintomáticas	Sensibilidade: 95,2%-100%; Especificidade: 98,9%-99,6%	Complexidade elevada. Requer a utilização do sistema Panther, Viper ou Tigris. Resultados obtidos em <8 horas.

TAAN BD ProbeTec™ Qx T. vaginalis <sup>90</sup>	Corrimento vaginal, endocervical e amostras de urina de mulheres sintomáticas e assintomáticas	Sensibilidade: 98%-100%; Especificidade: 98%-100%;	Complexidade elevada. Requer a utilização do sistema Viper. Resultados obtidos em <8 horas.
TAAN BD Max™ CT/GC/TV2 <sup>93</sup>	Corrimento vaginal, endocervical e amostras de urina de mulheres sintomáticas e assintomáticas	Sensibilidade: 86,6%-100%; Especificidade: 99,2%-99,8%	Complexidade elevada.
GeneXpert® (Cepheid) <sup>91</sup>	Corrimento vaginal colhidos por auto-colheita, corrimento endocervical colhido pelo médico e amostras de urina de mulheres sintomáticas e assintomáticas	Sensibilidade: 99,5%-100%; Especificidade: 99,4%-99,9%	Complexidade moderada. Resultados obtidos em 40 a 63 minutos.
TAAN Cobas® MG/TV (Roche) <sup>92</sup>	Corrimento vaginal e endocervical de mulheres sintomáticas e assintomáticas	Sensibilidade: 96,4%-100%; Especificidade: 96,5%-98,8%	Complexidade elevada. Para utilização em sistemas Cobas 6800/8800.
Ensaio Alinity m STI (Abbott)*	Corrimento vaginal e endocervical, colocados em ThinPrep® e amostra de urina de mulheres sintomáticas e assintomáticas	Sensibilidade e especificidade ainda não publicadas, consultar o site da Abbott Molecular*	Resultados obtidos em <115 minutos.
TAAN Visby GC/CT/TV <sup>94</sup>	Corrimentos vaginais colhidos por auto-colheita	Sensibilidade: 99,2% Especificidade 96,9%	Não carece de certificação CLIA, teste POC (resultados obtidos em 25 minutos).

## 5.8

### Tratamento e seguimento

O principal grupo terapêutico usado no tratamento de *T. vaginalis* é o grupo dos 5-nitroimidazóis (metronidazol, tinidazol e secnidazol). Durante décadas, o Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) e a Organização Mundial de Saúde recomendaram uma dose única de 2 g de metronidazol oral como tratamento preferencial da *T. vaginalis* e, como opções terapêuticas alternativas, metronidazol oral 400-500 mg, duas vezes por dia, durante sete dias ou uma dose única de 2 g de tinidazol oral. Há mais de uma década, o tratamento recomendado foi alterado para o regime de metronidazol oral durante sete dias em mulheres infetadas com VIH, devido aos resultados de um RCT multicêntrico que demonstraram superioridade do regime de metronidazol oral tomado durante sete dias em comparação com o regime de dose única.<sup>60</sup> Subsequentemente, obtiveram-se resultados semelhantes em mulheres sem infeção pelo VIH numa meta-análise<sup>95</sup> e num RCT multicêntrico.<sup>61</sup> Os efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos *in vivo* do metronidazol podem ter um papel na falência terapêutica da dose oral única de 2 g, obrigando a um regime terapêutico mais longo nas mulheres.<sup>62</sup> Uma das seguintes hipóteses poderá ser responsável por esta situação: (1) competição pelo metronidazol oral por bactérias associadas à VB na microbiota vaginal

de mulheres infetadas com *T. vaginalis* e (2) acumulação inadequada dos metabolitos ativos do metronidazol quando é administrada apenas uma dose única oral.<sup>62</sup> Assim, o regime de metronidazol oral durante sete dias passou a ser o regime terapêutico recomendado em todas as mulheres, sendo a dose única de 2 g de tinidazol oral a única alternativa.<sup>12,96</sup> A dose única de 2 g de metronidazol oral já não é recomendada nas mulheres. Dada a inexistência de um RCT comparável em homens, a dose única de 2 g de metronidazol oral continua a ser o tratamento recomendado nos homens, sendo a dose única de 2 g de tinidazol oral a opção alternativa, até que sejam realizados estudos adicionais.<sup>12</sup>

Se uma mulher ainda estiver infetada com *T. vaginalis* após doses múltiplas de metronidazol oral e tiver sido exposta novamente a um(a) parceiro(a) sexual não tratado(a), deve administrar-se novamente o mesmo regime terapêutico de sete dias. Na ausência de reexposição, deve ser tratada novamente com 2 g de metronidazol oral ou tinidazol diariamente durante sete dias.<sup>12</sup> Se um homem ainda estiver infetado com *T. vaginalis* após o tratamento com uma dose única de 2 g de metronidazol oral e tiver sido exposto novamente a um(a) parceiro(a) sexual não tratado(a), deve administrar-se novamente uma dose única de 2 g de metronidazol oral. Na ausência de re-exposição, deve ser tratado com um regime de metronidazol oral 500 mg, duas vezes por dia, durante sete dias.<sup>12</sup>

Mais recentemente, foi realizado um estudo randomizado contra placebo, com dupla ocultação, em 147 mulheres com tricomoníase, para avaliar a eficácia e a segurança de uma dose única de 2 g de secnidazol oral, um 5-nitroimidazol de segunda geração com uma semivida mais longa (17 a 19 horas).<sup>97</sup> Na consulta para avaliação, feita 6 a 12 dias após a randomização, a taxa de cura microbiológica foi de 92,2% (IC 95% CI: 82,7–97,4) no grupo do secnidazol e 1,5% (IC 95%: 0,0–8,0) no grupo de placebo ( $p < 0,001$ ).<sup>97</sup> Nas mulheres que receberam placebo inicialmente, foi administrado o tratamento com o fármaco na consulta para avaliação, para garantir que todas as participantes recebam o tratamento padrão. De uma forma geral, o secnidazol foi bem tolerado. Os acontecimentos adversos mais frequentes foram candidíase vulvovaginal e náuseas (2,7% cada), não foram observados acontecimentos adversos graves. Desde então, o secnidazol foi aprovado pela FDA para o tratamento de *T. vaginalis* em mulheres, homens e adolescentes de ambos os sexos, com idade  $\geq 12$  anos. Está também aprovado pela FDA para o tratamento de VB em mulheres<sup>12</sup> e é o único tratamento oral de dose única atualmente disponível simultaneamente para a VB e a tricomoníase.<sup>98</sup>

Recomenda-se um novo teste de *T. vaginalis*, de preferência com recurso a um TAAN, em todas as mulheres sexualmente ativas, no período de três semanas a três meses após o fim do tratamento, independentemente do(a) seu(sua) parceiro(a) ou parceiros(as) ter(em) ou não recebido tratamento.<sup>12</sup> O momento mais adequado para repetir o TAAN para deteção de *T. vaginalis* após a conclusão de doses múltiplas de metronidazol oral foi de três semanas ou mais, conforme um estudo recente.<sup>99</sup> A repetição do TAAN antes deste intervalo acarreta o risco de ser detetado ácido nucleico de *T. vaginalis* remanescente que ainda possa estar presente, mesmo na ausência de protozoários viáveis. Se não for possível repetir o teste após três meses, as mulheres devem ser novamente testadas quando voltarem a dirigir-se aos cuidados de saúde, <12 meses após o tratamento.<sup>12</sup>

## 5.9

### Situações especiais

#### Recém-nascidos

Foi documentada a ocorrência de transmissão perinatal de *T. vaginalis* em relatos de casos clínicos,<sup>100</sup> mas esta situação é rara. Nas recém-nascidas, a aquisição de *T. vaginalis* durante o parto pode causar corrimento vaginal durante a primeira semana de vida.<sup>101</sup> Também é possível a ocorrência de infecção respiratória em recém-nascidos.<sup>102</sup>

#### Mulheres grávidas e a amamentar

Várias meta-análises demonstraram que o metronidazol é seguro em mulheres grávidas em todas as fases da gravidez,<sup>103,104</sup> esta afirmação é sustentada pelas atuais diretrizes dos EUA.<sup>12</sup> Com base em dados pré-clínicos que sugerem que representa um risco moderado, o tinidazol deve ser evitado em mulheres grávidas.<sup>12</sup> Existem poucos dados disponíveis sobre a utilização de secnidazol em mulheres grávidas, contudo, em estudos em animais, não há evidência de efeitos adversos no desenvolvimento da gravidez e fetal.<sup>98</sup>

Em mulheres lactantes, às quais é administrado metronidazol, a interrupção da amamentação durante o tratamento e durante 12 a 24 horas após a última dose permite reduzir a exposição do bebê ao metronidazol. Nas mulheres tratadas com tinidazol, recomenda-se a interrupção da amamentação durante o tratamento e durante três dias após a última dose.<sup>105</sup>

#### Hipersensibilidade aos 5-nitroimidazóis

As reações mais frequentes associadas aos 5-nitroimidazóis (principalmente o metronidazol) são reações de hipersensibilidade imediata, mediadas por IgE tipo I, que ocorrem 1 a 2 horas após a exposição ao fármaco. Estas incluem urticária com possibilidade de manifestações que colocam a vida em risco, tais como angioedema, broncoespasmo e anafilaxia.<sup>106</sup> Foram também descritas reações de hipersensibilidade de tipo II e IV, embora com menor frequência.<sup>107-110</sup> A prevalência de hipersensibilidade ao metronidazol foi estimada em cerca de 0,15%, num estudo de 2 375 424 membros do plano de saúde Kaiser Permanente, (uma amostra representativa de 1% da população dos EUA).<sup>111</sup>

Embora seja uma situação invulgar, o tratamento de indivíduos infetados com *T. vaginalis* com história clínica de hipersensibilidade a 5-nitroimidazóis é um desafio.<sup>112</sup> Na presença de confirmação de uma reação prévia de hipersensibilidade mediada por IgE, com base na história clínica e/ou uma prova de exposição oral ao fármaco,<sup>112</sup> a primeira linha de tratamento consiste na dessensibilização aos 5-nitroimidazóis, feita por um alergologista.<sup>12</sup> Estão publicados protocolos de dessensibilização orais<sup>107,113</sup> e intravenosos<sup>114</sup>, envolvendo principalmente o metronidazol. É necessária uma monitorização rigorosa durante o processo de dessensibilização, devido à necessidade de administração frequente de fármacos e de um controlo rigoroso das reações, o que obriga que a dessensibilização seja realizada em regime de internamento.<sup>112</sup> Após a conclusão de um protocolo de dessensibilização, os in-



divíduos podem tomar metronidazol oral em segurança durante 4 a 5 semividas do fármaco (semivida de 7 a 8 horas), equivalente a cerca de dois dias.<sup>111</sup> Se o medicamento não for continuado em intervalos regulares, após a conclusão bem sucedida do protocolo de dessensibilização, este terá de ser recommçado de início, para evitar uma reação de hipersensibilidade de tipo I.<sup>111</sup>

Em pacientes em que não é possível proceder à dessensibilização com metronidazol, a utilização de outros 5-nitroimidazóis, como o tinidazol ou secnidazol, não é recomendada, devido ao risco de reatividade cruzada dentro do mesmo grupo terapêutico.<sup>109</sup> Neste caso, devem ser utilizadas opções de tratamento alternativas não pertencentes à classe dos 5-nitroimidazóis.<sup>12,112</sup> A utilização destes tratamentos alternativos é fundamentada apenas nos relatos de casos. Estes tratamentos são formulações exclusivamente vaginais (a maioria das quais tem de ser manipulada) e podem não permitir atingir todos os locais de infecção com *T. vaginalis* (nomeadamente as glândulas de Bartholin e de Skene).<sup>12,112</sup> Uma opção baseada em relatos de casos clínicos consiste na utilização prolongada de ácido bórico vaginal 600 mg, duas vezes por dia, durante 60 dias, isolado<sup>115, 116</sup> ou em associação com clotrimazol vaginal.<sup>117</sup> Outra opção, baseada em relatos clínicos e dados de séries de casos clínicos, consiste na utilização de creme vaginal de paromomicina a 6,25%, uma vez por dia, durante 8 a 14 dias.<sup>118-120</sup> O uso tópico deste medicamento pode produzir úlceras vulvares dolorosas autolimitadas com resolução após a descontinuação do tratamento. A utilização de gel lubrificante na vulva antes da aplicação do creme tem apresentado bons resultados em algumas mulheres, na prevenção do desenvolvimento destas úlceras.<sup>120</sup>

## **Infecção persistente por *T. vaginalis***

Em pacientes com infecção persistente não devida a re-exposição sexual, os médicos nos EUA podem solicitar um *kit* de cultura de tricomonas ao CDC para realização de um teste de resistência farmacológica (404718-4141); ([https://www.cdc.gov/laboratory/specimensubmission/detail.html?CDC\\_TestCod\\_e=CDC-10239](https://www.cdc.gov/laboratory/specimensubmission/detail.html?CDC_TestCod_e=CDC-10239)). O CDC tem experiência em testes de suscetibilidade para *T. vaginalis* resistente a 5-nitroimidazóis, bem como no tratamento de pacientes com infecção, podendo fornecer orientações sobre o tratamento desses casos. Com base nos resultados dos testes de resistência, pode recomendar-se um regime de tratamento alternativo. As taxas de resistência de *T. vaginalis* ao metronidazol e tinidazol variam entre 4,3 e 10%, mas estes dados não são recentes.<sup>121</sup> Desconhecem-se as taxas de resistência ao secnidazol em casos clínicos de *T. vaginalis*. A resistência *in vitro* pode nem sempre estar correlacionada com a ocorrência de falência terapêutica,<sup>122</sup> especialmente em mulheres grávidas,<sup>53</sup> mas a utilização de regimes terapêuticos alternativos após os testes de resistência farmacológica resulta na cura de infecções resistentes em >80% dos casos, sugerindo que há um benefício na realização desses testes.<sup>123</sup>

Os regimes terapêuticos alternativos para infecções que demonstrem resistência *in vitro* podem incluir 2 g de metronidazol ou tinidazol por via oral, diariamente, durante sete dias.<sup>12</sup> Se o regime de 7 dias de metronidazol ou tinidazol em alta dose não resultar, existem duas outras opções de tratamento de mulheres, que demonstraram ter bons resultados. A primeira consiste em tinidazol oral em alta dose (2 g) por dia com tinidazol vaginal 500 mg, duas vezes por dia, durante 14 dias.<sup>124</sup> Se este regime não produzir resultados, pode considerar-se

a utilização de tinidazol oral em alta dose (1 g três vezes por dia) com paromomicina vaginal (4 g de creme a 6,25% à noite) durante 14 dias.<sup>125</sup>

## Mulheres com infecção pelo VIH

Num RCT de mulheres infetadas com VIH e coinfetadas com *T. vaginalis*, verificou-se que o metronidazol oral tomado durante 7 dias era superior à dose única de 2 g de metronidazol oral.<sup>60</sup> Uma análise mais aprofundada revelou que esta superioridade só se verificou na presença de VB.<sup>126</sup> Verificou-se ainda que os inibidores da protease utilizados para o tratamento do VIH podem interferir com a eficácia da dose única de 2 g de metronidazol oral em mulheres infetadas com VIH.<sup>127,128</sup>

Como referido anteriormente, o rastreio e tratamento de *T. vaginalis* é recomendado aquando do diagnóstico em VIH em mulheres e deve ser repetido anualmente.<sup>12</sup> Estima-se que, se esta recomendação para o rastreio e tratamento de *T. vaginalis* em mulheres infetadas pelo VIH fosse cumprida, o custo das novas infeções pelo VIH prevenidas seria de cerca de 159 264 000 dólares americanos e poderia eventualmente prevenir novos casos de VIH secundários à transmissão da mulher para o homem.<sup>129</sup>

## Gestão de parceiros e parceiras sexuais

Os parceiros e parceiras sexuais de doentes com infecção por *T. vaginalis* devem receber tratamento. Normalmente, as doentes são aconselhadas pelos seus profissionais de saúde a aconselhar os seus parceiros a ser testados e tratados. Os profissionais de saúde devem considerar o tratamento presuntivo de parceiros sexuais de doentes com infecção por *T. vaginalis*. Um método de tratamento presuntivo de parceiros sexuais consiste no tratamento acelerado dos parceiros (EPT, *expedited partner therapy*). Trata-se da prática clínica de tratar os parceiros sexuais de pacientes a quem é diagnosticada uma IST, aos quais o médico passa receitas ou medicamentos para levarem diretamente aos seus parceiros, sem que estes sejam antes vistos por um profissional de saúde.

Um RCT demonstrou que o tratamento de parceiros com uma dose única de 2 g de tinidazol oral, resultou numa redução de >4 vezes na taxa de infeções repetidas nas mulheres nas quais a infecção por *T. vaginalis* foi inicialmente detetada.<sup>130</sup> Em dois outros estudos, nos quais se utilizou uma dose única de 2 gramas de metronidazol oral em parceiros do sexo masculino de mulheres infetadas com *T. vaginalis*, o tratamento “acelerado” não teve qualquer efeito<sup>131</sup> ou teve apenas um efeito marginal.<sup>132</sup> Embora exista a hipótese de que os dois estudos com metronidazol tenham tido uma potência estatística baixa ou que não tenham utilizado um braço de controlo adequado, é também possível que o tinidazol oral seja um tratamento mais eficaz nos homens.

## 5.10

### Perspetivas futuras

Dado que, na maioria dos estudos, foram investigados os resultados da infecção por *T. vaginalis* sintomática, são necessários mais estudos para avaliar a importância da infecção assin-

tomática. Esta questão reveste-se de particular importância devido à proliferação de testes de diagnóstico molecular de *T. vaginalis*, incluindo testes POC.<sup>94</sup> É também necessária investigação adicional sobre o papel da *T. vaginalis* na etiologia da DIP, especialmente em mulheres não infetadas pelo VIH. Relativamente ao tratamento, são necessários dados atuais sobre as taxas de resistência da *T. vaginalis* aos 5-nitroimidazóis, incluindo o secnidazol. O papel do secnidazol oral no tratamento da infeção persistente por *T. vaginalis* deve ser, também, melhor conhecido. Por fim, o conhecimento da infeção por *T. vaginalis* nos homens é muito mais escasso que nas mulheres, particularmente no que diz respeito à terapêutica mais adequada.

## Recomendações

Recomendação	Qualidade da evidência	Força da recomendação
Recomenda-se um rastreio anual em mulheres com VIH.	4	C
Não se recomenda a testagem de tricomoníase não genital.	5	D
A presença de um pH normal não permite excluir a hipótese de infeção por <i>T. vaginalis</i> .	2b	B
Deve fazer-se um exame microscópico a fresco em caso de suspeita de tricomoníase, mas um resultado negativo não permite excluir o diagnóstico.	1b	A
Os testes moleculares são, atualmente, o <i>gold standard</i> para o diagnóstico de tricomoníase.	1a	A
A terapêutica padrão recomendada para a tricomoníase nas mulheres consiste em metronidazol oral 400–500 mg, duas vezes por dia, durante 7 dias, independentemente da presença ou ausência de infeção por VIH.	1a	A
Em alternativa, pode considerar-se a administração de uma dose única de 2 g de tinidazol ou secnidazol oral.	2b	B
A dose única de 2 g de metronidazol oral já não é recomendada para o tratamento da tricomoníase nas mulheres.	1a	A
Se um homem ainda estiver infetado com <i>T. vaginalis</i> após o tratamento com uma dose única de 2 g de metronidazol oral e tiver sido exposto novamente a um(a) parceiro(a) sexual não tratado(a), deve administrar-se novamente uma dose única de 2 g de metronidazol oral.	5	D
Se um homem ainda estiver infetado com <i>T. vaginalis</i> e não tiver ocorrido re-exposição, deve ser tratado com um regime de metronidazol oral 500 mg, duas vezes por dia, durante 7 dias.	5	D
Recomenda-se um novo teste de <i>T. vaginalis</i> , de preferência com recurso a um teste de amplificação de ácidos nucleicos, em todas as mulheres sexualmente ativas, no período de 3 semanas a 3 meses após o fim do tratamento, independentemente do(a) seu(sua) parceiro(a) ou parceiros(as) ter(em) ou não recebido tratamento.	4	C
Se não for possível repetir o teste após 3 meses, as mulheres devem ser novamente testadas quando voltarem a dirigir-se aos cuidados de saúde até 12 meses após o tratamento.	5	D

O metronidazol é seguro em mulheres grávidas em todas as fases da gravidez.	1a	A
O tinidazol deve ser evitado em mulheres grávidas.	4	C
Existem poucos dados disponíveis sobre a utilização de secnidazol em mulheres grávidas, contudo, em estudos em animais, não há evidência de efeitos adversos no desenvolvimento da gravidez e fetal.	4	C
Em mulheres lactantes às quais é administrado metronidazol, recomenda-se a interrupção da amamentação durante o tratamento e durante 12 a 24 horas após a última dose.	4	C
Em mulheres lactantes às quais é administrado tinidazol, recomenda-se a interrupção da amamentação durante o tratamento e durante 3 dias após a última dose.	4	C
Em caso de hipersensibilidade aos 5-nitroimidazóis, a dessensibilização é a opção terapêutica de primeira linha.	4	C
Em pacientes em que não é possível proceder à dessensibilização com metronidazol, a utilização de outros 5-nitroimidazóis, como o tinidazol ou secnidazol, não é recomendada, devido ao risco de reatividade cruzada dentro da mesma classe terapêutica.	5	D
Em pacientes com infecção persistente não devida a re-exposição sexual, recomenda-se a realização de exame cultural e de um teste de resistência farmacológica.	5	D
Os parceiros e parceiras sexuais de doentes com infecção por <i>T. vaginalis</i> devem receber tratamento.	5	D
Deve-se considerar o tratamento presuntivo de parceiros sexuais de pacientes com infecção por <i>T. vaginalis</i> , sem necessidade de observação ou testagem dos mesmos.	5	D
Uma dose única de 2 g de tinidazol oral para tratamento acelerado de parceiros masculinos de mulheres infetadas poderá ter uma eficácia superior à dose única de metronidazol.	1b	A

## Bibliografia

- Rowley, J.; Vander Hoorn, S.; Korenromp, E.; Low, N.; Unemo, M.; Abu-Raddad, L. J.; Chico, R. M.; Smolak, A.; Newman, L.; Gottlieb, S.; Thwin, S. S.; Broutet, N.; Taylor, M. M., Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ* 2019, 97, (8), 548-562P.
- Van Gerwen, O. T.; Craig-Kuhn, M. C.; Jones, A. T.; Schroeder, J. A.; Deaver, J.; Buekens, P.; Kissinger, P. J.; Muzny, C. A., Trichomoniasis and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2021, 128, (12), 1907-1915.
- Sorvilho, F.; Smith, L.; Kerndt, P.; Ash, L., Trichomonas vaginalis, HIV, and African-Americans. *Emerg Infect Dis* 2001, 7, (6), 927-32.
- Lazenby, G. B.; Taylor, P. T.; Badman, B. S.; McHaki, E.; Korte, J. E.; Soper, D. E.; Young Pierce, J., An association between Trichomonas vaginalis and high-risk human papillomavirus in rural Tanzanian women undergoing cervical cancer screening. *Clin Ther* 2014, 36, (1), 38-45.
- Allsworth, J. E.; Ratner, J. A.; Peipert, J. F., Trichomoniasis and other sexually transmitted infections: results from the 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Sex Transm Dis* 2009, 36, (12), 738-44.
- Moodley, P.; Wilkinson, D.; Connolly, C.; Moodley, J.; Sturm, A. W., Trichomonas vaginalis is associated with pelvic inflammatory disease in women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002, 34, (4), 519-22.
- Wiringa, A. E.; Ness, R. B.; Darville, T.; Beigi, R. H.; Haggerty, C. L., Trichomonas vaginalis, endometritis and sequelae among women with clinically suspected pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect* 2020, 96, (6), 436-438.
- Mielczarek, E.; Blaszkowska, J., Trichomonas vaginalis: pathogenicity and potential role in human reproductive failure. *Infection* 2016, 44, (4), 447-58.

9. Van Gerwen, Q. T.; Camino, A. F.; Sharma, J.; Kissinger, P. J.; Muzny, C. A., Epidemiology, Natural History, Diagnosis, and Treatment of Trichomonas vaginalis in Men. *Clin Infect Dis* 2021, 73, (6), 1119-1124.
10. Yang, S.; Zhao, W.; Wang, H.; Wang, Y.; Li, J.; Wu, X., Trichomonas vaginalis infection-associated risk of cervical cancer: A meta-analysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2018, 228, 166-173.
11. Patel, E. U.; Gaydos, C. A.; Packman, Z. R.; Quinn, T. C.; Tobian, A. A. R., Prevalence and Correlates of Trichomonas vaginalis Infection Among Men and Women in the United States. *Clin Infect Dis* 2018, 67, (2), 211-217.
12. Workowski, K. A.; Bachmann, L. H.; Chan, P. A.; Johnston, C. M.; Muzny, C. A.; Park, I.; Reno, H.; Zenilman, J. M.; Bolan, G. A., Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021, 70, (4), 1-187.
13. Muzny, C. A., Why Does Trichomonas vaginalis Continue to be a "Neglected" Sexually Transmitted Infection? *Clin Infect Dis* 2018, 67, (2), 218-220.
14. Petrin, D.; Delgaty, K.; Bhatt, R.; Garber, G., Clinical and microbiological aspects of Trichomonas vaginalis. *Clin Microbiol Rev* 1998, 11, (2), 300-17.
15. Lizarraga, A.; Munoz, D.; Strobl-Mazzulla, P. H.; de Miguel, N., Toward incorporating epigenetics into regulation of gene expression in the parasite Trichomonas vaginalis. *Mol Microbiol* 2021, 115, (5), 959-967.
16. Burch, T. A.; Rees, C. W.; Reardon, L. V., Epidemiological studies on human trichomoniasis. *Am J Trop Med Hyg* 1959, 8, (3), 312-8.
17. Muzny, C. A.; Rivers, C. A.; Mena, L. A.; Schwebke, J. R., Genotypic characterization of Trichomonas vaginalis isolates among women who have sex with women in sexual partnerships. *Sex Transm Dis* 2012, 39, (7), 556-8.
18. Crucitti, T.; Jespers, V.; Mulenga, C.; Khondowe, S.; Vandepitte, J.; Buve, A., Non-sexual transmission of Trichomonas vaginalis in adolescent girls attending school in Ndola, Zambia. *PLoS One* 2011, 6, (1), e16310.
19. Charles, S. X., Epidemiology of trichomonas vaginalis (TV) in rural adolescent and juvenile children. *J Trop Pediatr* 1991, 37, (2), 90.
20. Kissinger, P. J.; Gaydos, C. A.; Sena, A. C.; Scott McClelland, R.; Soper, D.; Secor, W. E.; Legendre, D.; Workowski, K. A.; Muzny, C. A., Diagnosis and Management of Trichomonas vaginalis: Summary of Evidence Reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis* 2022, 74, (Supplement\_2), S152-S161.
21. Schwebke, J. R.; Burgess, D., Trichomoniasis. *Clin Microbiol Rev* 2004, 17, (4), 794-803, table of contents.
22. Fichorova, R.; Fraga, J.; Rappelli, P.; Fiori, P. L., Trichomonas vaginalis infection in symbiosis with Trichomonasvirus and Mycoplasma. *Res Microbiol* 2017, 168, (9-10), 882-891.
23. Mercer, F.; Johnson, P. J., Trichomonas vaginalis: Pathogenesis, Symbiont Interactions, and Host Cell Immune Responses. *Trends Parasitol* 2018, 34, (8), 683-693.
24. Fraga, J.; Rojas, L.; Sariego, I.; Fernandez-Calienes, A.; Nunez, F. A., Species typing of Cuban Trichomonas vaginalis virus by RT-PCR, and association of TVV-2 with high parasite adhesion levels and high pathogenicity in patients. *Arch Virol* 2012, 157, (9), 1789-95.
25. Bessarab, I. N.; Nakajima, R.; Liu, H. W.; Tai, J. H., Identification and characterization of a type III Trichomonas vaginalis virus in the protozoan pathogen Trichomonas vaginalis. *Arch Virol* 2011, 156, (2), 285-94.
26. Graves, K. J.; Ghosh, A. P.; Schmidt, N.; Augostini, P.; Secor, W. E.; Schwebke, J. R.; Martin, D. H.; Kissinger, P. J.; Muzny, C. A., Trichomonas vaginalis Virus Among Women With Trichomoniasis and Associations With Demographics, Clinical Outcomes, and Metronidazole Resistance. *Clin Infect Dis* 2019, 69, (12), 2170-2176.
27. Bouchemal, K.; Bories, C.; Loiseau, P. M., Strategies for Prevention and Treatment of Trichomonas vaginalis Infections. *Clin Microbiol Rev* 2017, 30, (3), 811-825.
28. Harp, D. F.; Chowdhury, I., Trichomoniasis: evaluation to execution. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2011, 157, (1), 3-9.
29. Bassey, G. B.; Clarke, A. I. L.; Elhelu, O. K.; Lee, C. M., Trichomoniasis, a new look at a common but neglected STI in African descendance population in the United States and the Black Diaspora. A review of its incidence, research prioritization, and the resulting health disparities. *J Natl Med Assoc* 2022, 114, (1), 78-89.
30. Ryan, C. M.; de Miguel, N.; Johnson, P. J., Trichomonas vaginalis: current understanding of host-parasite interactions. *Essays Biochem* 2011, 51, 161-75.
31. Secor, W. E.; Meites, E.; Starr, M. C.; Workowski, K. A., Neglected parasitic infections in the United States: trichomoniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2014, 90, (5), 800-804.
32. Krieger, J. N.; Verdon, M.; Siegel, N.; Holmes, K. K., Natural history of urogenital trichomoniasis in men. *J Urol* 1993, 149, (6), 1455-8.
33. Schwebke, J. R.; Rompalo, A.; Taylor, S.; Sena, A. C.; Martin, D. H.; Lopez, L. M.; Lensing, S.; Lee, J. Y., Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: emphasizing emerging pathogens--a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2011, 52, (2), 163-70.
34. Van der Pol, B., Trichomonas vaginalis infection: the most prevalent nonviral sexually transmitted infection receives the least public health attention. *Clin Infect Dis* 2007, 44, (1), 23-5.

35. Poole, D. N.; McClelland, R. S., Global epidemiology of *Trichomonas vaginalis*. *Sex Transm Infect* 2013, 89, (6), 418-22.
36. Van Der Pol, B.; Williams, J. A.; Orr, D. P.; Batteiger, B. E.; Fortenberry, J. D., Prevalence, incidence, natural history, and response to treatment of *Trichomonas vaginalis* infection among adolescent women. *J Infect Dis* 2005, 192, (12), 2039-44.
37. Figueroa-Angulo, E. E.; Rendon-Gandarilla, F. J.; Puente-Rivera, J.; Calla-Choque, J. S.; Cardenas-Guerra, R. E.; Ortega-Lopez, J.; Quintas-Granados, L. I.; Alvarez-Sanchez, M. E.; Arroyo, R., The effects of environmental factors on the virulence of *Trichomonas vaginalis*. *Microbes Infect* 2012, 14, (15), 1411-27.
38. Beltran, N. C.; Horvathova, L.; Jedelsky, P. L.; Sedinova, M.; Rada, P.; Marcincikova, M.; Hrdy, I.; Tachezy, J., Iron-induced changes in the proteome of *Trichomonas vaginalis* hydrogenosomes. *PLoS One* 2013, 8, (5), e65148.
39. Lehker, M. W.; Alderete, J. F., Iron regulates growth of *Trichomonas vaginalis* and the expression of immunogenic trichomonad proteins. *Mol Microbiol* 1992, 6, (1), 123-32.
40. Lehker, M. W.; Arroyo, R.; Alderete, J. F., The regulation by iron of the synthesis of adhesins and cytoadherence levels in the protozoan *Trichomonas vaginalis*. *J Exp Med* 1991, 174, (2), 311-8.
41. Lindrose, A. R.; Htet, K. Z.; O'Connell, S.; Marsh, J.; Kissinger, P. J., Burden of trichomoniasis among older adults in the United States: a systematic review. *Sex Health* 2022, 19, (3), 151-156.
42. Lewis, F. M. T.; Spicknall, I. H.; Flagg, E. W.; Papp, J. R.; Kreisel, K. M., Incidence and Prevalence of *Trichomonas vaginalis* Infection Among Persons Aged 15 to 59 Years: United States, 2018. *Sex Transm Dis* 2021, 48, (4), 232-237.
43. Kelley, C. F.; Rosenberg, E. S.; O'Hara, B. M.; Sanchez, T.; del Rio, C.; Sullivan, P. S., Prevalence of urethral *Trichomonas vaginalis* in black and white men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2012, 39, (9), 739.
44. Carter-Wicker, K.; Utuama, O.; Omole, F., Can trichomoniasis cause pharyngitis? A case report. *SAGE Open Med Case Rep* 2016, 4, 2050313X16682132.
45. Francis, S. C.; Kent, C. K.; Klausner, J. D.; Rauch, L.; Kohn, R.; Hardick, A.; Gaydos, C. A., Prevalence of rectal *Trichomonas vaginalis* and *Mycoplasma genitalium* in male patients at the San Francisco STD clinic, 2005-2006. *Sex Transm Dis* 2008, 35, (9), 797-800.
46. Miller, M.; Liao, Y.; Gomez, A. M.; Gaydos, C. A.; D'Mellow, D., Factors associated with the prevalence and incidence of *Trichomonas vaginalis* infection among African American women in New York city who use drugs. *J Infect Dis* 2008, 197, (4), 503-9.
47. Rogers, S. M.; Turner, C. F.; Hobbs, M.; Miller, W. C.; Tan, S.; Roman, A. M.; Eggleston, E.; Villaruel, M. A.; Ganapathi, L.; Chromy, J. R.; Erbeling, E., Epidemiology of undiagnosed trichomoniasis in a probability sample of urban young adults. *PLoS One* 2014, 9, (3), e90548.
48. Sutton, M.; Sternberg, M.; Koumans, E. H.; McQuillan, G.; Berman, S.; Markowitz, L., The prevalence of *Trichomonas vaginalis* infection among reproductive-age women in the United States, 2001-2004. *Clin Infect Dis* 2007, 45, (10), 1319-26.
49. Shafir, S. C.; Sorvillo, F. J.; Smith, L., Current issues and considerations regarding trichomoniasis and human immunodeficiency virus in African-Americans. *Clin Microbiol Rev* 2009, 22, (1), 37-45, Table of Contents.
50. Cu-Uvin, S.; Ko, H.; Jamieson, D. J.; Hogan, J. W.; Schuman, P.; Anderson, J.; Klein, R. S.; Group, H. I. V. E. R. S., Prevalence, incidence, and persistence or recurrence of trichomoniasis among human immunodeficiency virus (HIV)-positive women and among HIV-negative women at high risk for HIV infection. *Clin Infect Dis* 2002, 34, (10), 1406-11.
51. Kissinger, P., *Trichomonas vaginalis*: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues. *BMC Infect Dis* 2015, 15, 307.
52. Najafi, A.; Chaechi Nosrati, M. R.; Ghasemi, E.; Navi, Z.; Yousefi, A.; Majidiani, H.; Ghaneialvar, H.; Sayehmiri, K.; Galvan-Ramirez, M. L.; Fakhar, M., Is there association between *Trichomonas vaginalis* infection and prostate cancer risk?: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog* 2019, 137, 103752.
53. Lazenby, G. B.; Thompson, L.; Powell, A. M.; Soper, D. E., Unexpected High Rates of Persistent *Trichomonas vaginalis* Infection in a Retrospective Cohort of Treated Pregnant Women. *Sex Transm Dis* 2019, 46, (1), 2-8.
54. Ijasan, O.; Okunade, K. S.; Oluwole, A. A., The prevalence and risk factors for *Trichomonas vaginalis* infection amongst human immunodeficiency virus-infected pregnant women attending the antenatal clinics of a university teaching hospital in Lagos, South-Western, Nigeria. *Niger Postgrad Med J* 2018, 25, (1), 21-26.
55. Muzny, C. A.; Blackburn, R. J.; Sinsky, R. J.; Austin, E. L.; Schwebke, J. R., Added benefit of nucleic acid amplification testing for the diagnosis of *Trichomonas vaginalis* among men and women attending a sexually transmitted diseases clinic. *Clin Infect Dis* 2014, 59, (6), 834-41.
56. Sutcliffe, S.; Newman, S. B.; Hardick, A.; Gaydos, C. A., Prevalence and correlates of *Trichomonas vaginalis* infection among female US federal prison inmates. *Sex Transm Dis* 2010, 37, (9), 585-90.
57. Freeman, A. H.; Katz, K. A.; Pandori, M. W.; Rauch, L. M.; Kohn, R. P.; Liska, S.; Bernstein, K. T.; Klausner, J. D., Prevalence and correlates of *Trichomonas vaginalis* among incarcerated persons assessed using a highly sensitive molecular assay. *Sex Transm Dis* 2010, 37, (3), 165-8.
58. Balkus, J. E.; Richardson, B. A.; Rabe, L. K.; Taha, T. E.; Mgodi, N.; Kasaro, M. P.; Ramjee, G.; Hoffman, I. F.; Abdool Karim, S. S., Bacterial Vaginosis and the Risk of *Trichomonas vaginalis* Acquisition Among HIV-1-Negative Women. *Sex Transm Dis* 2014, 41, (2), 123-8.

59. Hinderfeld, A. S.; Simoes-Barbosa, A., Vaginal dysbiotic bacteria act as pathobionts of the protozoal pathogen *Trichomonas vaginalis*. *Microb Pathog* 2020, 138, 103820.
60. Kissinger, P.; Mena, L.; Levison, J.; Clark, R. A.; Gatski, M.; Henderson, H.; Schmidt, N.; Rosenthal, S. L.; Myers, L.; Martin, D. H., A randomized treatment trial: single versus 7-day dose of metronidazole for the treatment of *Trichomonas vaginalis* among HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010, 55, (5), 565-71.
61. Kissinger, P.; Muzny, C. A.; Mena, L. A.; Lillis, R. A.; Schwebke, J. R.; Beauchamps, L.; Taylor, S. N.; Schmidt, N.; Myers, L.; Augostini, P.; Secor, W. E.; Bradic, M.; Carlton, J. M.; Martin, D. H., Single-dose versus 7-day-dose metronidazole for the treatment of trichomoniasis in women: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018, 18, (11), 1251-1259.
62. Legendre, D.; Muzny, C. A.; Kissinger, P., Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects of Metronidazole May Account for the Superior Efficacy of Multidose Therapy Among Women With Trichomoniasis. *Sex Transm Dis* 2019, 46, (11), 751-752.
63. Balkus, J. E.; Richardson, B. A.; Mochache, V.; Chohan, V.; Chan, J. D.; Masese, L.; Shafi, J.; Marrazzo, J.; Farquhar, C.; McClelland, R. S., A prospective cohort study comparing the effect of single-dose 2 g metronidazole on *Trichomonas vaginalis* infection in HIV-seropositive versus HIV-seronegative women. *Sex Transm Dis* 2013, 40, (6), 499-505.
64. Muzny, C. A.; Sunesara, I. R.; Martin, D. H.; Mena, L. A., Sexually transmitted infections and risk behaviors among African American women who have sex with women: does sex with men make a difference? *Sex Transm Dis* 2011, 38, (12), 1118-25.
65. Simhan, H. N.; Anderson, B. L.; Krohn, M. A.; Heine, R. P.; Martinez de Tejada, B.; Landers, D. V.; Hillier, S. L., Host immune consequences of asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2007, 196, (1), 59 e1-5.
66. Fichorova, R. N., Impact of *T. vaginalis* infection on innate immune responses and reproductive outcome. *J Reprod Immunol* 2009, 83, (1-2), 185-9.
67. Tanaka, Y.; Narahara, H.; Takai, N.; Yoshimatsu, J.; Anai, T.; Miyakawa, I., Interleukin-1beta and interleukin-8 in cervico-vaginal fluid during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 179, (3 Pt 1), 644-9.
68. Mann, J. R.; McDermott, S.; Barnes, T. L.; Hardin, J.; Bao, H.; Zhou, L., Trichomoniasis in pregnancy and mental retardation in children. *Ann Epidemiol* 2009, 19, (12), 891-9.
69. Masha, S. C.; Cools, P.; Sanders, E. J.; Vaneechoutte, M.; Crucitti, T., *Trichomonas vaginalis* and HIV infection acquisition: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2019, 95, (1), 36-42.
70. Barker, E. K.; Malekinejad, M.; Merai, R.; Lyles, C. M.; Sipe, T. A.; DeLuca, J. B.; Ridpath, A. D.; Gift, T. L.; Taylor, A.; Kahn, J. G., Risk of Human Immunodeficiency Virus Acquisition Among High-Risk Heterosexuals With Nonviral Sexually Transmitted Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis* 2022, 49, (6), 383-397.
71. Kissinger, P.; Adamski, A., Trichomoniasis and HIV interactions: a review. *Sex Transm Infect* 2013, 89, (6), 426-33.
72. Wang, C. C.; McClelland, R. S.; Reilly, M.; Overbaugh, J.; Emery, S. R.; Mandaliya, K.; Chohan, B.; Ndinya-Achola, J.; Bwayo, J.; Kreiss, J. K., The effect of treatment of vaginal infections on shedding of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2001, 183, (7), 1017-22.
73. Kissinger, P.; Amedee, A.; Clark, R. A.; Dumestre, J.; Theall, K. P.; Myers, L.; Hagensee, M. E.; Farley, T. A.; Martin, D. H., *Trichomonas vaginalis* treatment reduces vaginal HIV-1 shedding. *Sex Transm Dis* 2009, 36, (1), 11-6.
74. Gottlieb, S. L.; Douglas, J. M., Jr.; Foster, M.; Schmid, D. S.; Newman, D. R.; Baron, A. E.; Bolan, G.; Iatesta, M.; Malotte, C. K.; Zenilman, J.; Fishbein, M.; Peterman, T. A.; Kamb, M. L.; Project, R. S. G., Incidence of herpes simplex virus type 2 infection in 5 sexually transmitted disease (STD) clinics and the effect of HIV/STD risk-reduction counseling. *J Infect Dis* 2004, 190, (6), 1059-67.
75. Boselli, F.; Chiossi, G.; Bortolamasi, M.; Gallinelli, A., Prevalence and determinants of genital shedding of herpes simplex virus among women attending Italian colposcopy clinics. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2005, 118, (1), 86-90.
76. Ginocchio, C. C.; Chapin, K.; Smith, J. S.; Aslanzadeh, J.; Snook, J.; Hill, C. S.; Gaydos, C. A., Prevalence of *Trichomonas vaginalis* and coinfection with *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in the United States as determined by the Aptima *Trichomonas vaginalis* nucleic acid amplification assay. *J Clin Microbiol* 2012, 50, (8), 2601-8.
77. Zhang, Z.; Li, Y.; Lu, H.; Li, D.; Zhang, R.; Xie, X.; Guo, L.; Hao, L.; Tian, X.; Yang, Z.; Wang, S.; Mei, X., A systematic review of the correlation between *Trichomonas vaginalis* infection and infertility. *Acta Trop* 2022, 236, 106693.
78. Sena, A. C.; Miller, W. C.; Hobbs, M. M.; Schwebke, J. R.; Leone, P. A.; Swygard, H.; Atashili, J.; Cohen, M. S., *Trichomonas vaginalis* infection in male sexual partners: implications for diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2007, 44, (1), 13-22.
79. Swygard, H.; Sena, A. C.; Hobbs, M. M.; Cohen, M. S., Trichomoniasis: clinical manifestations, diagnosis and management. *Sex Transm Infect* 2004, 80, (2), 91-5.
80. Landers, D. V.; Wiesenfeld, H. C.; Heine, R. P.; Krohn, M. A.; Hillier, S. L., Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 190, (4), 1004-10.

81. Edwards, T.; Burke, P.; Smalley, H.; Hobbs, G., Trichomonas vaginalis: Clinical relevance, pathogenicity and diagnosis. *Crit Rev Microbiol* 2016, 42, (3), 406-17.
82. Wolner-Hanssen, P.; Krieger, J. N.; Stevens, C. E.; Kiviat, N. B.; Koutsky, L.; Critchlow, C.; DeRouen, T.; Hillier, S.; Holmes, K. K., Clinical manifestations of vaginal trichomoniasis. *JAMA* 1989, 261, (4), 571-6.
83. Hobbs, M. M.; Sena, A. C., Modern diagnosis of Trichomonas vaginalis infection. *Sex Transm Infect* 2013, 89, (6), 434-8.
84. Vieira-Baptista, P.; Bornstein, J., Candidiasis, Bacterial Vaginosis, Trichomoniasis and Other Vaginal Conditions Affecting the Vulva. In *Vulvar Disease: Breaking the Myths*, Bornstein, J., Ed. Springer International Publishing: Cham, 2019; pp 167-205.
85. Ohlemeyer, C. L.; Hornberger, L. L.; Lynch, D. A.; Swierkosz, E. M., Diagnosis of Trichomonas vaginalis in adolescent females: InPouch TV culture versus wet-mount microscopy. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine* 1998, 22, (3), 205-8.
86. Rivers, C. A.; Muzny, C. A.; Schwebke, J. R., Diagnostic rates differ on the basis of the number of read days with the use of the InPouch culture system for Trichomonas vaginalis screening. *J Clin Microbiol* 2013, 51, (11), 3875-6.
87. Gaydos, C. A.; Hobbs, M.; Marrazzo, J.; Schwebke, J.; Coleman, J. S.; Masek, B.; Dize, L.; Jang, D.; Li, J.; Chernesky, M., Rapid Diagnosis of Trichomonas vaginalis by Testing Vaginal Swabs in an Isothermal Helicase-Dependent AmpliVue Assay. *Sex Transm Dis* 2016, 43, (6), 369-73.
88. Gaydos, C. A.; Schwebke, J.; Dombrowski, J.; Marrazzo, J.; Coleman, J.; Silver, B.; Barnes, M.; Crane, L.; Fine, P., Clinical performance of the Solana(R) Point-of-Care Trichomonas Assay from clinician-collected vaginal swabs and urine specimens from symptomatic and asymptomatic women. *Expert Rev Mol Diagn* 2017, 17, (3), 303-306.
89. Schwebke, J. R.; Hobbs, M. M.; Taylor, S. N.; Sena, A. C.; Catania, M. G.; Weinbaum, B. S.; Johnson, A. D.; Getman, D. K.; Gaydos, C. A., Molecular testing for Trichomonas vaginalis in women: results from a prospective U.S. clinical trial. *J Clin Microbiol* 2011, 49, (12), 4106-11.
90. Van Der Pol, B.; Williams, J. A.; Taylor, S. N.; Cammarata, C. L.; Rivers, C. A.; Body, B. A.; Nye, M.; Fuller, D.; Schwebke, J. R.; Barnes, M.; Gaydos, C. A., Detection of Trichomonas vaginalis DNA by use of self-obtained vaginal swabs with the BD ProbeTec Qx assay on the BD Viper system. *J Clin Microbiol* 2014, 52, (3), 885-9.
91. Schwebke, J. R.; Gaydos, C. A.; Davis, T.; Marrazzo, J.; Furgerson, D.; Taylor, S. N.; Smith, B.; Bachmann, L. H.; Ackerman, R.; Spurrell, T.; Ferris, D.; Burnham, C. A.; Reno, H.; Lebed, J.; Eisenberg, D.; Kerndt, P.; Philip, S.; Jordan, J.; Quigley, N., Clinical Evaluation of the Cepheid Xpert TV Assay for Detection of Trichomonas vaginalis with Prospectively Collected Specimens from Men and Women. *J Clin Microbiol* 2018, 56, (2).
92. Van Der Pol, B., A profile of the cobas(R) TV/ MG test for the detection of Trichomonas vaginalis and Mycoplasma genitalium. *Expert Rev Mol Diagn* 2020, 20, (4), 381-386.
93. Van Der Pol, B.; Torres-Chavolla, E.; Kodsí, S.; Cooper, C. K.; Davis, T. E.; Fife, K. H.; Taylor, S. N.; Augenbraun, M. H.; Gaydos, C. A., Clinical Performance of the BD CTGCTV2 Assay for the BD MAX System for Detection of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and Trichomonas vaginalis Infections. *Sex Transm Dis* 2021, 48, (2), 134-140.
94. Morris, S. R.; Bristow, C. C.; Wierzbicki, M. R.; Sarno, M.; Asbel, L.; French, A.; Gaydos, C. A.; Hazan, L.; Mena, L.; Madhivanan, P.; Philip, S.; Schwartz, S.; Brown, C.; Styers, D.; Waymer, T.; Klausner, J. D., Performance of a single-use, rapid, point-of-care PCR device for the detection of Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, and Trichomonas vaginalis: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2021, 21, (5), 668-676.
95. Howe, K.; Kissinger, P. J., Single-Dose Compared With Multidose Metronidazole for the Treatment of Trichomoniasis in Women: A Meta-Analysis. *Sex Transm Dis* 2017, 44, (1), 29-34.
96. Committee on Practice, B.-G., Vaginitis in Nonpregnant Patients: ACOG Practice Bulletin, Number 215. *Obstet Gynecol* 2020, 135, (1), e1-e17.
97. Muzny, C. A.; Schwebke, J. R.; Nyirjesy, P.; Kaufman, G.; Mena, L. A.; Lazenby, G. B.; Van Gerwen, O. T.; Graves, K. J.; Arbuckle, J.; Carter, B. A.; McMahon, C. P.; Eder, S.; Shaw, J.; Pandey, B.; Chavoustie, S. E., Efficacy and Safety of Single Oral Dosing of Secnidazole for Trichomoniasis in Women: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Delayed-Treatment Study. *Clin Infect Dis* 2021, 73, (6), e1282-e1289.
98. Muzny, C. A.; Van Gerwen, O. T.; Legendre, D., Secnidazole: a treatment for trichomoniasis in adolescents and adults. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2022.
99. Craig-Kuhn, M. C.; Granade, C.; Muzny, C. A.; Van Der Pol, B.; Lillis, R.; Taylor, S. N.; Schmidt, N.; Martin, D. H.; Kissinger, P., Optimal Timing for Trichomonas vaginalis Test of Cure Using Nucleic Acid Amplification Testing. *Sex Transm Dis* 2019, 46, (5), 312-316.
100. Schwandt, A.; Williams, C.; Beigi, R. H., Perinatal transmission of Trichomonas vaginalis: a case report. *J Reprod Med* 2008, 53, (1), 59-61.
101. Trintis, J.; Epie, N.; Boss, R.; Riedel, S., Neonatal Trichomonas vaginalis infection: a case report and review of literature. *Int J STD AIDS* 2010, 21, (8), 606-7.



102. Carter, J. E.; Whithaus, K. C., Neonatal respiratory tract involvement by *Trichomonas vaginalis*: a case report and review of the literature. *Am J Trop Med Hyg* 2008, 78, (1), 17-9.
103. Burtin, P.; Taddio, A.; Ariburnu, O.; Einarson, T. R.; Koren, G., Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 172, (2 Pt 1), 525-9.
104. Caro-Patón, T.; Carvajal, A.; Martín de Diego, I.; Martín-Arias, L. H.; Álvarez Requejo, A.; Rodríguez Pinilla, E., Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997, 44, (2), 179-82.
105. Evaldson, G. R.; Lindgren, S.; Nord, C. E.; Rane, A. T., Tinidazole milk excretion and pharmacokinetics in lactating women. *Br J Clin Pharmacol* 1985, 19, (4), 503-7.
106. García-Rubio, I.; Martínez-Cocera, C.; Santos Magadan, S.; Rodríguez-Jimenez, B.; Vazquez-Cortes, S., Hypersensitivity reactions to metronidazole. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006, 34, (2), 70-2.
107. Gendelman, S. R.; Pien, L. C.; Gutta, R. C.; Abouhassan, S. R., Modified oral metronidazole desensitization protocol. *Allergy Rhinol (Providence)* 2014, 5, (2), 66-9.
108. Madsen, J. T.; Thormann, J.; Kerre, S.; Andersen, K. E.; Goossens, A., Allergic contact dermatitis to topical metronidazole - 3 cases. *Contact Dermatitis* 2007, 56, (6), 364-6.
109. Mishra, D.; Mobashir, M.; Zaheer, M. S., Fixed drug eruption and cross-reactivity between tinidazole and metronidazole. *Int J Dermatol* 1990, 29, (10), 740.
110. Kanwar, A. J.; Sharma, R.; Rajagopalan, M.; Kaur, S., Fixed drug eruption due to tinidazole with cross-reactivity with metronidazole. *Dermatologica* 1990, 180, (4), 277.
111. Macy, E.; Romano, A.; Khan, D., Practical Management of Antibiotic Hypersensitivity in 2017. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017, 5, (3), 577-586.
112. Van Gerwen, O. T.; Camino, A. F.; Bourla, L. N.; Legendre, D.; Muzny, C. A., Management of Trichomoniasis in the Setting of 5-Nitroimidazole Hypersensitivity. *Sex Transm Dis* 2021, 48, (8), e111-e115.
113. Kurohara, M. L.; Kwong, F. K.; Lebherz, T. B.; Klausmeyer, W. B., Metronidazole hypersensitivity and oral desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 88, (2), 279-80.
114. Pearlman, M. D.; Yashar, C.; Ernst, S.; Solomon, W., An incremental dosing protocol for women with severe vaginal trichomoniasis and adverse reaction to metronidazole. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 174, (3), 934-6.
115. Muzny, C.; Barnes, A.; Mena, L., Symptomatic *Trichomonas vaginalis* infection in the setting of severe nitroimidazole allergy: successful treatment with boric acid. *Sex Health* 2012, 9, (4), 389-91.
116. Backus, K. V.; Muzny, C. A.; Beauchamps, L. S., *Trichomonas vaginalis* Treated With Boric Acid in a Metronidazole Allergic Female. *Sex Transm Dis* 2017, 44, (2), 120.
117. Aggarwal, A.; Shier, R. M., Recalcitrant *Trichomonas vaginalis* infections successfully treated with vaginal acidification. *J Obstet Gynaecol Can* 2008, 30, (1), 55-58.
118. Nyirjesy, P.; Sobel, J. D.; Weitz, M. V.; Leaman, D. J.; Gelone, S. P., Difficult-to-treat trichomoniasis: results with paromomycin cream. *Clin Infect Dis* 1998, 26, (4), 986-8.
119. Helms, D. J.; Masure, D. J.; Secor, W. E.; Workowski, K. A., Management of trichomonas vaginalis in women with suspected metronidazole hypersensitivity. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 198, (4), 370 e1-7.
120. Keating, M. A.; Nyirjesy, P., *Trichomonas vaginalis* Infection in a Tertiary Care Gynecitis Center. *Sex Transm Dis* 2015, 42, (9), 482-5.
121. Kirkcaldy, R. D.; Augostini, P.; Asbel, L. E.; Bernstein, K. T.; Kerani, R. P.; Mettenbrink, C. J.; Pathela, P.; Schwebke, J. R.; Secor, W. E.; Workowski, K. A.; Davis, D.; Braxton, J.; Weinstock, H. S., *Trichomonas vaginalis* antimicrobial drug resistance in 6 US cities, STD Surveillance Network, 2009-2010. *Emerg Infect Dis* 2012, 18, (6), 939-43.
122. Schwebke, J. R.; Barrientes, F. J., Prevalence of *Trichomonas vaginalis* isolates with resistance to metronidazole and tinidazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2006, 50, (12), 4209-10.
123. Bosserman, E. A.; Helms, D. J.; Masure, D. J.; Secor, W. E.; Workowski, K. A., Utility of antimicrobial susceptibility testing in *Trichomonas vaginalis*-infected women with clinical treatment failure. *Sex Transm Dis* 2011, 38, (10), 983-7.
124. Sobel, J. D.; Nyirjesy, P.; Brown, W., Tinidazole therapy for metronidazole-resistant vaginal trichomoniasis. *Clin Infect Dis* 2001, 33, (8), 1341-6.
125. Nyirjesy, P.; Gilbert, J.; Mulcahy, L. J., Resistant trichomoniasis: successful treatment with combination therapy. *Sex Transm Dis* 2011, 38, (10), 962-3.
126. Gatski, M.; Martin, D. H.; Levison, J.; Mena, L.; Clark, R. A.; Murphy, M.; Henderson, H.; Schmidt, N.; Kissinger, P., The influence of bacterial vaginosis on the response to *Trichomonas vaginalis* treatment among HIV-infected women. *Sex Transm Infect* 2011, 87, (3), 205-8.
127. Adamski, A.; Clark, R. A.; Mena, L.; Henderson, H.; Levison, J.; Schmidt, N.; Gebrekristos, H. T.; Martin, D. H.; Kissinger, P., The influence of ART on the treatment of *Trichomonas vaginalis* among HIV-infected women. *Clin Infect Dis* 2014, 59, (6), 883-7.

128. Kissinger, P.; Adamski, A.; Clark, R. A.; Mena, L.; Levison, J.; Martin, D. H., Does Antiretroviral Therapy Interfere With the Treatment of *Trichomonas vaginalis* Among HIV+ Women? *Sex Transm Dis* 2013, 40, (6), 506-7.
129. Lazenby, G. B.; Unal, E. R.; Andrews, A. L.; Simpson, K., Cost-effectiveness analysis of annual *Trichomonas vaginalis* screening and treatment in HIV-positive women to prevent HIV transmission. *Sex Transm Dis* 2014, 41, (6), 353-8.
130. Lyng, J.; Christensen, J., A double-blind study of the value of treatment with a single dose tinidazole of partners to females with trichomoniasis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981, 60, (2), 199-201.
131. Kissinger, P.; Schmidt, N.; Mohammed, H.; Lechlitter, J. S.; Gift, T. L.; Meadors, B.; Sanders, C.; Farley, T. A., Patient-delivered partner treatment for *Trichomonas vaginalis* infection: a randomized controlled trial. *Sex Transm Dis* 2006, 33, (7), 445-50.
132. Schwabke, J. R.; Desmond, R. A., A randomized controlled trial of partner notification methods for prevention of trichomoniasis in women. *Sex Transm Dis* 2010, 37, (6), 392-6.

# VAGINOSE CITOLÍTICA, LACTOBACILOSE E LEPTOTHRIX

(ordem alfabética)

Roni Kraut  
Pedro Vieira-Baptista

# 6

## 6.1

### Introdução

Tradicionalmente, os lactobacilos têm sido considerados bactérias “boas” e “protetoras” da vagina, pelo que a presença de lactobacilos em excesso ou anormais não é geralmente considerada uma situação preocupante. A vaginose citolítica (VC), lactobacilose e leptothrix são patologias caracterizadas pela presença de lactobacilos em abundância ou com dimensões superiores às normais. **É de salientar que estas patologias são controversas e alguns peritos consideram a sua existência incerta, devido ao facto de estarem tão mal definidas.**<sup>1</sup> Ainda assim, outros referem a sua existência em até 5% de todos os casos de vaginite.<sup>2</sup> Há muito tempo que os lactobacilos são considerados um marcador de saúde vaginal, o que pode contribuir para o ceticismo de alguns autores em relação a estas entidades.

A VC caracteriza-se por um número excessivo de lactobacilos e citólise. Os termos lactobacilose e leptothrix são frequentemente utilizados como sinónimos, e as suas definições encontram-se em evolução. Atualmente, considera-se que a lactobacilose consiste num número aumentado de lactobacilos, sem citólise, provavelmente no espectro da VC, e que leptothrix é uma entidade separada, caracterizada pela presença de bactérias alongadas e serpiginosas que se pensa serem lactobacilos, sem citólise.<sup>3,4</sup>

## 6.2

### Vaginose citolítica

A descrição de VC na literatura científica remonta a 1961.<sup>5</sup> Em 1991, Cibley *et al.* publicaram um artigo importante sobre esta patologia, com base na sua experiência na prática clínica.<sup>6</sup> Levantaram a hipótese da existência de VC, cunharam o termo VC, forneceram critérios de diagnóstico clínico e sugeriram opções terapêuticas. No entanto, o seu trabalho tem sido criticado por apresentar falta de rigor e a VC é, ainda hoje, uma patologia pouco conhecida, pouco estudada e controversa.

## Prevalência e epidemiologia

Os estudos disponíveis sugerem que a prevalência de VC em mulheres sintomáticas rondará os 5%.<sup>2,7-14</sup> No entanto, esta percentagem permanece incerta, dado o pequeno número de estudos, a sua má qualidade em geral, a diversidade de técnicas de diagnóstico utilizadas e a ausência de critérios padronizados.

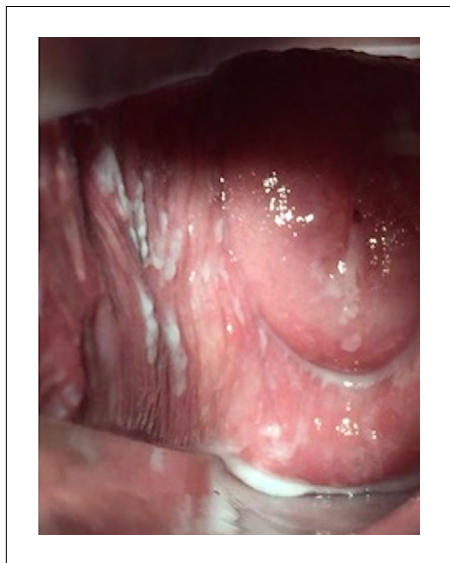
Num estudo transversal, demonstrou-se que as mulheres grávidas com VC tinham menor probabilidade de colonização por estreptococos do grupo B.<sup>15</sup>

## Fatores de risco

A evidência disponível na literatura sugere que o estabelecimento de um padrão citolítico poderá ser um acontecimento mais frequente na gravidez e nas mulheres com menos de 40 anos; parece ser menos comum nas mulheres que têm relações sexuais frequentes.<sup>15-17</sup> Atualmente, não se sabe se a prevalência varia de acordo com fatores geográficos ou étnicos.

## Complicações

São poucos os estudos que se debruçaram sobre as possíveis complicações da VC e a maioria tem um risco significativo de viés. A maioria dos estudos centra-se na gravidez<sup>5,7,15</sup> e na displasia cervical.<sup>18-20</sup> Num estudo de casos-controlo, concluiu-se que as mulheres com VC têm maior probabilidade de apresentar vulvodínia.<sup>21</sup>



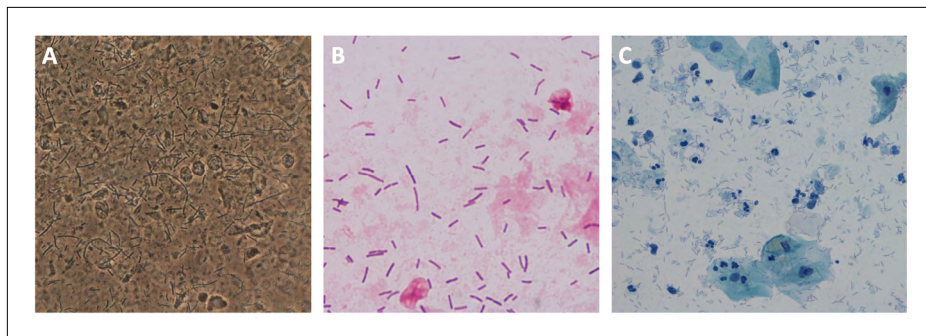
**Figura 6.1** Corrimento típico associado à vaginose citolítica

## Sinais e sintomas

A VC pode apresentar-se sem quaisquer sinais ou incluir eritema, edema e erosões. Os sintomas incluem corrimento excessivo (Figura 6.1), prurido, ardor, disúria, dor e dispareunia. Os sintomas tendem a ser cíclicos, agravando-se após a ovulação e melhorando com o início da menstruação. Os sinais e sintomas de VC sobrepõem-se aos da candidíase vulvovaginal, tornando difícil distinguir estas duas patologias com base apenas nos sinais e sintomas.<sup>16</sup>

## Diagnóstico

O diagnóstico pode ser feito por exame microscópico a fresco.<sup>3</sup> Também pode ser feito com recurso à coloração de Gram ou à coloração de Papanicolau.<sup>22</sup> (Figura 6.2).



**Figura 6.2** Vaginose citolítica.

A– Exame microscópico a fresco (400x, contraste de fase) B– Coloração de Gram (1000x, objetiva de imersão)  
C– Teste de Papanicolau (convencional) (400x)

Na microscopia com solução salina identifica-se a presença de lactobacilos em grande quantidade e com comprimento variável; geralmente, observa-se escassez ou, mais frequentemente, ausência de outras bactérias; as células epiteliais estão fragmentadas (núcleos nus e detritos citoplasmáticos) e não se observa inflamação. (Tabela 6.1) (Figura 6.2 A) O exame cultural de *Candida spp.* é essencial, mas ambas as entidades podem coexistir.

O pH é baixo (habitualmente cerca de 3,6) e o teste de Whiff é negativo. Até à data não existem testes moleculares comercializados para o diagnóstico.

**TABELA 6.1** Critérios de diagnóstico da vaginose citolítica.

\* Critérios de Donders I ou IIa ou critérios de Ison-Hay grau I ou II<sup>23,24</sup>

Critérios (todos devem estar presentes)	Métodos
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lactobacilos pleomórficos abundantes</li> <li>2. Escassez/ausência de outras bactérias*</li> <li>3. Células epiteliais fragmentadas</li> <li>4. Ausência de inflamação</li> </ol>	Exame microscópico a fresco, coloração de Papanicolau ou coloração de Gram vaginal

O diagnóstico diferencial inclui principalmente a candidíase vulvovaginal, especialmente a candidíase não *albicans*, na qual pode predominar o ardor.

## Tratamento

O diagnóstico incidental de um padrão citolítico em mulheres assintomáticas não carece de tratamento.

O tratamento mais frequentemente utilizado é o bicarbonato de sódio, através de irrigação ou banhos de assento. (Tabela 6.2) Normalmente, o alívio dos sintomas é alcançado mais facilmente se o tratamento for feito durante a manhã. Embora, em alguns casos, sejam suficientes duas semanas de tratamento, a nossa experiência clínica diz-nos que a maioria das mulheres precisará de o continuar durante vários meses ou anos, conforme necessário. Poderá ser útil às mulheres registar os seus sintomas num calendário, para que possam iden-

tificar um padrão e prever em que alturas deverão recorrer à utilização profilática do bicarbonato de sódio. O tratamento geralmente não constitui uma cura para a VC (em termos microscópicos ou clínicos), mas permite o controlo dos sintomas.

Os antibióticos vaginais foram sugeridos como opção de segunda linha se o bicarbonato de sódio se revelar insuficiente, mas os dados são escassos e o efeito parece ser transitório.

**TABELA 6.2 Tratamento da vaginose citolítica**

Tratamento		
Primeira linha	Bicarbonato de sódio 30-40 g/l (banhos de assento ou irrigações)	Uma vez por dia, durante duas semanas
	Descontinuação da utilização de tampões	Até à resolução dos sintomas
	Descontinuação do tratamento com antifúngicos, antibióticos e probióticos	
	Usar apenas água e sabão para lavar a zona genital	
Alternativas	Creme vaginal de clindamicina (2%)	Uma vez por dia, durante 5 dias
	Amoxiciclina 500 mg	3 vezes por dia, por via oral, durante 7 dias

Segundo a nossa experiência clínica, a alteração do método contraceptivo utilizado não tem impacto na presença de um padrão citolítico ou no controlo dos sintomas.

Se a VC coexistir com *Candida spp.*, recomendamos que se comece por tratar adequadamente esta última e, se os sintomas persistirem, verificar se o microorganismo foi eliminado.

### **Situações especiais (infância, gravidez, pós-parto/amamentação, menopausa, imunossupressão)**

É frequente observar-se um padrão citolítico durante a gravidez, o qual é geralmente assintomático; é provável que este padrão seja protetor. Durante esta fase, geralmente não recomendamos o tratamento; se este for necessário, deve recorrer-se apenas aos banhos de assento e nunca à irrigação ou a antibióticos.

### **Perspetivas futuras**

A VC é uma patologia pouco conhecida e pouco investigada. Levantou-se a hipótese dos seus sinais e sintomas serem fisiológicos<sup>25</sup> e não é habitualmente considerada no diagnóstico diferencial de mulheres com queixas vulvovaginais.<sup>26</sup> É necessário estabelecer uma técnica de diagnóstico *gold standard* objetiva e utilizá-la para definir melhor esta patologia, que ainda levanta muitas dúvidas.

## **6.3**

### **Leptothrix**

A primeira descrição destas bactérias foi feita em 1861<sup>27</sup> e, desde então, têm sido descritas em esfregaços de Papanicolau. A referência clínica mais antiga surge num artigo de Horowitz *et al.*,

publicado em 1994, onde foi designada de lactobacilose.<sup>28</sup> Os autores descreveram mulheres com sintomas cíclicos (irritação, ardor e corrimento) com início geralmente 7 a 10 dias antes da menstruação, nas quais foram identificados bacilos anaeróbicos longos e serpiginosos. Ainda não está provado se as leptothrix podem ser uma causa isolada de sintomas vulvovaginais e, muitas vezes, coexistem com outras patologias.<sup>29</sup> Embora normalmente se assuma que as leptothrix são lactobacilos, ainda não se sabe a que espécie pertencem. Uma teoria é que estas podem, de facto, ser lactobacilos comuns que adquirem estas características devido à pressão exercida pelo meio vaginal (como no caso de utilização de antibióticos ou antifúngicos).<sup>4</sup>

## Prevalência e epidemiologia

Existem poucos dados sobre a prevalência desta patologia. Um estudo de 1952 registou a presença de leptothrix em 15,2% das mulheres negras grávidas, contrastando com 0,5% em mulheres brancas.<sup>27</sup>

Numa série de casos russa, em 1997, registou-se uma prevalência de 4% destas bactérias no corrimento genital (tanto em homens como em mulheres).<sup>30</sup> Em 2016, Meštrović *et al.* registaram uma percentagem semelhante em amostras de esfregaços de Papanicolau.<sup>29</sup> Mais recentemente, num estudo que envolveu 3620 mulheres, foi estabelecida uma taxa de 2,8%.<sup>4</sup>

O estudo original de Horowitz *et al.* revelou que a idade média das mulheres afetadas era de 33 anos (intervalo: 24 a 59 anos) e identificou também a presença de leptothrix em mulheres pós-menopáusicas e hysterectomizadas.<sup>28</sup> Neste estudo, as espécies de lactobacilos mais frequentemente identificadas foram *L. acidophilus* e *L. casei* e a maioria eram fortes produtores de peróxido de hidrogénio. Contudo, não é claro se estas espécies correspondiam ou não a leptothrix. Num estudo mais recente, a idade média das mulheres afetadas foi de 38,8±10,65 anos (intervalo: 18 a 76).<sup>31</sup>

## Fatores de risco

Não foram claramente identificados quaisquer fatores de risco. Um estudo mostrou uma maior prevalência de leptothrix em mulheres infetadas com o vírus da imunodeficiência humana (VIH) (risco relativo: 3,0; IC 95%: 1,6–5,7); contudo, não foi estabelecida qualquer explicação para tal.<sup>4</sup>

Algumas teorias sugerem que a utilização prévia de antibióticos pode estar associada ao aparecimento destas formas longas, à semelhança do que acontece com outras espécies bacterianas.<sup>28</sup> Embora a maioria das mulheres afirme ter antecedentes de candidíase e de utilização de tratamentos antifúngicos<sup>32</sup>, não se sabe ao certo se estes fatores terão uma relação causal com a presença destas bactérias ou se se trata de diagnósticos não confirmados e tratamentos empíricos.

Num estudo observacional em que não foi feita uma distinção clara entre a VC e a lactobacilose, os autores sugeriram que o agravamento dos sintomas poderia estar associado à ingestão de produtos lácteos.<sup>33</sup>

Apesar de não se conhecer a natureza da associação, um estudo correlacionou a presença de leptothrix com a de *T. vaginalis*, levando alguns autores a recomendar a exclusão desta

última se a primeira for identificada.<sup>29</sup> Outros estudos mais recentes não sustentam a necessidade de excluir a presença de tricomoníase após a identificação de leptothrix.<sup>4</sup>

## Complicações

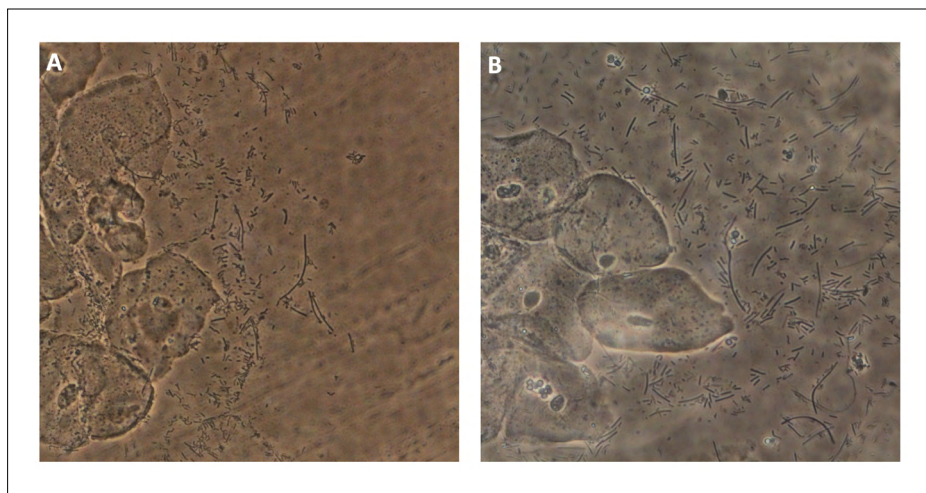
Um estudo apresentado em 2013 demonstrou uma prevalência de 13% de lactobacilose/leptothrix em mulheres com dor vulvar, mas não é claro se foi feita uma distinção entre esta entidade e a VC.<sup>33</sup>

Num outro estudo, não houve associação entre a presença de leptothrix e a ocorrência de desfechos adversos de tratamentos de fertilidade, nem se observou um aumento do risco de displasia cervical.<sup>4</sup>

## Sinais e sintomas

A maioria das mulheres em que é identificada a presença de leptothrix é assintomática.<sup>4,29</sup>

Horowitz *et al.* identificaram os seguintes sintomas: corrimento espesso e branco com uma consistência tipo requeijão ou cremosa (83,3%), irritação vulvar (20,0%), ardor (63,3%) ou prurido (86,7%), geralmente cíclicos, apresentando picos imediatamente antes da menstruação e diminuindo assim que esta se inicia.<sup>28</sup> Geralmente, não se observam achados relevantes no exame vulvar, mas pode estar presente um ligeiro eritema e edema da vulva e enantema vaginal. O colo uterino não apresenta alterações.<sup>27,34</sup> Dado que estes sinais e sintomas são sobreponíveis aos da candidíase vulvovaginal, é frequente as mulheres apresentarem-se com sintomas de longa duração (média de 22,9 meses, intervalo de 1 a 84 meses) e após serem submetidas a vários tratamentos ineficazes.<sup>28</sup> No estudo de Vieira-Baptista *et al.*, a duração média dos sintomas foi de 12,8±9,36 meses, tendo sido significativamente inferior àquela observada se as mulheres tivessem uma outra explicação para os sintomas vulvovaginais.<sup>4</sup>



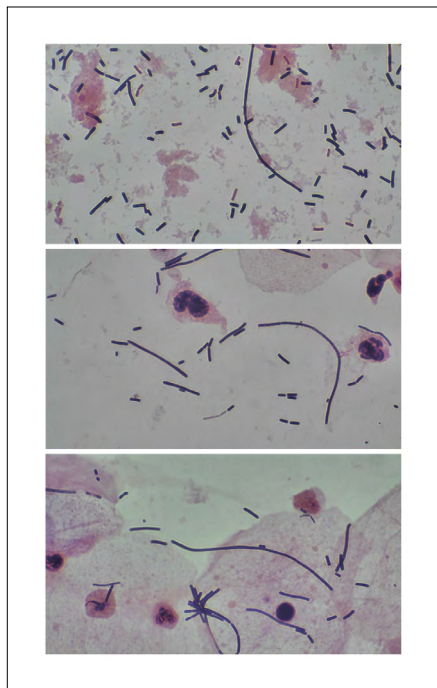
**Figura 6.3** Leptothrix observadas por exame microscópico a fresco (400x, contraste de fase).

A– Leptothrix e a microbiota de fundo normal B– Leptothrix e blastosporos de *Candida* spp.



## Diagnóstico

O diagnóstico é geralmente feito por exame microscópico a fresco, através da identificação de lactobacilos alongados na ausência de citólise. Em alguns casos, estes lactobacilos são muito longos (60 µm, intervalo: 40 a 75 µm), serpiginosos, não móveis, não ramificados e, por vezes, com aspeto segmentado.<sup>28</sup> A presença de leptothrix pode estar associada a vários tipos de microbiota, inflamação e outras patologias. (Figura 6.3)



**Figura 6.4** Leptothrix observadas por coloração de Gram (1000x, objetiva de imersão).

Num estudo, observou-se também a presença de *T. vaginalis* em 18% dos casos e de *Candida spp.* em 2%,<sup>27,35,36</sup> mas os estudos mais recentes não confirmaram uma associação com a tricomoníase. Na verdade, a presença de leptothrix foi mais frequentemente identificada com uma microbiota de fundo normal (em 63,7% dos casos) e associada a um risco superior de candidíase e a um risco inferior de VB e VC.<sup>4</sup>

Quando observadas em esfregaços de Papanicolau, estas bactérias tendem a ficar coradas de azul.<sup>37</sup> O diagnóstico é mais fácil através de citologia convencional do que em meio líquido.<sup>29</sup> Com coloração de Gram, observam-se bacilos Gram-positivos.<sup>29</sup> (Figura 6.4)

O pH tem sido descrito como estando num intervalo de valores baixos a normais (3,6 a 4,7).<sup>4,28,38</sup>

O diagnóstico diferencial inclui a vulvodínia<sup>32</sup> e a presença de *Actinomyces spp.*, que normalmente se ramificam em ângulos agudos e são mais frequentemente identificados em mulheres que utilizam contraceção intrauterina.<sup>37</sup>

## Tratamento

Na presença de outras alterações (VB, *Candida spp.*, tricomoníase, padrão citolítico), deve presumir-se que estas são responsáveis pelos sintomas.

Nos primeiros estudos sobre o tema, constatou-se que os lactobacilos envolvidos eram sensíveis *in vitro* à penicilina, ampicilina, tetraciclina, clindamicina e doxiciclina e resistentes ao metronidazol, trimetoprim, gentamicina, ampicacina, tobramicina, cefalexina e ofloxacina.

No estudo de Horowitz *et al.*, a atitude expectante durante 3 ou 4 meses não se revelou eficaz. A utilização de amoxicilina e ácido clavulânico eliminou os sintomas em 86,3% dos casos; a doxiciclina foi eficaz nos seis casos em que foi prescrita.

Não houve recidivas clínicas ou microscópicas durante o período de seguimento de 18 meses.<sup>28</sup> Não foram realizados estudos de controlo.

A utilização de duches de bicarbonato de sódio pode ser útil em algumas mulheres, mas os dados são escassos.<sup>4,34</sup>

<b>TABELA 6.3 Opções terapêuticas para o tratamento de leptothrix</b>			
<b>Opções de primeira linha</b>	Amoxicilina + ácido clavulânico 500/125	3 vezes por dia, por via oral, durante 7 dias	
<b>Alternativas</b>	Doxiciclina 100 mg	2 vezes por dia, por via oral, durante 10 dias	Em caso de alergia à penicilina ou falência terapêutica do regime de amoxicilina + ácido clavulânico
	Nifuratel 200 mg e Nifuratel 500 mg + nistatina 200.000 UI	3 vezes por dia, por via oral, durante 7 dias e uma vez por dia, por via vaginal, durante 7 dias	Evidência escassa
	Bicarbonato de sódio 30-40 g/l (banhos de assento ou irrigações)	Uma vez por dia, durante duas semanas	Evidência escassa, resultados limitados

### **Situações especiais (infância, gravidez, pós-parto/amamentação, menopausa, imunossupressão)**

Não existem dados disponíveis.

## **6.4**

### **Perspetivas futuras**

São necessários estudos epidemiológicos mais rigorosos para compreender totalmente o papel destas bactérias na saúde e na doença.

À data, não existem estudos de sequenciação do gene 16S rRNA. Conhecer melhor as espécies exatas envolvidas e a sua fisiologia poderá permitir clarificar o seu papel, os riscos associados à sua presença (caso existam) e, se necessário, tornar o tratamento mais racional.<sup>29</sup>

### **Recomendações**

<b>Recomendação</b>	<b>Qualidade da evidência</b>	<b>Força da recomendação</b>
O diagnóstico de vaginose citolítica pode ser feito por exame microscópico a fresco, coloração de Gram ou coloração de Papanicolaou.	4	C
Em todos os casos é recomendado o exame cultural de <i>Candida spp.</i>	5	D
Um pH elevado exclui o diagnóstico de vaginose citolítica.	4	C
O diagnóstico incidental de um padrão citolítico em mulheres assintomáticas não carece de tratamento.	5	D

Se a vaginose citolítica coexistir com <i>Candida spp.</i> e a mulher for sintomática, deve iniciar-se pela prescrição de antifúngicos.	5	D
O bicarbonato de sódio (duche ou banho de assento) é o tratamento de primeira linha recomendado para a vaginose citolítica.	4	D
O tratamento da vaginose citolítica não é recomendado durante a gravidez.	5	D
A leptothrix só deve ser considerada uma possível causa de sintomas na ausência de qualquer outra explicação.	4	C
Não há recomendação para excluir a presença de <i>Trichomonas vaginalis</i> na presença de leptothrix.	4	C

## Bibliografia

- Voytik, M.; Nyirjesy, P., Cytolytic Vaginosis: a Critical Appraisal of a Controversial Condition. *Current Infectious Disease Reports* 2020, 22, (10), 26.
- Wathne, B.; Holst, E.; Hovelius, B.; Mårdh, P. A., Vaginal discharge--comparison of clinical, laboratory and microbiological findings. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994, 73, (10), 802-8.
- Vieira-Baptista, P.; Grincevičienė, Š.; Oliveira, C.; Fonseca-Moutinho, J.; Cherey, F.; Stockdale, C. K., The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Vaginal Wet Mount Microscopy Guidelines: How to Perform, Applications, and Interpretation. *J Low Genit Tract Dis* 2021, 25, (2), 172-180.
- Vieira-Baptista, P.; Lima-Silva, J.; Preti, M.; Sousa, C.; Caiano, F.; Stockdale, C. K.; Bornstein, J., Vaginal Leptothrix: An Innocent Bystander? *Microorganisms* 2022, 10, (8).
- Zidovsky, J., The significance of parabasal ("postnatal") cells in the vaginal smear in prolonged pregnancy. *Acta Cytol* 1961, 5, 393-398.
- Cibley, L. J.; Cibley, L. J., Cytolytic vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 165, (4 Pt 2), 1245-9.
- Akgun, I.; Yaziei Ensari, L., Cytolytic vaginosis: May cause infertility? . *Virchows Arch* 2012, 461, S1-S332.
- Azevedo, S.; Lima-Silva, J.; Vieira-Baptista, P., Impact of the Sampling Site in the Result of Wet Mount Microscopy. *J Low Genit Tract Dis* 2019, 23, (2), 176-181.
- Batashki, I.; Markova, D.; Milchev, N., [Frequency of cytolytic vaginosis--examination of 1152 patients]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2009, 48, (5), 15-6.
- Cerickcioglu, N.; Beksac, M. S., Cytolytic vaginosis: misdiagnosed as candidal vaginitis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004, 12, (1), 13-6.
- Demirezen, S., Cytolytic vaginosis: examination of 2947 vaginal smears. *Cent Eur J Public Health* 2003, 11, (1), 23-4.
- Fan, A. P.; Xue, F. X., [Clinical characteristics of aerobic vaginitis and its mixed infections]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2010, 45, (12), 904-8.
- Moghaddam, N.; Rajabi, P., The relationship between symptomatic vaginal candidiasis and lactobacillus flora, using methenamine silver staining method. . *RMJ* 2009, 34, 82-85.
- Raykova, V.; Baykushev, R.; Milanova, K.; Mitov, I., Prevalence of cytolytic vaginosis in symptomatic Bulgarian women – need for microbiological study. *Acta Microbiol Bulg* 2018, 34, 95-99.
- Rocchetti, T. T.; Marconi, C.; Rall, V. L.; Borges, V. T.; Corrente, J. E.; da Silva, M. G., Group B streptococci colonization in pregnant women: risk factors and evaluation of the vaginal flora. *Arch Gynecol Obstet* 2011, 283, (4), 717-21.
- Yang, S.; Zhang, Y.; Liu, Y.; Wang, J.; Chen, S.; Li, S., Clinical Significance and Characteristic Clinical Differences of Cytolytic Vaginosis in Recurrent Vulvovaginitis. *Gynecol Obstet Invest* 2017, 82, (2), 137-143.
- Giraldo, P.; Amara, I. R.; Goncalves, A.; Vicentini, R.; Martins, C.; Giraldo, H.; Fachini, A., [Influence of frequency of vaginal intercoursos and the use of douching on vaginal microbiota] *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005, 27, 257-262.
- Nasielli, K.; Dudkiewicz, J.; Nasielli, M.; Hjerpe, A.; Silfverswård, C., The occurrence of *Bacillus vaginalis* Döderlein and cytolytic in dysplasia, carcinoma in situ, and invasive carcinoma of the uterine cervix. *Acta Cytol* 1972, 16, (1), 21-5.
- Silva, C.; Almeida, E. C.; Côbo Ede, C.; Zeferino, V. F.; Murta, E. F.; Etchebehere, R. M., A retrospective study on cervical intraepithelial lesions of low-grade and undetermined significance: evolution, associated factors and cytohistological correlation. *Sao Paulo Med J* 2014, 132, (2), 92-6.
- Vieira-Baptista, P.; Lima-Silva, J.; Tavares, S.; Beires, J.; Donders, G., Cytolytic vaginosis does not have an impact on human papilloma virus (HPV) infection and cervical dysplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2017, 21, (S27).

21. Vieira-Baptista, P.; Lima-Silva, J.; Xavier, J.; Beires, J.; Donders, G., Vaginal flora influences the risk of vulvodynia. *J Low Genit Tract Dis* 2017, 21, S26.
22. Garg, K.; Khare, A.; Bansal, R.; Sharma, S.; Chaudhary, N., Effects of Different Contraceptive Methods on Cervico-Vaginal Cytology. *J Clin Diagn Res* 2017, 11, (7), Ec09-ec11.
23. Ison, C. A.; Hay, P. E., Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect* 2002, 78, (6), 413-5.
24. Donders, G. G. G.; Bellen, G.; Grinceviciene, S.; Ruban, K.; Vieira-Baptista, P., Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol* 2017, 168, (9-10), 845-858.
25. Kaufman, R.; Friedrich, E.; Gardner, H., Benign diseases of the vulva and vagina. 3rd ed ed.; *Year Book Medical Publishers: Chicago*, 1989.
26. Workowski, K. A.; Bachmann, L. H.; Chan, P. A.; Johnston, C. M.; Muzny, C. A.; Park, I.; Reno, H.; Zenilman, J. M.; Bolan, G. A., Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021, 70, (4), 1-187.
27. Feo, L. G.; Dellette, B. R., Leptotrichia (Leptothrix) vaginalis. *Am J Obstet Gynecol* 1952, 64, (2), 382-6.
28. Horowitz, B. J.; Mårdh, P. A.; Nagy, E.; Rank, E. L., Vaginal lactobacillosis. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 170, (3), 857-61.
29. Meštrović, T.; Profožić, Z., Clinical and microbiological importance of Leptothrix vaginalis on Pap smear reports. *Diagn Cytopathol* 2016, 44, (1), 68-9.
30. Pliutto, A. M., [Laboratory diagnosis of bacterial vaginosis]. *Klin Lab Diagn* 1997, (3), 16-8.
31. Vieira-Baptista, P.; Bornstein, J., Candidiasis, Bacterial Vaginosis, Trichomoniasis and Other Vaginal Conditions Affecting the Vulva. In *Vulvar Disease: Breaking the Myths*, Bornstein, J., Ed. Springer International Publishing: Cham, 2019; pp 167-205.
32. Paavonen, J., Vulvodynia—a complex syndrome of vulvar pain. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995, 74, (4), 243-7.
33. Ricci, P.; Troncoso, J., Lactobacillosis and Chronic Vulvar Pain: Looking for High-Risk Factors as Precursors in Women Who Developed Vulvodynia. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2013, 20, (6).
34. Hills, R. L., Cytolytic vaginosis and lactobacillosis. Consider these conditions with all vaginosis symptoms. *Adv Nurse Pract* 2007, 15, (2), 45-8.
35. Von Maseela, T., [Leptothrix vaginalis. Morphological studies]. *Fortschr Med* 1976, 94, (16), 295-8.
36. McLellan, R.; Spence, M. R.; Brockman, M.; Raffel, L.; Smith, J. L., The clinical diagnosis of trichomoniasis. *Obstet Gynecol* 1982, 60, (1), 30-4.
37. Fitzhugh, V. A.; Heller, D. S., Significance of a diagnosis of microorganisms on pap smear. *J Low Genit Tract Dis* 2008, 12, (1), 40-51.
38. Bibbo, M.; Harris, M. J., Leptothrix. *Acta Cytol* 1972, 16, (1), 2-4.

# VAGINITE AERÓBICA / VAGINITE INFLAMATÓRIA

(ordem alfabética)

Fulvio Borrela  
Švitrigailė Grincevičienė  
Mario Preti  
Päivi Tommola  
Pedro Vieira-Baptista

# 7

## 7.1

### Introdução

A vaginite inflamatória (VI) surgiu na literatura médica em 1965, graças aos autores Gray e Barnes. No seu artigo, apresentaram os resultados referentes a 478 mulheres com queixas de corrimento vaginal, em seis delas “as vaginas eram finas, avermelhadas, com numerosos piócitos e células parabasais ovais e arredondadas, no corrimento”.<sup>1</sup> Três anos mais tarde, Gardner descreveu oito casos com características semelhantes num conjunto de 3 mil mulheres com vaginite. Gardner apontou as semelhanças entre estas características e as da vaginite atrófica, apesar das mulheres afetadas terem níveis normais de estrogénios. Dada a ausência de um padrão microbiológico nestas mulheres, Gardner presumiu que a infeção seria, provavelmente, um fenómeno secundário.<sup>2</sup>

Embora esta condição clínica seja conhecida há quase 60 anos, não houve um aumento significativo do conhecimento sobre a sua etiologia, critérios de diagnóstico ou tratamento, e ainda é omitida na maioria dos manuais.

Em 2002, Donders *et al.* descreveram uma nova entidade, à qual chamaram vaginite aeróbica (VA). Este termo realçava o claro contraste com a forma muito mais frequente e reconhecida de disbiose: a vaginose bacteriana (VB). A nível microscópico, estas mulheres apresentavam diferentes graus de depleção de lactobacilos, crescimento excessivo de bactérias aeróbicas (principalmente estreptococos do grupo B [SGB], *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*), inflamação e células parabasais. Os autores propuseram um sistema de pontuação, no qual as pontuações mais elevadas correspondem à presença de VD.<sup>3</sup> (Tabela 7.1)

**TABELA 7.1** Pontuação de vaginite aeróbica segundo Donders G *et al.*<sup>4</sup>

CE – célula epitelial, cga – campo de grande ampliação, CPB – célula parabasal, LbG – grau lactobacilar

Uma pontuação &lt;3 corresponde a ausência de VA, uma pontuação entre 3 e 4 corresponde a VA ligeira, uma pontuação entre 5 e 6 corresponde a VA moderada e uma pontuação &gt;6 corresponde a VA grave ou VD

Pontuação	LbG	Número de leucócitos	Proporção de leucócitos tóxicos	Microbiota de fundo	Proporção de CPB
0	I ou IIa	≤10/cga	Ausentes ou esporádicos	Sem alteração ou citólise	<1%
1	IIb	>10/cga e ≤10/EC	≤50% do número total de leucócitos	Bactérias coliformes pequenas	1-10%
2	III	>10/EC	>50% do número total de leucócitos	Cocos ou cadeias de cocos	>10%

Embora não seja claro se estamos perante duas entidades diferentes ou se estas representam aspetos diferentes do mesmo espectro, para efeitos práticos, optamos por nos referir a esta patologia como VA/VD.<sup>5,6</sup> Ainda assim, a distinção entre VA e VD poderá ser relevante na prática clínica, não só devido às diferenças na gravidade e possíveis complicações associadas, mas sobretudo porque os regimes de tratamento diferem ligeiramente entre as duas condições. No entanto, a distinção nem sempre é fácil, uma vez que existe alguma sobreposição no comportamento clínico.

O reconhecimento desta entidade (ou entidades) é de extrema importância, não só para o correto diagnóstico e orientação das mulheres sintomáticas, mas também devido ao seu potencial papel nas complicações obstétricas e não obstétricas.<sup>4,7,8</sup>

## 7.2

### Etiologia e fisiopatologia

A VA é caracterizada por uma colonização moderada a grave por bactérias aeróbicas facultativas, depleção de lactobacilos e uma reação inflamatória moderada a grave da mucosa vulvovaginal. No entanto, não está provada a existência de uma etiologia infecciosa. Presume-se que esta alteração na microbiota possa ser secundária a um meio adverso que conduz à perda de espécies de lactobacilos e, desta forma permita que outras bactérias proliferem.<sup>4</sup>

A VD (que corresponderá à VA grave) caracteriza-se pela colonização por bactérias aeróbicas facultativas, ausência de lactobacilos e sinais de inflamação severa da mucosa vaginal.<sup>1,9</sup> Esta situação poderá dever-se à presença de um quadro inflamatório sistémico que produz inflamação vaginal, originando uma microbiota vaginal anormal, e não o oposto.<sup>9</sup> A VDI é frequentemente uma patologia crónica, sendo que a maioria das mulheres tem sintomas durante mais de um ano e necessita de tratamento durante um período longo de tempo.<sup>4</sup>

Os dados mostram uma eficácia semelhante para os corticóides vaginais e clindamicina a 2% no tratamento de VA/VD, sugerindo que a presença de bactérias aeróbicas não é uma causa primária, mas sim uma consequência da depleção de lactobacilos e da inflamação das mucosas.<sup>9</sup> As bactérias mais frequentemente isoladas em mulheres com VA/VD são os SGB, *E. coli*, *S. aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Klebsiella pneumoniae*.<sup>10-12</sup>

A deficiência de vitamina D foi sugerida como possível causa, mas a correção dos seus níveis não produziu qualquer melhoria.<sup>9</sup> Com base em dois casos, Pereira *et al.* colocaram a hipótese de que uma reação de choque tóxico a *S. aureus* na vagina poderia levar ao desenvolvimento desta patologia.<sup>13</sup> Apesar do aumento da proporção de células epiteliais parabasais na vagina, a falta de estrogénios foi excluída como possível etiologia de VA/VI. Os níveis de estradiol sérico estão geralmente dentro do intervalo normal e os estrogénios tópicos isolados são geralmente insuficientes para proporcionar uma melhoria sintomática.<sup>9,14</sup>

Uma predisposição genética para processos autoimunes também foi sugerida como um possível fator de risco. Os investigadores identificaram uma associação entre VA/VD e outras doenças autoimunes, como tiroidite e doença de Crohn.<sup>4,9,15</sup>

## 7.3

### Prevalência e epidemiologia

A prevalência desta condição é largamente desconhecida, principalmente devido à falta de reconhecimento da mesma por parte dos médicos.<sup>16</sup> Os dados disponíveis apontam para uma taxa de prevalência de 2 a 25% a nível mundial.<sup>4,17</sup> A percentagem mais baixa foi registada em países sul-americanos (Brasil, Chile), nos quais foi registada como sendo de apenas de 2 a 3%, tanto em mulheres grávidas como não grávidas.<sup>18,19</sup> As taxas mais elevadas foram identificadas nos países subsarianos (11 a 25%). Num estudo realizado na Etiópia, incluindo apenas mulheres grávidas, registou-se uma taxa ligeiramente inferior (8%).<sup>20-22</sup> Na Europa, a prevalência é de 8 a 12%, sem qualquer tendência para ser inferior entre as mulheres grávidas.<sup>11,23-27</sup>

Os dados indicam que a prevalência de VA em mulheres grávidas será de 4,1 a 10,8%.<sup>10-12</sup> Os dados sugerem que a VD é mais frequente em mulheres brancas na perimenopausa.<sup>9</sup>

## 7.4

### Fatores de risco

Os fatores de risco para o desenvolvimento desta doença são desconhecidos. Um estudo sobre a VA revelou uma associação com a utilização de duches vaginais, uso de antibióticos por períodos longos, presença de dispositivo intrauterino e utilização de preservativo.<sup>28</sup> A maioria dos casos de VI são idiopáticos ou primários, ao passo que a VI secundária pode complicar outras doenças auto-inflamatórias externas ao trato genital (como a doença de Crohn ou o lúpus eritematoso sistémico) ou estar associada à utilização de rituximab.<sup>29,30</sup>

## 7.5

### Complicações

A disbiose vaginal é um fator de risco conhecido de várias complicações ginecológicas e obstétricas.<sup>6-8</sup> Tal como na VB e na tricomoníase, os riscos parecem ser independentes da presença de sintomas.

A VA/VI foi associada a um risco acrescido de infeções sexualmente transmissíveis, incluindo o vírus da imunodeficiência humana (VIH),<sup>20,31</sup> *Chlamydia trachomatis*<sup>32,33</sup> e, possivelmente, *T. vagi-*

*nalis*.<sup>3</sup> Num estudo, a taxa de *C. trachomatis* foi mais de três vezes superior em mulheres com VA, quando comparada com aquelas com uma microbiota vaginal normal (71,4 vs. 21,7%,  $p=0,018$ ).<sup>32</sup>

Em teoria, dado que a VA/VI leva ao desenvolvimento de erosões e aumento dos leucócitos na mucosa vaginal, pode também aumentar o risco de transmissão e aquisição de herpes e infecção por papilomavírus humano (HPV). Alguns estudos demonstraram um possível papel da VA/VI na obtenção de resultados anormais nos esfregaços de Papanicolau e no desenvolvimento de displasia cervical.<sup>25,34,35</sup> Não há estudos que demonstrem que o tratamento da VA/VI promova a eliminação da infecção por HPV ou a regressão da displasia.

Outras possíveis complicações não obstétricas incluem a infertilidade,<sup>20</sup> doença inflamatória pélvica e síndrome do choque tóxico.<sup>36</sup>

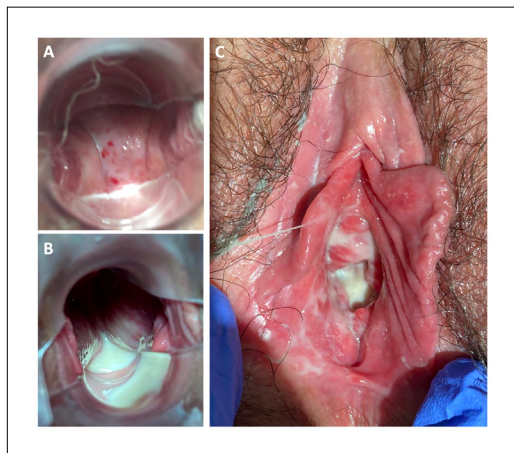
Foram relatadas complicações obstétricas associadas à VA, como aborto, parto pré-termo, rutura prematura de membranas (RPM), corioamnionite e funisite (inflamação do cordão umbilical), sépsis puerperal e, possivelmente, sépsis neonatal.<sup>12,37-40</sup> Num estudo, na presença de VA no primeiro trimestre, o *odds ratio* (OR) da ocorrência de aborto (<25 semanas) foi de 5,2 (intervalo de confiança [IC] 95%: 1,5–17,7) e o OR da ocorrência de parto pré-termo (<35 semanas) foi de 3,2 (IC 95%: 1,2–9,1).<sup>12</sup> Num outro estudo, a presença de VA grave no primeiro trimestre foi correlacionada com um comprimento cervical inferior às 20–24 semanas.<sup>41</sup> Um estudo recente, realizado no Vietname, apresentou um OR de 8,65 (IC 95%: 1,41–53,16,

$p=0,020$ ) para a ocorrência de sépsis puerperal.

A colonização bacteriana e infecção do trato genital inferior pode induzir a produção de citocinas e quimiocinas, incluindo interleucina (IL)-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8, aumentando assim a contratilidade uterina.<sup>42</sup>

## 7.6 Sinais e sintomas

Muitos casos de VA/VD são assintomáticos, especialmente nas suas formas ligeiras. Quando sintomáticos, a manifestação clínica mais característica é uma forte reação inflamatória da mucosa vaginal. Esta



**Figura 7.1** Vaginite aeróbica/vaginite inflamatória descamativa grave.

A– Petéquias vaginais e cervicais B– Corrimento abundante  
C– Envolvimento vestibular

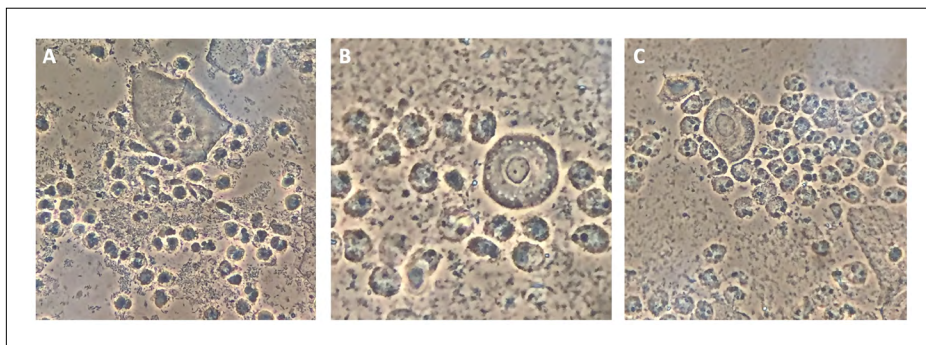
origina forte sensibilidade, dispareunia e ardor. Em alguns casos, pode também haver prurido. Pode observar-se enantema vaginal e cervical, e presença de petéquias submucosas, sendo que, nos casos mais graves, poderá também haver envolvimento do vestibulo. O corrimento vaginal é purulento, por vezes abundante, verde ou amarelo, e pode estar tingido de sangue.<sup>1,9,43</sup> (Figura 7.1)



Os sintomas são frequentemente de longa duração e de intensidade variável.<sup>4</sup> Estas manifestações são muito diferentes daquelas que caracterizam outras causas muito mais frequentes de corrimento vaginal, nomeadamente a VB.

## 7.7 Diagnóstico

Deve suspeitar-se deste diagnóstico com base nos sintomas supracitados e num exame vulvovaginal compatível com esta patologia. O padrão de diagnóstico é o exame microscópico a fresco, preferencialmente com recurso a contraste de fase. (Figura 7.2)



**Figura 7.2** Vaginite aeróbica/vaginite inflamatória observada por exame microscópico a fresco (400x, contraste de fase).

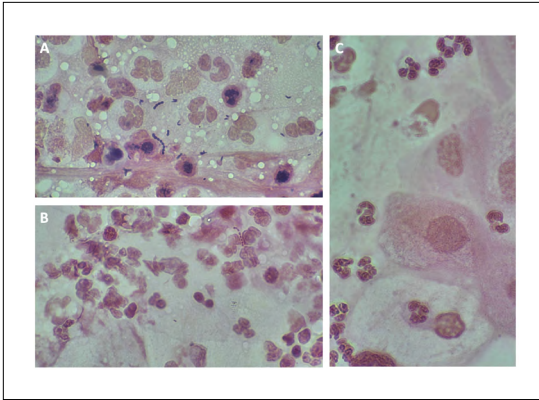
A- Vaginite aeróbica moderada B e C- Vaginite aeróbica/vaginite inflamatória grave

O diagnóstico pode ser estabelecido na presença de:

1. redução ou ausência de morfotipos de *Lactobacillus*;
2. presença de outras bactérias (pequenos bacilos ou cocos, sendo que estes últimos podem encontrar-se em cadeias);
3. uma quantidade significativa de células inflamatórias;
4. presença de células epiteliais parabasais;
5. pH elevado e
6. prova das aminas negativa.<sup>4,9</sup>

A Tabela 7.1 mostra um sistema de pontuação da VA, que pode ser usado para diagnosticar e classificar a sua gravidade. A pontuação de VA resulta do somatório de todas as subpontuações (grau lactobacilar [LbG], quantidade de leucócitos, proporção de leucócitos tóxicos, microbiota de fundo e proporção de células parabasais). Uma pontuação inferior a 3 é normal, 3 ou 4 corresponde a VA ligeira, 5 a 6 representa um caso de VA moderada e uma pontuação superior a 6 corresponde a uma situação de VA grave.<sup>4</sup>

A coloração de Gram não está atualmente validada como ferramenta de diagnóstico da VA/VD, devido à ausência de critérios.<sup>5</sup> (Figura 7.3) Além disso, considera-se que os graus lactobacilares são avaliados com maior precisão pelo exame microscópico a fresco.<sup>44</sup> O pH encontra-se tipicamente aumentado.



**Figura 7.3** Vaginite aeróbica/vaginite inflamatória observada com coloração de Gram (1000x, objetiva de imersão). Cadeias de cocos observadas em A e B

ca isolada.<sup>5</sup> A distinção entre VA/VI e o envolvimento vaginal por líquen plano erosivo pode ser difícil de estabelecer. Contudo, algumas características deste último podem ajudar no diagnóstico diferencial, incluindo a presença de erosões bem demarcadas ou eritema com aspeto brilhante no introito vaginal e o envolvimento de outras mucosas.<sup>46</sup>

## 7.8 Tratamento

Na Tabela 7.2, apresentam-se as opções de tratamento recomendadas. Não existem ensaios clínicos aleatorizados sobre o tratamento de VA/VI. As recomendações que existem baseiam-se em poucos estudos observacionais e em opiniões de peritos.<sup>9,16,47,48</sup>

O regime terapêutico é estabelecido com base nos achados microscópicos: a perturbação na microbiota, a inflamação e a atrofia são tratadas, respetivamente, com antibióticos ou antissépticos tópicos, corticosteroides tópicos e estrogénios tópicos.<sup>4</sup> Normalmente, na VA/VI grave, é útil utilizar uma associação destes três componentes no início do tratamento. Tanto a clindamicina como a hidrocortisona têm efeito anti-inflamatório. Uma vez que a VA severa/VI é uma doença crónica, recomenda-se um tratamento de manutenção, durante dois a seis meses.<sup>16</sup>

Em situações de VA moderada, quando não há suspeita de doença imunoinflamatória subjacente, o tratamento com um regime de clindamicina ou cloreto de dequalínio pode ter bons resultados.<sup>4,49</sup> Em casos em que a microbiota apresenta apenas uma perturbação ligeira ou moderada (grau lactobacilar IIa ou IIb) e sem sinais graves de inflamação (pontuações de VA inferiores a 5), o tratamento apenas com antibióticos tópicos ou antissépticos pode ser eficaz.

A canamicina apresenta bons resultados contra bacilos Gram-negativos, não perturba os lactobacilos vaginais e também se revelou eficaz no tratamento da VA, quando utilizada num regime de 100 mg por via vaginal durante seis dias consecutivos.<sup>50</sup>

Não se recomendam culturas bacterianas de rotina do corrimento vaginal. Contudo, estas podem ser utilizadas para excluir as infeções por estreptococos do grupo A.<sup>45</sup>

Recomenda-se a exclusão da presença de *T. vaginalis* através de um teste de amplificação de ácidos nucleicos, especialmente nos casos mais graves, uma vez que as características de ambas as condições podem ser muito semelhantes. Em mulheres pós-menopáusicas, o diagnóstico diferencial com a vaginite atrófica não é fácil, mas a VI não responde à terapêutica estrogénica.

A moxifloxacina oral demonstrou alguma eficácia no tratamento da VA. Quase dois terços das doentes tratadas com um regime de 400 mg de moxifloxacina, uma vez por dia, durante seis dias ficaram curadas, das que receberam um segundo curso de tratamento, 85% ficaram curadas.<sup>51</sup> No entanto, não se justifica a exposição da mulher a um antibiótico sistémico quando a patologia pode ser tratada com um regime tópico.

É de salientar que o metronidazol (vaginal ou oral) não é uma opção terapêutica de eleição, porque as bactérias associadas à VA/VI não são espécies anaeróbias.

**TABELA 7.2** Tratamentos recomendados em caso de vaginite aeróbica/vaginite inflamatória grave

<sup>(a)</sup> Pacientes com risco de desenvolver candidíase

<sup>(b)</sup> Mulheres peri e pós-menopáusicas

Tratamentos recomendados em caso de VA/VI grave		Regime
Clindamicina	Creme de clindamicina a 2%	5 g por via vaginal, uma vez por dia, ao deitar, durante 2 a 4 semanas; ponderar uma terapêutica de manutenção, duas vezes por semana, durante 2 a 6 meses <sup>16,47</sup>
	Óvulos de 100 mg de clindamicina	2 óvulos por via vaginal, uma vez por dia, ao deitar, durante 2 a 4 semanas; ponderar uma terapêutica de manutenção, duas vezes por semana, durante 2 a 6 meses <sup>16,48</sup>
Corticosteroides	Hidrocortisona 300 – 500 mg	Por via vaginal, uma vez por dia, ao deitar, durante 2 a 4 semanas; ponderar uma terapêutica de manutenção, duas vezes por semana, durante 2 a 6 meses <sup>48</sup>
	Óvulos de 25 mg de acetato de cortisona	Por via vaginal, uma vez por dia, ao deitar, durante 2 a 4 semanas; ponderar uma terapêutica de manutenção, duas vezes por semana, durante 2 a 6 meses <sup>47</sup>
<b>Tratamentos complementares da VI</b>		
Fluconazol <sup>(a)</sup>	Fluconazol 150 mg	Por via oral, uma vez por semana, durante 2 a 6 meses
Estradiol ou estriol <sup>(b)</sup>	Creme ou óvulo de estradiol ou estriol	Por via vaginal, duas vezes por semana, durante 2 a 6 meses
<b>Tratamentos recomendados em caso de VA/VI moderada</b>		
Cloreto de dequalínio	Comprimido vaginal de 10 mg de cloreto de dequalínio	10 mg uma vez por dia, ao deitar, durante 6 dias <sup>43,49</sup>
Clindamicina	Creme de clindamicina a 2%	5 g por via vaginal, uma vez por dia, ao deitar, durante 7 dias <sup>4</sup>

Caso haja uma doença subjacente à VI, como a doença de Crohn, o tratamento adequado desta patologia com imunomoduladores parece permitir controlar eficazmente a primeira.<sup>4,9,15</sup>

Nas mulheres pós-menopáusicas, dado que é difícil distinguir entre VA/VI e vaginite atrófica, pode experimentar-se o tratamento com estrogénios vaginais ou com prasterona, isoladamente.<sup>9</sup> Este tratamento pode também ser utilizado em mulheres na perimenopausa, uma vez que tem um efeito positivo na microbiota vaginal natural, rica em lactobacilos.<sup>16</sup>

Apesar dos benefícios teóricos dos probióticos e prebióticos, são poucos os dados que efetivamente demonstram benefício na sua utilização.<sup>52</sup> Num ensaio aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo, Heczko *et al.* demonstraram que a suplementação da antibioterapia padrão com probióticos orais prolongava o tempo de remissão em doentes com VA/VB recorrente e melhorava os parâmetros clínicos e microbiológicos.<sup>53</sup>

## 7.9

### Situações especiais (gravidez, pós-parto/amamentação)

Como já foi referido, a VA está associada a desfechos adversos da gravidez, tais como aborto espontâneo, parto pré-termo, RPM e morte fetal, infeção aeróbica intra-amniótica e corioamniotite.<sup>10</sup> Ainda assim, não existe qualquer recomendação no sentido da realização de um rastreio sistemático durante a gravidez. Os autores optam por tratar a condição quando esta é diagnosticada e recomendam, apesar da ausência de dados de boa qualidade, que o rastreio seja feito em mulheres com desfechos obstétricos adversos prévios, possivelmente associados a VA/VI.

Os SGB, *E. coli* e *S. aureus* estão frequentemente associados a VA/VI e também a desfechos obstétricos adversos. No entanto, nem todas as mulheres colonizadas por estas bactérias preenchem os critérios de VA/VI.

Estima-se que 7 a 25% das mulheres grávidas entre as 35 e as 37 semanas de gestação são positivas para SGB.<sup>54-56</sup> Recomenda-se o rastreio universal de SGB, uma vez que esta é a principal causa de mortalidade e morbidade neonatal em todo o mundo<sup>57</sup> e a infeção vaginal ascendente pode originar corioamniotite, RPM e endometrite, resultando em sépsis neonatal e morte fetal.<sup>58-60</sup>

A *E. coli* responsável pela VA parece ser uma estirpe distinta das isoladas do intestino, da bexiga ou de outros locais de infeção, pelo que pode haver estirpes específicas desta bactéria que provocam doença materna.<sup>61</sup> A *E. coli* está associada a desfechos adversos da gravidez e pode causar infeções frequentes, principalmente do trato urinário e da vagina em mulheres grávidas, especialmente no terceiro trimestre.

O *S. aureus* secreta exotoxinas capazes de induzir a cascata responsável pela regulação positiva da transcrição de genes pró-inflamatórios e está presente em 4 a 22% das mulheres grávidas.<sup>62,63</sup> É uma das principais causas de septicemia tardia em recém-nascidos<sup>64</sup> e um dos principais agentes patogénicos nas unidades de cuidados intensivos pediátricos.<sup>65</sup>

Apesar dos dados limitados, não se sabe ao certo se existe alguma vantagem no rastreio de VA/VI, bem como de outras bactérias para além de SGB, no terceiro trimestre da gravidez.<sup>17</sup>

A clindamicina é um antibiótico de largo espetro e a sua utilização em mulheres grávidas

reduz a incidência de parto pré-termo.<sup>66-70</sup> É considerado um fármaco de categoria B na *Pregnancy and Lactation Labeling Rule* da FDA.<sup>69</sup> Os dados sobre a sua utilização em todos os trimestres são tranquilizadores.<sup>71,72</sup> A via de administração é vaginal, sob a forma de creme a 2% ou em comprimidos vaginais de 100 mg. É pouco provável que a utilização de clindamicina durante a amamentação cause efeitos indesejáveis no recém-nascido, sendo contudo preferível a via de administração vaginal.<sup>73</sup>

Tanto a moxifloxacina como a canamicina demonstraram eficácia no tratamento de VA/VI em mulheres não grávidas. Contudo, dados os riscos potenciais para o feto, a utilização destes compostos deve ser evitada durante a gravidez.<sup>74,50,75</sup>

A utilização de probióticos orais ou vaginais pode ser considerada e tem uma eficácia limitada na melhoria das condições da microbiota vaginal, e não se verificou um impacto claro nos desfechos da gravidez.<sup>53,76-78</sup>

## 7.10

### Perspetivas futuras

O conhecimento sobre a VA/VI continua a ser bastante limitado. É claramente necessária mais informação para permitir um melhor tratamento das mulheres com quadros de vaginite, mas também para reduzir as complicações associadas.

A compreensão completa da etiologia da doença permitiria o desenvolvimento racional de tratamentos adequados e eficazes. Tentou-se utilizar modelos animais, baseados na inoculação de bactérias, mas não está provado que a etiologia da VA/VI seja puramente infecciosa.<sup>79</sup>

A importância do rastreio e tratamento da VA/VI durante a gravidez é uma área que necessita urgentemente de ser estudada.

É necessário melhorar a definição da doença e o conseqüente desenvolvimento de ferramentas de diagnóstico. O desenvolvimento e a validação de critérios de diagnóstico através da coloração de Gram podem ser úteis para aumentar a exatidão do diagnóstico.<sup>80</sup> Embora tenham sido feitas algumas tentativas de desenvolvimento de testes moleculares, estes ainda necessitam de ser melhorados e validados. Os métodos baseados em PCR destinados a detetar bactérias habitualmente associadas à VA/VI podem ser de alguma utilidade no futuro, especialmente em contextos em que não seja possível recorrer à microscopia.<sup>16,24,47</sup> É provável que a inteligência artificial venha a revolucionar este campo.<sup>80</sup> Até lá, é necessária mais formação dos médicos relativamente ao exame microscópico a fresco.

## Recomendações

Recomendação	Qualidade da evidência	Força da recomendação
Não existe qualquer recomendação de tratamento da vaginite aeróbica/vaginite inflamatória assintomática para aumentar a eliminação do HPV.	5	D
O padrão para o diagnóstico da vaginite aeróbica/vaginite inflamatória é o exame microscópico a fresco.	3b	C
A pontuação de VA pode ser usada para a classificação da vaginite aeróbica.	4	C
Não se recomendam culturas bacterianas de rotina do corrimento vaginal.	5	D
Em casos graves de suspeita de vaginite aeróbica/vaginite inflamatória, a presença de <i>T. vaginalis</i> deve ser excluída através de um teste molecular.	5	D
O tratamento é estabelecido com base nos achados microscópicos.	4	C
Normalmente, é recomendada uma combinação de antibióticos ou antissépticos tópicos, corticosteroides tópicos e estrogénios tópicos.	4	C
Nas formas moderadas de vaginite aeróbica, pode fazer-se um regime de tratamento com clindamicina tópica ou cloreto de dequalínio.	5	D
Nas formas graves de vaginite aeróbica, recomenda-se um tratamento de manutenção, durante um período de dois a seis meses.	5	D
Quando existe uma doença subjacente à vaginite inflamatória (por exemplo, doença de Crohn ou tratamento com rituximab), deve começar por controlar-se o problema subjacente.	4	C
Nas mulheres pós-menopáusicas com suspeita de vaginite aeróbica/vaginite inflamatória, deve começar-se por um tratamento com estrogénios tópicos.	5	D
Não é recomendada a utilização de prebióticos ou probióticos.	4	C
Não existe qualquer recomendação para o rastreio de vaginite aeróbica/vaginite inflamatória durante a gravidez.	5	D

## Bibliografia

- Gray, L. A.; Barnes, M. L., VAGINITIS IN WOMEN, DIAGNOSIS AND TREATMENT. *Am J Obstet Gynecol* 1965, 92, 125-36.
- Gardner, H. L., Desquamative inflammatory vaginitis: a newly defined entity. *Am J Obstet Gynecol* 1968, 102, (8), 1102-5.
- Donders, G. G.; Vereecken, A.; Bosmans, E.; Dekeersmaecker, A.; Salembier, G.; Spitz, B., Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *Bjog* 2002, 109, (1), 34-43.
- Donders, G. G. G.; Bellen, G.; Grinceviciene, S.; Ruban, K.; Vieira-Baptista, P., Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol* 2017, 168, (9-10), 845-858.
- Vieira-Baptista, P.; Grincevicienė, Š.; Oliveira, C.; Fonseca-Moutinho, J.; Chery, F.; Stockdale, C. K., The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Vaginal Wet Mount Microscopy Guidelines: How to Perform, Applications, and Interpretation. *J Low Genit Tract Dis* 2021, 25, (2), 172-180.
- Lev-Sagie, A.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Vieira-Baptista, P., The Vaginal Microbiome: II. Vaginal Dysbiotic Conditions. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 79-84.
- De Seta, F.; Lonnee-Hoffmann, R.; Campisciano, G.; Comar, M.; Verstraelen, H.; Vieira-Baptista, P.; Ventolini, G.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: III. The Vaginal Microbiome in Various Urogenital Disorders. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 85-92.
- Ventolini, G.; Vieira-Baptista, P.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome:

- IV. The Role of Vaginal Microbiome in Reproduction and in Gynecologic Cancers. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 93-98.
9. Reichman, O.; Sobel, J., Desquamative inflammatory vaginitis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014, 28, (7), 1042-50.
  10. Ma, X.; Wu, M.; Wang, C.; Li, H.; Fan, A.; Wang, Y.; Han, C.; Xue, F., The pathogenesis of prevalent aerobic bacteria in aerobic vaginitis and adverse pregnancy outcomes: a narrative review. *Reprod Health* 2022, 19, (1), 21.
  11. Zodzika, J.; Rezeberga, D.; Jermakova, I.; Vasina, O.; Vedmedovska, N.; Donders, G., Factors related to elevated vaginal pH in the first trimester of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011, 90, (1), 41-6.
  12. Donders, G. G.; Van Calsteren, K.; Bellen, G.; Reybrouck, R.; Van den Bosch, T.; Riphagen, I.; Van Lierde, S., Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *Bjog* 2009, 116, (10), 1315-24.
  13. Pereira, N.; Edlind, T. D.; Schlievert, P. M.; Nyirjesy, P., Vaginal toxic shock reaction triggering desquamative inflammatory vaginitis. *J Low Genit Tract Dis* 2013, 17, (1), 88-91.
  14. Zaino, R. J.; Nucci, M. R.; Kurman, R. J., Diseases of the Vagina. In *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, Kurman, R. J.; Hedrick Ellenson, L.; Ronnett, B. M., Eds. *Springer US: New York, NY*, 2018; pp 1-63.
  15. Shukla, A.; Surapaneni, S.; Sobel, J. D., Desquamative Inflammatory Vaginitis as an Extraintestinal Manifestation of Crohn's Disease. *Current Infectious Disease Reports* 2020, 22, (9), 24.
  16. Paavonen, J.; Brunham, R. C., Bacterial Vaginosis and Desquamative Inflammatory Vaginitis. *N Engl J Med* 2018, 379, (23), 2246-2254.
  17. Nguyen, A. T. C.; Le Nguyen, N. T.; Hoang, T. T. A.; Nguyen, T. T.; Tran, T. T. Q.; Tran, D. N. T.; Nguyen, A. T. K.; Tran, L. M.; Nguyen, D. H. C.; Le, T. M.; Ho, B. D.; Rööp, T.; Köljalg, S.; Štšepetova, J.; Van Le, A.; Salumets, A.; Mändar, R., Aerobic vaginitis in the third trimester and its impact on pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022, 22, (1), 432.
  18. Gondo, D. C.; Duarte, M. T.; da Silva, M. G.; de Lima Parada, C. M., Abnormal vaginal flora in low-risk pregnant women cared for by a public health service: prevalence and association with symptoms and findings from gynecological exams. *Rev Lat Am Enfermagem* 2010, 18, (5), 919-27.
  19. Villaseca, R.; Ovalle, A.; Amaya, F.; Labra, B.; Escalona, N.; Lizana, P.; Montoya, M. J.; Lillo, E.; Martínez, M. A., [Vaginal infections in a Family Health Clinic in the Metropolitan Region, Chile]. *Rev Chilena Infectol* 2015, 32, (1), 30-6.
  20. Donders, G. G.; Gonzaga, A.; Marconi, C.; Donders, F.; Michiels, T.; Eggermont, N.; Bellen, G.; Lule, J.; Byamughisa, J., Increased vaginal pH in Ugandan women: what does it indicate? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016, 35, (8), 1297-303.
  21. Vieira-Baptista, P.; Grinceviciene, S.; Bellen, G.; Sousa, C.; Saldanha, C.; Broeck, D. V.; Bogers, J. P.; Donders, G., Genital Tract Infections in an Isolated Community: 100 Women of the Príncipe Island. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2017, 2017, 3058569.
  22. Yalew, G. T.; Muthupandian, S.; Hagos, K.; Negash, L.; Venkatraman, G.; Hagos, Y. M.; Meles, H. N.; Weldehaweriat, H. H.; Al-Dahmishi, H. O. M.; Saki, M., Prevalence of bacterial vaginosis and aerobic vaginitis and their associated risk factors among pregnant women from northern Ethiopia: A cross-sectional study. *PLoS One* 2022, 17, (2), e0262692.
  23. Tibaldi, C.; Cappello, N.; Latino, M. A.; Polarolo, G.; Masuelli, G.; Cavallo, F.; Benedetto, C., Maternal risk factors for abnormal vaginal flora during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2016, 133, (1), 89-93.
  24. Rummyantseva, T. A.; Bellen, G.; Savochkina, Y. A.; Guschin, A. E.; Donders, G. G., Diagnosis of aerobic vaginitis by quantitative real-time PCR. *Arch Gynecol Obstet* 2016, 294, (1), 109-14.
  25. Vieira-Baptista, P.; Lima-Silva, J.; Pinto, C.; Saldanha, C.; Beires, J.; Martinez-de-Oliveira, J.; Donders, G., Bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vaginal inflammation and major Pap smear abnormalities. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016, 35, (4), 657-64.
  26. Tomusiak, A.; Heczko, P. B.; Janeczko, J.; Adamski, P.; Pilarczyk-Zurek, M.; Strus, M., Bacterial infections of the lower genital tract in fertile and infertile women from the southeastern Poland. *Ginekol Pol* 2013, 84, (5), 352-8.
  27. Donders, G. G., The prevalence of bacterial vaginosis and aerobic vaginitis in young Finish women. *Apmis* 2011, 119, (3), 224-5; author reply 226.
  28. Geng, N.; Wu, W.; Fan, A.; Han, C.; Wang, C.; Wang, Y.; Xue, F., Analysis of the Risk Factors for Aerobic Vaginitis: A Case-Control Study. *Gynecol Obstet Invest* 2015.
  29. Vempati, Y. S.; Sobel, J. D., Desquamative Inflammatory Vaginitis as an Expression of Systemic Lupus Erythematosus. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (4), 345-346.
  30. Yockey, L.; Dowst, S.; Zonozi, R.; Huizenga, N.; Murphy, P.; Laliberte, K.; Rosenthal, J.; Niles, J. L.; Mitchell, C. M., Inflammatory vaginitis in women on long-term rituximab treatment for autoimmune disorders. *BMC Womens Health* 2021, 21, (1), 285.
  31. Mascellino, M. T.; Iona, E.; legri, F.; Catania, S.; Trinchieri, V.; Oliva, P.; Amenta, L.; Revérberi, L.; Sorice, F., Evaluation of vaginal microflora in patients infected with HIV. *Microbiologica* 1991, 14, (4), 343-9.
  32. Marconi, C.; Donders, G. G.; Martin, L. F.; Ramos, B. R.; Duarte, M. T.; Parada, C. M.; Tristão, A. R.; Silva, M. G., Chlamydial infection in a high risk population: association with vaginal flora patterns. *Arch Gynecol Obstet* 2012, 285, (4), 1013-8.
  33. Donders, G.; De Wet, H. G.; Hoof, P.; Desmyter, J., Lactobacilli in Papanicolaou smears, genital infections, and pregnancy. *Am J Perinatol* 1993, 10, (5), 358-61.
  34. Jahic, M.; Mulavdic, M.; Hadzimemedovic, A.; Jahic, E., Association between aerobic vaginitis, bacterial vaginosis



- and squamous intraepithelial lesion of low grade. *Med Arch* 2013, 67, (2), 94-6.
35. Plisko, O.; Zodzika, J.; Jermakova, I.; Pcolkina, K.; Prusakevica, A.; Liepniece-Karele, I.; Donders, G. G. G.; Rezeberga, D., Aerobic Vaginitis-Underestimated Risk Factor for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Diagnosics (Basel)* 2021, 11, (1).
  36. MacPhee, R. A.; Miller, W. L.; Gloor, G. B.; McCormick, J. K.; Hammond, J. A.; Burton, J. P.; Reid, G., Influence of the vaginal microbiota on toxic shock syndrome toxin 1 production by *Staphylococcus aureus*. *Appl Environ Microbiol* 2013, 79, (6), 1835-42.
  37. Donders, G.; Bellen, G.; Rezeberga, D., Aerobic vaginitis in pregnancy. *Bjog* 2011, 118, (10), 1163-70.
  38. Rezeberga, D.; Lazdane, G.; Kroica, J.; Sokolova, L.; Donders, G. G., Placental histological inflammation and reproductive tract infections in a low risk pregnant population in Latvia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008, 87, (3), 360-5.
  39. Vedmedovska, N.; Rezeberga, D.; Teibe, U.; Polukarova, S.; Donders, G. G., Fetal growth restriction in Latvia. *Int J Gynaecol Obstet* 2010, 111, (2), 185-6.
  40. Yang, S.; Zhang, Y.; Liu, Y.; Wang, J.; Chen, S.; Li, S., Clinical Significance and Characteristic Clinical Differences of Cytolytic Vaginosis in Recurrent Vulvovaginitis. *Gynecol Obstet Invest* 2017, 82, (2), 137-143.
  41. Donders, G. G.; Van Calsteren, C.; Bellen, G.; Reybrouck, R.; Van den Bosch, T.; Riphagen, I.; Van Lierde, S., Association between abnormal vaginal flora and cervical length as risk factors for preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010.
  42. Cauci, S.; Culhane, J. F.; Di Santolo, M.; McCollum, K., Among pregnant women with bacterial vaginosis, the hydrolytic enzymes sialidase and prolidase are positively associated with interleukin-1beta. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 198, (1), 132.e1-7.
  43. Nyirjesy, P.; Peyton, C.; Weitz, M. V.; Mathew, L.; Culhane, J. F., Causes of chronic vaginitis: analysis of a prospective database of affected women. *Obstet Gynecol* 2006, 108, (5), 1185-91.
  44. Donders, G. G.; Vereecken, A.; Dekeersmaecker, A.; Van Bulck, B.; Spitz, B., Wet mount microscopy reflects functional vaginal lactobacillary flora better than Gram stain. *J Clin Pathol* 2000, 53, (4), 308-13.
  45. Donders, G.; Greenhouse, P.; Donders, F.; Engel, U.; Paavonen, J.; Mendling, W., Genital Tract GAS Infection ISIDOG Guidelines. *J Clin Med* 2021, 10, (9).
  46. Simpson, R. C.; Thomas, K. S.; Leighton, P.; Murphy, R., Diagnostic criteria for erosive lichen planus affecting the vulva: an international electronic-Delphi consensus exercise. *Br J Dermatol* 2013, 169, (2), 337-43.
  47. Sobel, J. D.; Reichman, O.; Misra, D.; Yoo, W., Prognosis and treatment of desquamative inflammatory vaginitis. *Obstet Gynecol* 2011, 117, (4), 850-855.
  48. Sobel, J. D., Desquamative inflammatory vaginitis: a new subgroup of purulent vaginitis responsive to topical 2% clindamycin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 171, (5), 1215-20.
  49. Mendling, W.; Weissenbacher, E. R.; Gerber, S.; Prasauskas, V.; Grob, P., Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. *Arch Gynecol Obstet* 2016, 293, (3), 469-84.
  50. Tempera, G.; Furneri, P. M., Management of aerobic vaginitis. *Gynecol Obstet Invest* 2010, 70, (4), 244-9.
  51. Wang, C.; Han, C.; Geng, N.; Fan, A.; Wang, Y.; Yue, Y.; Zhang, H.; Xue, F., Efficacy of oral moxifloxacin for aerobic vaginitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016, 35, (1), 95-101.
  52. Borges, S.; Silva, J.; Teixeira, P., The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Arch Gynecol Obstet* 2014, 289, (3), 479-89.
  53. Heczko, P. B.; Tomusiak, A.; Adamski, P.; Jakimiuk, A. J.; Stefański, G.; Mikołajczyk-Cichońska, A.; Suda-Szczurek, M.; Strus, M., Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Womens Health* 2015, 15, 115.
  54. Rocchetti, T. T.; Marconi, C.; Rall, V. L.; Borges, V. T.; Corrente, J. E.; da Silva, M. G., Group B streptococci colonization in pregnant women: risk factors and evaluation of the vaginal flora. *Arch Gynecol Obstet* 2011, 283, (4), 717-21.
  55. Zhou, X.; Brotman, R. M.; Gajjar, P.; Abdo, Z.; Schüette, U.; Ma, S.; Ravel, J.; Forney, L. J., Recent advances in understanding the microbiology of the female reproductive tract and the causes of premature birth. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2010, 2010, 737425.
  56. Romero, R.; Chaiworapongsa, T.; Espinoza, J., Micronutrients and intrauterine infection, preterm birth and the fetal inflammatory response syndrome. *J Nutr* 2003, 133, (5 Suppl 2), 1668s-1673s.
  57. Seale, A. C.; Bianchi-Jassir, F.; Russell, N. J.; Kohli-Lynch, M.; Tann, C. J.; Hall, J.; Madrid, L.; Blencowe, H.; Cousens, S.; Baker, C. J.; Bartlett, L.; Cutland, C.; Gravett, M. G.; Heath, P. T.; Ip, M.; Le Doare, K.; Madhi, S. A.; Rubens, C. E.; Saha, S. K.; Schrag, S. J.; Sobanjo-Ter Meulen, A.; Vekemans, J.; Lawn, J. E., Estimates of the Burden of Group B Streptococcal Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children. *Clin Infect Dis* 2017, 65, (suppl\_2), S200-s219.
  58. Tsolia, M.; Psoma, M.; Gavrilis, S.; Petrochilou, V.; Michalas, S.; Legakis, N.; Karpathios, T., Group B streptococcus colonization of Greek pregnant women and neonates: prevalence, risk factors and serotypes. *Clin Microbiol Infect* 2003, 9, (8), 832-8.
  59. Vornhagen, J.; Armistead, B.; Santana-Ufret, V.; Gendrin, C.; Merillat, S.; Coleman, M.; Quach, P.; Boldenow, E.; Alishetti,



- V.; Leonhard-Melief, C.; Ngo, L. Y.; Whidbey, C.; Doran, K. S.; Curtis, C.; Waldorf, K. M. A.; Nance, E.; Rajagopal, L., Group B streptococcus exploits vaginal epithelial exfoliation for ascending infection. *J Clin Invest* 2018, 128, (5), 1985-1999.
60. Shabayek, S.; Spellerberg, B., Group B Streptococcal Colonization, Molecular Characteristics, and Epidemiology. *Front Microbiol* 2018, 9, 437.
61. Lobos, O.; Padilla, C., Phenotypic characterization and genomic DNA polymorphisms of Escherichia coli strains isolated as the sole micro-organism from vaginal infections. *Microbiology (Reading)* 2009, 155, (Pt 3), 825-830.
62. Top, K. A.; Buet, A.; Whittier, S.; Ratner, A. J.; Saiman, L., Predictors of Staphylococcus aureus Rectovaginal Colonization in Pregnant Women and Risk for Maternal and Neonatal Infections. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2012, 1, (1), 7-15.
63. Bourgeois-Nicolaos, N.; Lucet, J. C.; Daubié, C.; Benchaba, F.; Rajguru, M.; Ruimy, R.; Andreumont, A.; Armand-Lefèvre, L., Maternal vaginal colonisation by Staphylococcus aureus and newborn acquisition at delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010, 24, (5), 488-91.
64. Grass, B.; Leone, A., Severe complications in preterm infant with late-onset Staphylococcus aureus sepsis. *Swiss Soc Neonatol* 2013.
65. Lazenby, G. B.; Soper, D. E.; Beardsley, W.; Salgado, C. D., Methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization among women admitted for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2012, 206, (4), 329.e1-5.
66. Larsson, P. G.; Fåhræus, L.; Carlsson, B.; Jakobsson, T.; Forsum, U., Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin: a randomised consent design study according to Zelen. *Bjog* 2006, 113, (6), 629-37.
67. Subramaniam, A.; Abramovici, A.; Andrews, W. W.; Tita, A. T., Antimicrobials for preterm birth prevention: an overview. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012, 2012, 157159.
68. Schmitz, T.; Sentilhes, L.; Lorthé, E.; Gallot, D.; Madar, H.; Doret-Dion, M.; Beucher, G.; Charlier, C.; Cazanave, C.; Delorme, P.; Garabédian, C.; Azria, E.; Tessier, V.; Sénat, M. V.; Kayem, G., Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019, 236, 1-6.
69. Ugwumadu, A.; Manyonda, I.; Reid, F.; Hay, P., Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003, 361, (9362), 983-8.
70. Kiss, H.; Petricevic, L.; Husslein, P., Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *Bmj* 2004, 329, (7462), 371.
71. Workowski, K. A.; Bachmann, L. H.; Chan, P. A.; Johnston, C. M.; Muzny, C. A.; Park, I.; Reno, H.; Zenilman, J. M.; Bolan, G. A., Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021, 70, (4), 1-187.
72. Lamont, R. F.; Nhan-Chang, C. L.; Sobel, J. D.; Workowski, K.; Conde-Agudelo, A.; Romero, R., Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011, 205, (3), 177-90.
73. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Clindamycin. [Updated 2021 Feb 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501208/>. 2006.
74. Von Keutz, E.; Rühl-Fehlert, C.; Drommer, W.; Rosenbruch, M., Effects of ciprofloxacin on joint cartilage in immature dogs immediately after dosing and after a 5-month treatment-free period. *Arch Toxicol* 2004, 78, (7), 418-24.
75. Wang, Z.; Liou, L., Auditory effect of kanamycin given to newborn guinea pigs whose mothers received kanamycin during pregnancy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994, 103, (12), 983-5.
76. Russo, R.; Edu, A.; De Seta, F., Study on the effects of an oral lactobacilli and lactoferrin complex in women with intermediate vaginal microbiota. *Arch Gynecol Obstet* 2018, 298, (1), 139-145.
77. Samuel, T. M.; Sakwinska, O.; Makinen, K.; Burdge, G. C.; Godfrey, K. M.; Silva-Zolezzi, I., Preterm Birth: A Narrative Review of the Current Evidence on Nutritional and Bioactive Solutions for Risk Reduction. *Nutrients* 2019, 11, (8).
78. Othman, M.; Neilson, J. P.; Alfirevic, Z., Probiotics for preventing preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, (1), Cd005941.
79. Fatahi Dehpahni, M.; Chehri, K.; Azadbakht, M., Therapeutic effects of silver nanoparticle and L-carnitine on aerobic vaginitis in mice: an experimental study. *Bioimpacts* 2022, 12, (1), 33-42.
80. Dong, M.; Wang, C.; Li, H.; Yan, Y.; Ma, X.; Li, H.; Li, X.; Wang, H.; Zhang, Y.; Qi, W.; Meng, K.; Tian, W.; Wang, Y.; Fan, A.; Han, C.; Donders, G. G. G.; Xue, F., Aerobic Vaginitis Diagnosis Criteria Combining Gram Stain with Clinical Features: An Establishment and Prospective Validation Study. *Diagnostics (Basel)* 2022, 12, (1).



# ATROFIA VULVOVAGINAL

(ordem alfabética)

Susana Aidé  
Švitrigailė Grincevičienė  
Faustino R. Pérez-Lopez  
Isabel do Val

# 8

## 8.1

### Introdução

A redução da produção de estrogénios associada à menopausa produz alterações genitais e sistémicas. Uma das consequências mais comuns e mais desconfortáveis da menopausa é a atrofia vulvovaginal (AVV).<sup>1</sup> São empregues outros termos para designar esta patologia, como vaginite atrófica, atrofia urogenital, síndrome urogenital e síndrome geniturinária da menopausa (SGUM).<sup>2</sup> O termo vaginite atrófica pode ser usado na presença de inflamação, bem como atrofia.<sup>3</sup> Os afrontamentos normalmente desaparecem com o tempo, mas é frequente a AVV persistir, podendo agravar-se se não for tratada.<sup>4</sup>

## 8.2

### Etiologia e fisiopatologia

A parede da vagina possui recetores de estrogénio, progesterona e androgénios. Durante os anos reprodutivos o trato genital feminino mantém o seu trofismo devido à ação estimulante dos estrogénios e da progesterona. A densidade de recetores de estrogénio é maior na vagina e menor nos órgãos genitais externos. Os recetores de progesterona encontram-se na vagina e no epitélio de transição da junção vulvovaginal. Os androgénios também desempenham um papel importante no trofismo do trato genital inferior. A densidade de recetores de androgénio é baixa na vagina e maior nos órgãos genitais externos.<sup>5-11</sup> Com o declínio da função ovárica após a menopausa, o trato genital torna-se atrófico.

O microbioma vaginal (MBV) varia ao longo da vida da mulher. Os níveis de hormonas sexuais, o conteúdo de glicogénio no epitélio vaginal, o ciclo menstrual, o pH vaginal, as relações sexuais e as respostas imunitárias influenciam estas alterações. A predominância de *Lactobacillus spp.* no nicho vaginal é geralmente determinada pela disponibilidade de glicogénio, que se acumula, de forma dependente do estrogénio, no ambiente cervicovaginal.<sup>12-14</sup> O MBV tem sido estudado principalmente em mulheres em idade reprodutiva. Embora te-

tenham sido identificadas 20 espécies de lactobacilos na vagina, esta é normalmente dominada por uma única espécie, geralmente *L. crispatus* ou *L. iners*.<sup>14,15</sup>

Durante os anos reprodutivos, o pH normal é geralmente inferior a 4,5 em mulheres brancas e asiáticas, e ligeiramente superior em mulheres negras e hispânicas.<sup>16</sup> Os lactobacilos na vagina desempenham um importante papel protetor, contrariando o crescimento excessivo de outros microrganismos que podem competir por nutrientes e aderência aos tecidos. Esta função é conseguida através da modulação do sistema imunitário local, da redução do pH vaginal, da produção de ácidos orgânicos (principalmente ácido láctico) e de substâncias antimicrobianas, como as bacteriocinas. O conteúdo em glicogénio do epitélio vaginal altera-se com os níveis de estrogénio e, de modo geral, a presença de níveis elevados de estradiol conduz a um ambiente com predomínio de lactobacilos.<sup>14,15</sup>

Os estrogénios circulantes diminuem drasticamente na menopausa, levando à redução do predomínio de *Lactobacillus spp.* e ao aumento concomitante da diversidade de espécies. Embora haja resultados contraditórios, alguns estudos mostram que a atrofia e a secura moderadas a graves podem estar associadas à presença de um *community state type IV-A* (grupo caracterizado por uma diversidade bacteriana, sem predomínio de *Fannyhessea [Atopobium] spp.* e/ou *Gardnerella spp.*), ao passo que o *community state type IV-B* (correspondente à vaginose bacteriana) é menos sintomático.<sup>14,15</sup>

O hipoestrogenismo induz um declínio no nível de glicogénio presente no epitélio vaginal, que é o substrato utilizado pelos lactobacilos. A consequente depleção de lactobacilos produz um aumento do pH, o que é típico da AVV. No entanto, algumas mulheres pós-menopáusicas continuam a ter uma presença significativa de lactobacilos na sua MBV.<sup>15</sup> A relação entre a microbiota vaginal e os estrogénios demonstra a importância da sua utilização para prevenir ou tratar a AVV. Em mulheres pós-menopáusicas com AVV, a terapêutica vaginal ou oral com estrogénios em baixas doses aumenta eficazmente o nível de *Lactobacillus spp.*, diminui o nível de *Gardnerella spp.* e o pH vaginal, conduzindo também a uma melhoria significativa do índice de maturação vaginal (IMV).<sup>17</sup> A transição de uma MBV com predomínio de lactobacilos para uma MBV sem predomínio de lactobacilos não é abrupta, nem previsível em termos temporais.

O hipoestrogenismo afeta a estrutura e as funções normais dos tecidos genitais, contribuindo em grande medida para a perda da elasticidade da mucosa, induzindo a fusão e a hialinização das fibras de colagénio e a fragmentação das fibras de elastina. O recetor de estrogénio  $\alpha$  (ER- $\alpha$ ) está presente nos tecidos vaginais de mulheres pré e pós-menopáusicas, ao passo que o  $\beta$  (ER- $\beta$ ) parece ter uma expressão nula ou baixa no tecido vaginal na pós-menopausa.

Verifica-se uma redução da hidratação das camadas superficiais da mucosa vaginal, com redução dos mucopolissacáridos e do ácido hialurónico intercelular, o que origina um epitélio estratificado fino, apenas com as camadas basal e parabasal.<sup>18</sup>

## 8.3

### Prevalência e epidemiologia

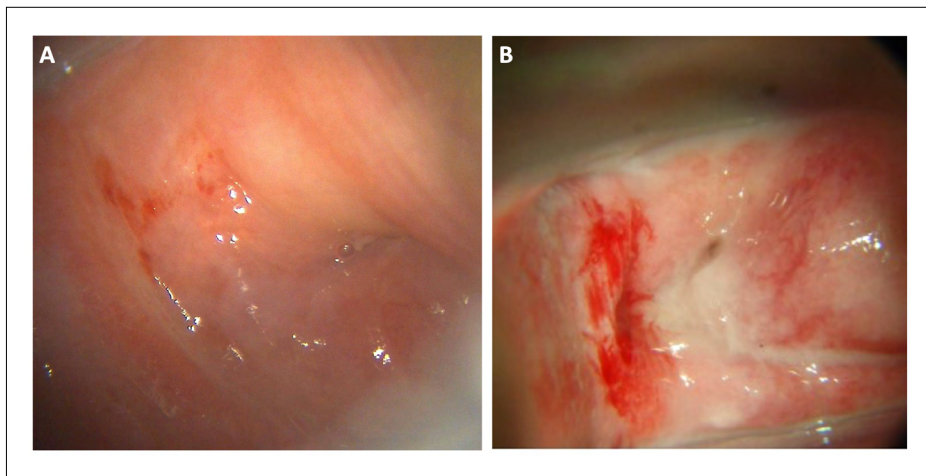
A prevalência de sintomas de AAV autorrelatados varia entre 4% nos primeiros anos após a menopausa e 50% entre as mulheres que estão em menopausa há mais tempo (>10 anos).<sup>19,20</sup>

Para além da menopausa, a AVV pode ser um achado fisiológico durante a amamentação, devido ao hipoestrogenismo transitório, mas significativo, que se verifica durante esse período. Algumas situações não fisiológicas, como disfunções do foro imunitário, falência ovárica prematura, ooforectomia, radioterapia e quimioterapia, também podem causar AVV. Além disso, alguns tratamentos endócrinos, como o tamoxifeno, os inibidores da aromatase, os progestativos e os análogos da hormona libertadora de gonadotropinas podem induzir sintomas de AVV.<sup>1,21</sup>

## 8.4 Complicações

Os sintomas de AVV afetam a qualidade de vida, função sexual, saúde social e mental (sintomas de ansiedade e/ou depressão, isolamento, etc.). A perda de estrogénios predispõe a sintomas urinários como urgência urinária, disúria e nictúria, para além de infeções recorrentes do trato urinário. Os estrogénios desempenham um papel importante na continência urinária através de vários mecanismos, nomeadamente o seu efeito nos vasos da região periuretral, nos músculos estriados e lisos, e no tecido conjuntivo pélvico, pelo que o hipoestrogenismo pode potenciar a incontinência urinária de esforço.<sup>1</sup>

Pode verificar-se uma perda progressiva da elasticidade e da espessura das paredes vaginais, encurtamento do canal vaginal e desaparecimento das rugas da mucosa. Consequentemente, a mucosa pode tornar-se friável e facilmente vulnerável, podendo apresentar petéquias, dispareunia e hemorragia de contacto, que dificultam as relações sexuais.<sup>1</sup> (Figura 8.1)



**Figura 8.1** A e B— Observação colposcópica da vagina de uma mulher pós-menopáusia. Perda das rugas vaginais, petéquias e maior facilidade de ocorrência de hemorragias.

A disfunção sexual pode ser potenciada por outras situações prevalentes nos anos que se seguem à menopausa, tais como: sintomas depressivos, traumatismos, redução da mobilidade, histerectomia prévia, afrontamentos, perturbações do sono, polimedicação, excesso de peso e doenças crónicas (incluindo a síndrome metabólica).<sup>1</sup>

## 8.5

### Sinais e sintomas

Os sintomas mais frequentes da AVV são secreta vaginal, ardor, dor, prurido e irritação vulvar. No exame clínico, podem estar presentes sinais de inflamação vaginal com hiperemia, para além de corrimento amarelado. Estes sintomas podem associar-se a desconforto sexual, incluindo dispareunia e hemorragia pós-coital.<sup>20</sup> Como a uretra e o trigono vesical são tecidos dependentes dos estrogénios, a sua deficiência nas mulheres pós-menopáusicas pode contribuir para a incontinência urinária, urgência urinária e infeções recorrentes do trato urinário.<sup>1</sup>

## 8.6

### Diagnóstico

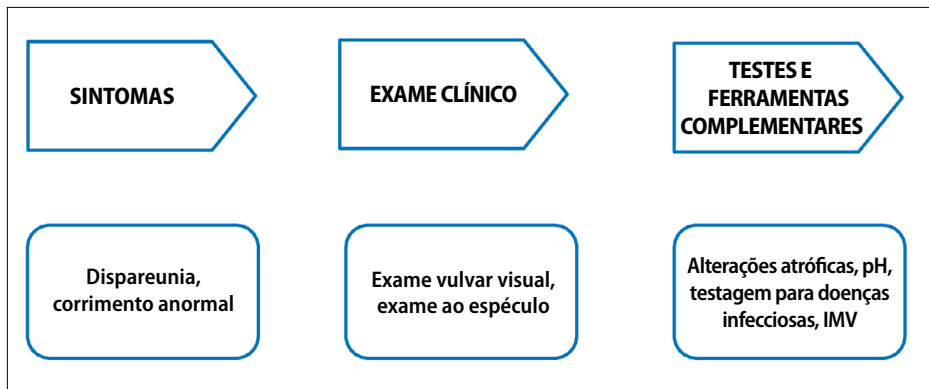
O diagnóstico da AVV baseia-se nos sintomas, complementado pelo exame clínico. Deve-se excluir possíveis patologias que fazem parte do diagnóstico diferencial, tais como vaginite aeróbica/vaginite inflamatória, tricomoníase e dermatose (líquen escleroso, líquen plano erosivo, líquen simples crónico, etc.).<sup>1</sup> (Tabela 8.1)

**TABELA 8.1** Diagnóstico diferencial de doenças ou condições genitais com vaginite atrófica. Adaptado de Pérez-López *et al.*<sup>1</sup>

Doença ou patologia	Características clínicas
Atrofia vaginal	Associada a estados de hipostrogenismo – epitélio vaginal fino e frágil, mas sem inflamação.
Vaginite atrófica	Termo usado na presença de inflamação e atrofia.
Vaginite inflamatória	Síndrome frequentemente não reconhecida, caracterizada por enanema vaginal, petéquias e corrimento purulento (ver capítulo 7).
Tricomoníase	Uma infeção sexualmente transmissível causada pelo protozoário <i>Trichomonas vaginalis</i> (ver capítulo 5).
Líquen plano erosivo	Placas ou erosões vermelhas dolorosas e inflamadas que podem afetar a pele, as unhas e as membranas mucosas, incluindo a zona genital.

Os critérios clínicos de AVV são: secreta vaginal, comichão ou irritação e dispareunia. O exame vulvar pode revelar atrofia dos pequenos lábios, escassez de pelos púbicos, redução do volume dos grandes lábios, retração do vestibulo e presença de uma carúncula uretral. A vagina é normalmente pálida, seca e lisa, apresentando perda das rugas. (Figura 8.1)

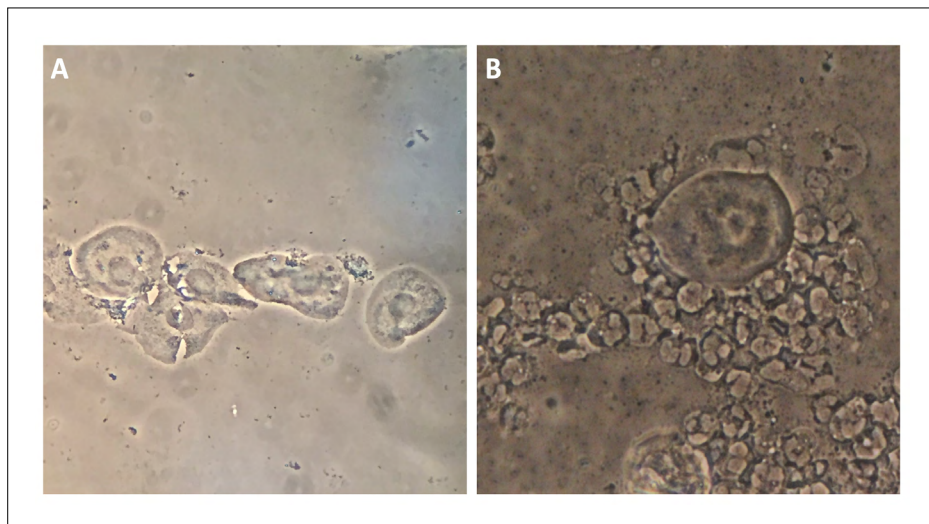
Contudo, em alguns casos, pode ser brilhante e pode estar presente um corrimento purulento. Na presença de sinais de inflamação, pode ser classificada como vaginite atrófica. O IMV (Figura 8.2) não é normalmente necessário na prática clínica, mas pode ser uma forma simples de documentar os achados clínicos e a sua evolução.<sup>1</sup>



**Figura 8.2** Fluxograma da avaliação clínica em caso de suspeita de atrofia vaginal/vaginite atrófica. Adaptado de Pérez-López *et al.* 2021.<sup>1</sup>

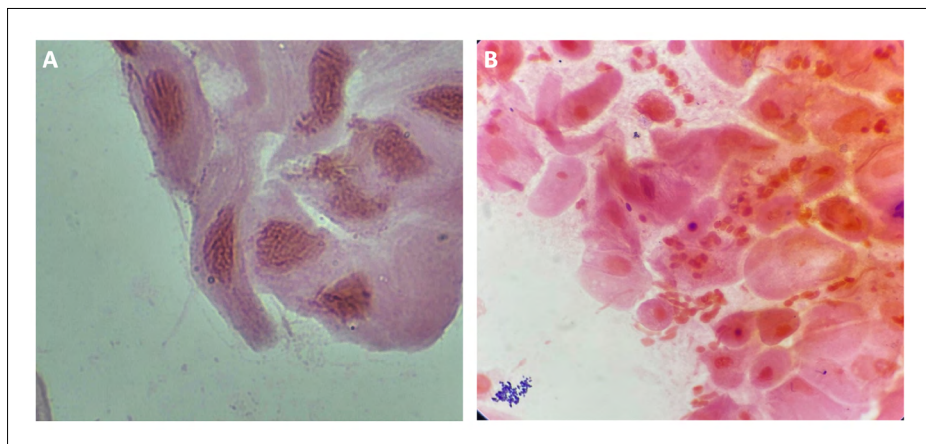
IMV– Índice de maturação vaginal

O exame microscópico a fresco permite uma avaliação imediata do estado hormonal da vagina.<sup>3</sup> A atrofia vaginal caracteriza-se por um aumento das células parabasais e uma diminuição das células superficiais.<sup>3</sup> Por vezes, identifica-se a presença de leucócitos abundantes e de bactérias, que não os morfotipos de *Lactobacillus*, assemelhando-se a uma vaginite inflamatória. (Figura 8.3 e 8.4)



**Figura 8.3** Exame microscópico a fresco (400x, contraste de fase).

A– Atrofia vaginal B– Vaginite atrófica



**Figura 8.4** Coloração de Gram (1000x, objetiva de imersão), atrofia vaginal.

A– Atrofia vaginal B– Vaginite atrófica

Na ausência de outras causas, como presença de infecção ou sémen, um pH vaginal  $>5,0$  é considerado um indicador de atrofia vaginal.<sup>3</sup>

## 8.7

### Tratamento

A AVV pode ser tratada com terapêuticas hormonais e não hormonais. As terapêuticas não hormonais recomendadas incluem lubrificantes e hidratantes vaginais, devendo ser incentivada a continuação da atividade sexual.<sup>22</sup> Nesta secção, serão abordados ambos os tipos de tratamentos.<sup>10</sup> (Tabela 8.2)

<b>TABELA 8.2</b> Recomendações para o tratamento da atrofia vulvovaginal. Adaptado de Pérez-López <i>et al.</i> 2021. <sup>10</sup> AAV – atrofia vulvovaginal, DHEA – dehidroepiandrosterona, IMV– índice de maturação vaginal	
<b>Tratamento</b>	<b>Recomendação</b>
1. Estrogénios vaginais em dose baixa e ultraabaixa	O estradiol, os estrogénios equinos conjugados, o estriol e o promestrieno são eficazes na AVV e não conferem risco de efeitos endometriais ou sistémicos.
2. Prasterona vaginal	A prasterona intravaginal reduz o pH vaginal, melhora o IMV e reduz a dispareunia. Os níveis circulantes de DHEA e dos seus metabolitos (testosterona e estradiol) permanecem no intervalo da pós-menopausa até 52 semanas de utilização.
3. Estrogénios sistémicos	Não devem ser utilizados com o único objetivo de tratar a atrofia vaginal. Trata-se de uma opção a considerar em mulheres que também apresentem sintomas vasomotores. Nem sempre são eficazes no tratamento da AVV.
4. Testosterona vaginal	A testosterona tópica reduz o pH vaginal, aumenta o IMV e o número de lactobacilos. São necessários estudos mais longos e de maior dimensão para avaliar a sua segurança e eficácia.



5 Lubrificantes e hidratantes	Os lubrificantes e os hidratantes estão indicados em mulheres que não possam ou não queiram fazer tratamentos hormonais.
6. LASER vaginal	Existe experiência de utilização de tratamentos com lasers de CO2 e érbio em mulheres com AVV, embora não haja evidência clara dos seus benefícios comparativamente com os tratamentos hormonais. Atualmente, a ISSVD não recomenda a utilização destas tecnologias fora do contexto de ensaios clínicos.
7. Radiofrequência	A radiofrequência microablativa intravaginal foi proposta como uma possível alternativa terapêutica para a AVV, mas os dados são escassos. Atualmente, a ISSVD não recomenda a utilização destas tecnologias fora do contexto de ensaios clínicos.

## Lubrificantes e hidratantes vaginais

Embora sejam menos eficazes que os tratamentos hormonais, algumas mulheres e alguns profissionais de saúde preferem o tratamento não hormonal como primeira opção terapêutica para aliviar os sintomas de AVV.<sup>23</sup> As abordagens não hormonais são particularmente benéficas em mulheres que tenham contra-indicações para a utilização de hormonas ou naquelas que preferam não as usar.<sup>24</sup>

Os lubrificantes podem ser utilizados antes da relação sexual, para reduzir a fricção e o desconforto durante a penetração. Podem ser à base de água, silicone e óleo mineral ou consistir em produtos à base de plantas aplicados na vagina e na vulva e/ou nos genitais do parceiro. No entanto, estes produtos não são eficazes no tratamento das causas subjacentes à AVV.<sup>25</sup>

Os hidratantes aderem à mucosa vaginal, promovendo a re-hidratação e mimetizando a lubrificação fisiológica. Estes produtos melhoram a integridade, a elasticidade e a flexibilidade do tecido vaginal. Devem ser utilizados regularmente (diariamente e a cada três dias). Os hidratantes contêm água e outras substâncias como o ácido hialurónico ou o policarbofilo.<sup>23, 26</sup> O ácido hialurónico é um polímero que se encontra na cartilagem e noutros tecidos moles do corpo. Em ensaios clínicos aleatorizados (RCTs) em que se comparou o ácido hialurónico com placebo ou estrogénios vaginais, todos estes foram associados a uma diminuição da intensidade da secura e da dispareunia (provavelmente porque o placebo tinha um efeito lubrificante). À data, não há evidência de que os produtos com ácido hialurónico tenham um benefício superior aos hidratantes sem ácido hialurónico.<sup>5</sup> Os estudos com a utilização de hidratantes demonstram uma melhoria da secura vaginal e da função sexual, bem como uma melhoria da maturação do epitélio vaginal. Apesar de alguma irritação ligeira associada à sua utilização, não foram registados efeitos adversos graves.<sup>26,27</sup>

## Terapêutica com estrogénios (sistémicos e vaginais) e com moduladores seletivos dos recetores de estrogénio

Os estrogénios vaginais são eficazes no tratamento da AVV. Estão disponíveis várias formulações de baixa dosagem: cremes, óvulos e comprimidos vaginais. As substâncias ativas disponíveis incluem promestrieno, estradiol e estriol.<sup>19,21</sup> A absorção é variável em função do grau de AVV, mas os níveis plasmáticos de estrogénio não excedem o intervalo normal observado na pós-menopausa.<sup>2,19,28</sup> Os estrogénios vaginais tópicos devem ser iniciados com uma aplicação à noite durante duas a três semanas, com uma redução subsequente da

frequência para duas a três vezes por semana, dependendo do grau de atrofia. As mulheres devem ser alertadas para a possibilidade de surgir uma sensação de ardor durante as primeiras semanas e para o facto do efeito máximo demorar cerca de oito semanas a ser atingido.

O promestrieno (3-propil 17 $\beta$ -metil diéter estradiol) é um estrogénio sintético utilizado por via vaginal numa formulação de creme a 1%, que parece ter efeitos apenas intramucosos e que foi testado em mulheres com cancro ginecológico. No entanto, apesar dos resultados promissores, faltam estudos de maior dimensão e duração sobre a sua segurança a longo prazo.<sup>29,30</sup>

As formulações de concentração ultrabaixa de estriol (gel vaginal contendo 50  $\mu$ g/g de estriol ou 30  $\mu$ g associado a *L. crispatus*, formulado na forma de comprimidos vaginais) melhoram significativamente o IMV e o pH, quando comparadas com o placebo, após 12 semanas.<sup>31,32</sup> Os mesmos resultados foram confirmados num ensaio clínico aleatorizado com dupla ocultação em que se comparou a utilização de óvulos de 200  $\mu$ g e 30  $\mu$ g de estriol: às 12 semanas, o IMV e o pH melhoraram de forma semelhante e significativa. Os acontecimentos adversos foram raros e semelhantes entre ambos os grupos.<sup>33</sup>

Uma revisão sistemática da Cochrane avaliou ensaios clínicos aleatorizados em que se compararam estrogénios vaginais com placebo, durante 12 semanas, para o tratamento da AVV. Os autores concluíram que não havia diferenças substanciais nos efeitos das diferentes alternativas de substâncias ativas. No entanto, a espessura do endométrio foi superior nas mulheres que receberam estrogénio em creme, do que nas que usaram anéis, provavelmente devido ao facto das primeiras terem sido expostas a uma dose mais elevada. Neste aspeto, não se verificaram diferenças entre as utilizadoras de comprimidos e de cremes.<sup>34</sup>

Biehl *et al.* publicaram uma revisão sistemática de 53 RCTs sobre a eficácia e a segurança de diferentes estrogénios vaginais utilizados para a SGUM. Os estrogénios vaginais, independentemente da dose e da formulação, demonstraram superioridade, a nível dos resultados objetivos e subjetivos, em comparação com o placebo.

Também mostraram superioridade em relação aos lubrificantes e hidratantes na melhoria dos resultados clínicos objetivos, mas não dos subjetivos. Doses de apenas 4  $\mu$ g demonstraram ser eficazes. Numa revisão de estudos, em que foi feito um ano de tratamento com estrogénios vaginais, a taxa de complicações foi globalmente baixa: vulvovaginites por fungos (0,73%), hemorragia vaginal (0,75%), hiperplasia endometrial (0,06%) e um caso de cancro do endométrio (em mais de 4500 mulheres).<sup>35</sup> Outra revisão sistemática de 20 RCTs relativos à utilização de estrogénio vaginal isolado durante 12 a 52 semanas em mulheres pós-menopáusicas mostrou que a taxa de cancro do endométrio e de hiperplasia foi de 0,03 e 0,4%, respetivamente.<sup>36</sup> Por fim, o tratamento com estrogénio vaginal em mulheres não expostas à terapêutica hormonal de substituição sistémica durante mais de 18 anos, demonstrou que o risco de doenças cardiovasculares, cancro e fratura da anca é semelhante ao das mulheres que não utilizam estrogénio vaginal.<sup>37</sup>

Estão também disponíveis tratamentos sistémicos com estrogénios para doentes com sintomas vasomotores. No entanto, os riscos e benefícios devem ser discutidos. A terapêutica estrogénica sistémica deve ser utilizada em conjunto com progestativos em mulheres com útero intacto ou isoladamente após histerectomia.<sup>38</sup> Pode experimentar-se esta opção

em mulheres que sofrem de atrofia vaginal e sintomas vasomotores concomitantes.<sup>39</sup> No entanto, em algumas mulheres, a terapêutica hormonal sistêmica é insuficiente, podendo ser necessária uma terapêutica local. No estudo Women's Health Initiative, 74% das mulheres afirmaram sentir melhorias após utilizarem terapêutica hormonal sistêmica durante um ano.<sup>40</sup> O facto de até 1/4 das mulheres que utilizam a terapêutica hormonal sistêmica continuarem a apresentar sintomas de atrofia urogenital é motivo suficiente para justificar a não recomendação da terapêutica hormonal sistêmica em mulheres que têm apenas sintomas vaginais. Muitas mulheres necessitam inicialmente de uma combinação de terapêutica estrogénica sistêmica e local, especialmente quando esta é utilizada em doses baixas.<sup>41,42</sup>

O ospemifeno é um modulador seletivo dos recetores de estrogénio (SERM, *selective estrogen receptor modulator*) administrado por via oral.<sup>43</sup> Tem efeitos antagonistas (antiestrogénicos) na mama.<sup>44</sup> Uma vez que o ER- $\beta$  está significativamente reduzido nas mulheres pós-menopáusicas, o ospemifeno parece atuar no ER- $\alpha$ .<sup>6</sup> Não aumenta o risco de hiperplasia endometrial ou de trombose e melhora a densidade mineral óssea.<sup>44</sup> Alguns estudos demonstram que o ospemifeno melhora o IMV e o pH vaginal, e reduz a secura vaginal, bem como a dispareunia.<sup>44</sup> Tratando-se de um medicamento oral, permite evitar o desconforto local relacionado com os excipientes dos sistemas vaginais de administração de medicamentos e pode ser considerado em mulheres com antecedentes de cancro da mama.<sup>45</sup>

### **Terapêutica vaginal com androgénios (testosterona)**

A testosterona intravaginal foi estudada em intervenções de curto prazo (com duração de 4 a 12 semanas). Num estudo com dupla ocultação e controlado contra placebo em mulheres na pré-menopausa, a absorção sistêmica de uma dose intravaginal única de 2 mg produziu níveis séricos suprafsiológicos de testosterona, ao passo que não se verificaram alterações no estradiol.<sup>46</sup> Num estudo aleatorizado conduzido em mulheres com idades compreendidas entre os 40 e os 70 anos, em que se comparou o tratamento vaginal com estrogénios conjugados, testosterona ou placebo (lubrificante de glicerina), aplicado três vezes por semana durante 12 semanas, demonstrou-se que os tratamentos hormonais reduziram o pH para <5 e aumentaram o IMV, bem como o número de lactobacilos. Além disso, não houve diferença significativa nos níveis hormonais séricos observados com os tratamentos hormonais e com o placebo, também não houve diferença na espessura do endométrio, entre os diferentes grupos.<sup>47</sup>

No entanto, são necessários estudos mais longos e de melhor qualidade para avaliar a segurança e a eficácia, antes de se poder recomendar a utilização de testosterona vaginal.<sup>10,48</sup>

### **Terapêutica vaginal com dehidroepiandrosterona (prasterona)**

A dehidroepiandrosterona (DHEA, prasterona) é convertida em estradiol e testosterona no epitélio vaginal. É uma alternativa aos estrogénios, administrada por via vaginal, numa dose diária de 6,5 mg, sem riscos de cancro notificados, embora não existam estudos a longo prazo. Em comparação com o placebo, o tratamento com prasterona vaginal durante 12 semanas associou-se a melhoria da dispareunia, do pH e da maturação vaginal, não se tendo

registado alterações endometriais.<sup>49</sup> Observou-se uma melhoria na secura e no corrimento vaginal, na espessura e cor do epitélio vaginal, e os níveis de esteroides circulantes permaneceram dentro dos limites normais para as mulheres pós-menopáusicas.<sup>50</sup> Apesar da escassez de dados, esta opção pode ser considerada em mulheres com antecedentes de cancro da mama.<sup>51</sup>

## LASER vaginal

Têm sido utilizados métodos físicos, como o LASER nas formas não ablativas, ablativas e microablativas, para o rejuvenescimento da pele do rosto, pescoço e corpo. O LASER fracionado é também utilizado na mucosa vaginal, alegadamente promovendo a neocolagénese e a neoelastogénese.<sup>52-54</sup> Alega-se que o LASER induz alterações morfológicas no tecido vaginal, aliviando a secura vaginal e a dispareunia.<sup>24</sup> A aplicação de LASER fracionado microablativo tem gerado controvérsia, devido ao facto de se basear em estudos de má qualidade e de ser utilizado fora das indicações previstas ou aprovadas.<sup>55</sup>

Os dois principais tipos de LASER disponíveis são o LASER de dióxido de carbono (CO2) fracionado microablativo e o LASER de érbio:YAG vaginal não ablativo. No que diz respeito ao LASER de CO2, foi levantada a hipótese de que a energia térmica depositada na parede vaginal estimule a neovascularização, promova a síntese de colagénio, melhore a lubrificação natural e conduza a uma melhoria significativa da saúde vaginal.<sup>50,52</sup> Cruz *et al.* compararam três braços: LASER de CO2 fracionado, estriol tópico e LASER de CO2 com estriol durante 20 semanas. O tratamento com a associação de LASER e estrogénio produziu a alteração mais significativa no índice de saúde vaginal (ISV), tanto o braço do tratamento LASER isolado, como no de tratamento combinado, demonstraram uma melhoria significativa na dispareunia, no ardor e na secura, quando comparados com o grupo com estrogénio. É importante referir que, no braço de tratamento com LASER isolado, foi registado um aumento da dor. No entanto, este estudo tem algumas limitações, nomeadamente o facto de ter sido concebido para detetar diferenças unicamente no ISV e não nos outros parâmetros.<sup>56</sup>

Em 2021, foi realizado um RCT para comparar o impacto do LASER de CO2 fracionado versus um tratamento simulado, na gravidade dos sintomas vaginais. Das 85 participantes aleatorizadas (idade média de 57 anos), 78 (91,7%) foram seguidas aos 12 meses. Entre o início do estudo e os 12 meses, não se registou uma diferença significativa entre os grupos de tratamento com LASER de CO2 e o grupo de tratamento simulado no que diz respeito à gravidade dos sintomas, pontuação de qualidade de vida, ISV ou histologia. Registaram-se 16 acontecimentos adversos no grupo do LASER e 17 no grupo de tratamento simulado, incluindo dor/desconforto vaginal, *spotting*, corrimento e sintomas do trato urinário inferior. Não foram notificados acontecimentos adversos graves em nenhum dos grupos.<sup>57</sup>

Um estudo recente, num modelo de ovelha, mostrou que os efeitos histológicos do LASER de CO2 eram semelhantes ao do tratamento simulado, ao contrário do que se verificou no braço dos estrogénios.<sup>58</sup> O mesmo grupo, num RCT bem concebido, demonstrou que houve uma melhoria semelhante, no braço de LASER e no braço de placebo, no que respeita ao sintoma mais incómodo, o que evidencia a presença de um efeito placebo significativo, bem como um efeito de manipulação mecânica.<sup>59</sup>

Os dados recentes e o contexto de elevado efeito placebo esperado nos tratamentos para melhorar a função sexual, reforçam a recomendação emitida pela ISSVD em 2019, segundo a qual os LASER vaginais não devem ser utilizados fora do contexto dos ensaios clínicos.<sup>55,60</sup>

## Radiofrequência vaginal

A radiofrequência é feita através do corte e/ou coagulação de tecidos biológicos, utilizando uma corrente alternada de alta frequência, que aumenta instantaneamente a temperatura das células até 100°C, levando à expansão e rotura da membrana celular. Os estudos observacionais revelaram alterações aparentes em termos do pH, aumento dos lactobacilos, do IMV e do ISV. Estes estudos tinham várias limitações: número de participantes pequeno, ausência de braço de controlo e um período de seguimento curto.<sup>53,61</sup>

Os dados disponíveis são insuficientes para demonstrar a eficácia e a segurança deste método como alternativa aos tratamentos hormonais.<sup>55,62</sup> Tal como acontece com os tratamentos LASER, faltam estudos com objetivos e resultados padronizados mensuráveis, bem como seguimento de efeitos adversos a curto e a longo prazo.<sup>63</sup> Atualmente, a ISSVD não recomenda a utilização destas tecnologias fora do contexto dos ensaios clínicos.<sup>55</sup>

## Reabilitação do pavimento pélvico

A fisioterapia do pavimento pélvico com treino muscular reduz significativamente a AVV em mulheres pós-menopáusicas. Mercier *et al.* demonstraram que um programa de 12 semanas, coordenado e monitorizado por fisioterapeutas, permite aumentar a lubrificação da parede vaginal, a espessura e cor do epitélio vaginal.<sup>64</sup> A reabilitação do pavimento pélvico também foi utilizada em combinação com estriol intravaginal durante seis meses e comparada com um braço de estriol isolado.<sup>65</sup> Esta abordagem também foi analisada juntamente com a adição de *L. acidophilus* e mostrou que a terapêutica tripla (*L. acidophilus*, estriol e reabilitação do pavimento pélvico) era eficaz e podia ser considerada um tratamento de primeira linha para os sintomas do envelhecimento urogenital em mulheres na pós-menopausa.<sup>66</sup>

## 8.8

### Situações especiais (pós-parto/amamentação, cancro da mama)

Em situações transitórias de pós-parto/amamentação, devido ao aumento da prolactina e ao conseqüente bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, não é raro as mulheres apresentarem hipoestrogenismo transitório e AVV. Esta questão deve ser abordada com as mulheres que, caso tenham sintomas, podem optar por ser tratadas com uma abordagem semelhante à usada nas mulheres na pós-menopausa.

As mulheres diagnosticadas com cancro da mama podem apresentar menopausa precoce ou agravamento dos sintomas, se já estiverem na pós-menopausa, devido à quimioterapia, radioterapia e/ou terapêutica hormonal. Nas sobreviventes de cancro da mama, é habitual evitar-se a administração de estrogénios, devido ao risco teórico de recidiva do cancro, possível interferência com o tamoxifeno, com os inibidores da aromatase ou devido ao receio

dos médicos de serem alvo de um processo judicial por parte da doente.<sup>67</sup> Os hidratantes e os lubrificantes são o tratamento de primeira linha. Os dados sobre a segurança na utilização de estrogénios vaginais em mulheres tratadas com inibidores da aromatase são contraditórios.<sup>68,69</sup> Dado que o tamoxifeno bloqueia os recetores, a utilização de estrogénios vaginais pode ser mais segura em mulheres tratadas com tamoxifeno, do que com inibidores da aromatase.<sup>10</sup>

Em alguns estudos, investigou-se a segurança da utilização de doses ultrabaixas de estriol vaginal em mulheres com antecedentes de cancro da mama, tendo sido demonstrado que, apesar de se observar uma elevação transitória inicial, os níveis sistémicos permanecem dentro do intervalo considerado normal na pós-menopausa.<sup>70</sup> Numa meta-análise, analisou-se a segurança da utilização de estrogénios vaginais em mulheres com cancro da mama a fazer inibidores da aromatase.<sup>71</sup> Não se registaram alterações nos níveis séricos de LH e estradiol, ao passo que a FSH quase duplicou em comparação com os níveis iniciais. Por conseguinte, pode presumir-se que os estrogénios vaginais não são absorvidos em quantidade significativa, o que constitui uma prova indireta de segurança. Deve salientar-se que a eficácia dos estrogénios vaginais em mulheres a tomar inibidores da aromatase não foi confirmada em todos os estudos.<sup>72</sup> Noutro estudo, demonstrou-se que o anel do estradiol (7,5 µg/d) foi eficaz quando comparado com a testosterona.<sup>73</sup> Deve ter-se precaução ao prescrever tratamentos hormonais em doentes com cancro hormonodependente, atendendo que foram relatadas elevações transitórias dos níveis de estradiol em mulheres com cancro da mama a tomar inibidores da aromatase que receberam estradiol ou testosterona por via vaginal.<sup>74,75</sup>

A prasterona foi estudada como tratamento para a SGUM em sobreviventes de cancro. Os poucos dados que se encontram disponíveis demonstraram uma melhoria dos sintomas vaginais ao fim de 12 semanas.<sup>74</sup>

De uma forma geral, são necessários estudos mais longos e de maior dimensão para avaliar a segurança e a eficácia dos tratamentos hormonais vaginais em mulheres com antecedentes de cancro da mama.

## 8.9

### Perspetivas futuras

O tratamento terapêutico da AVV deve seguir uma ordem sequencial, tendo em consideração a idade da mulher, as suas preferências, os sintomas e o seu estado de saúde geral, bem como eventuais tratamentos anteriores. A terapêutica hormonal sistémica só deve ser utilizada para tratar a AAV em mulheres com outros sintomas de menopausa e sem contraindicações. O estilo de vida, a presença de comorbilidades e doenças crónicas, podem também influenciar a seleção do tratamento. As opções administradas por via vaginal que apresentam benefícios na AAV incluem lubrificantes e hidratantes, estrogénios (estradiol, estriol, promestrieno) ou prasterona. Embora já sejam utilizados procedimentos de LASER e de radiofrequência, a ISSVD não recomenda a sua utilização fora do contexto dos ensaios clínicos, devido à falta de evidência no que toca à segurança e eficácia destes métodos.<sup>55</sup>

Existem limitações significativas no que diz respeito às publicações sobre a AVV e questões associadas, nomeadamente a heterogeneidade dos resultados. A evidência disponível baseia-se em intervenções de curto prazo e em amostras de pequenas dimensões. Outra questão relevante é o facto da população estudada consistir em mulheres que entraram na pós-menopausa há pouco tempo e não podemos escamotear que a AVV é um processo progressivo que requer informação específica dos tratamentos em mulheres com idade superior a 65 anos. Além disso, as necessidades e as práticas sexuais mudam com a idade e as capacidades dos parceiros também devem ser consideradas em estudos futuros.

## Recomendações

Recomendação	Qualidade da evidência	Força da recomendação
O diagnóstico de atrofia vaginal é clínico.	5	D
Pode recorrer-se à microscopia a fresco para confirmação do diagnóstico de atrofia vaginal.	3b	C
Na ausência de infeção, sémen ou utilização de medicação vaginal, um pH >5 é indicativo de atrofia vaginal.	2b	B
Os lubrificantes e hidratantes vaginais são particularmente benéficos em mulheres que tenham contra-indicações para a utilização de tratamento hormonal ou naquelas que preferam não as usar.	2a	B
Os lubrificantes e hidratantes vaginais são o tratamento de primeira linha da atrofia vaginal em mulheres com cancro da mama.	5	D
Os estrogénios vaginais tópicos devem ser iniciados com uma aplicação à noite durante duas a três semanas, com uma redução subsequente da frequência para duas a três vezes por semana.	2b	B
Os estrogénios sistémicos podem ser utilizados em mulheres que apresentem atrofia vaginal e sintomas vasomotores, desde que não tenham contra-indicação ao seu uso.	2a	B
O estriol vaginal em dose ultra-baixa pode ser seguro em mulheres com cancro da mama que estejam a tomar tamoxifeno.	3a	C
O ospemifeno pode ser considerado em mulheres que preferam uma opção oral.	5	D
O ospemifeno pode ser considerado em mulheres com antecedentes de cancro da mama.	4	C
Os dados relativos à testosterona vaginal são demasiado limitados para permitir a sua recomendação no tratamento da atrofia vaginal.	4	C
A prasterona pode ser utilizada para tratar a atrofia vaginal.	2a	B
Os dados disponíveis não permitem recomendar o LASER no tratamento da atrofia vaginal.	2a	B
Os dados disponíveis não permitem recomendar a radiofrequência no tratamento da atrofia vaginal.	2b	B
A fisioterapia do pavimento pélvico com treino muscular pode ser recomendada para a atrofia vaginal.	4	C

## Bibliografia

1. Pérez-López, F. R.; Vieira-Baptista, P.; Phillips, N.; Cohen-Sacher, B.; Fialho, S.; Stockdale, C. K., Clinical manifestations and evaluation of postmenopausal vulvovaginal atrophy. *Gynecol Endocrinol* 2021, 37, (8), 740-745.
2. Portman, D. J.; Gass, M. L., Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause* 2014, 21, (10), 1063-8.
3. Vieira-Baptista, P.; Grincevičienė, S.; Oliveira, C.; Fonseca-Moutinho, J.; Cherey, F.; Stockdale, C. K., The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Vaginal Wet Mount Microscopy Guidelines: How to Perform, Applications, and Interpretation. *J Low Genit Tract Dis* 2021, 25, (2), 172-180.
4. Palma, F.; Volpe, A.; Villa, P.; Cagnacci, A., Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas* 2016, 83, 40-4.
5. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2020, 27, (9), 976-992.
6. Gebhart, J. B.; Rickard, D. J.; Barrett, T. J.; Lesnick, T. G.; Webb, M. J.; Podrutz, K. C.; Spelsberg, T. C., Expression of estrogen receptor isoforms alpha and beta messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185, (6), 1325-30; discussion 1330-1.
7. Labrie, F.; Archer, D. F.; Martel, C.; Vaillancourt, M.; Montesino, M., Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause* 2017, 24, (11), 1246-1256.
8. Traish, A. M.; Vignozzi, L.; Simon, J. A.; Goldstein, I.; Kim, N. N., Role of Androgens in Female Genitourinary Tissue Structure and Function: Implications in the Genitourinary Syndrome of Menopause. *Sex Med Rev* 2018, 6, (4), 558-571.
9. Maseroli, E.; Vignozzi, L., Testosterone and Vaginal Function. *Sex Med Rev* 2020, 8, (3), 379-392.
10. Pérez-López, F. R.; Phillips, N.; Vieira-Baptista, P.; Cohen-Sacher, B.; Fialho, S.; Stockdale, C. K., Management of postmenopausal vulvovaginal atrophy: recommendations of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease. *Gynecol Endocrinol* 2021, 37, (8), 746-752.
11. Bertin, J.; Dury, A. Y.; Ouellet, J.; Pelletier, G.; Labrie, F., Localization of the androgen-synthesizing enzymes, androgen receptor, and sex steroids in the vagina: possible implications for the treatment of postmenopausal sexual dysfunction. *J Sex Med* 2014, 11, (8), 1949-61.
12. Verstraelen, H.; Vervaet, C.; Remon, J. P., Rationale and Safety Assessment of a Novel Intravaginal Drug-Delivery System with Sustained DL-Lactic Acid Release, Intended for Long-Term Protection of the Vaginal Microbiome. *PLoS One* 2016, 11, (4), e0153441.
13. Mirmonsef, P.; Hottot, A. L.; Gilbert, D.; Gioia, C. J.; Maric, D.; Hope, T. J.; Landay, A. L.; Spear, G. T., Glycogen Levels in Undiluted Genital Fluid and Their Relationship to Vaginal pH, Estrogen, and Progesterone. *PLoS One* 2016, 11, (4), e0153553.
14. Verstraelen, H.; Vieira-Baptista, P.; De Seta, F.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: I. Research Development, Lexicon, Defining "Normal" and the Dynamics Throughout Women's Lives. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 73-78.
15. Brotman, R. M.; Shardell, M. D.; Gajer, P.; Fadrosch, D.; Chang, K.; Silver, M. I.; Viscidi, R. P.; Burke, A. E.; Ravel, J.; Gravitt, P. E., Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause* 2014, 21, (5), 450-8.
16. Ravel, J.; Gajer, P.; Abdo, Z.; Schneider, G. M.; Koenig, S. S.; McCulle, S. L.; Karlebach, S.; Gorle, R.; Russell, J.; Tacket, C. O.; Brotman, R. M.; Davis, C. C.; Ault, K.; Peralta, L.; Forney, L. J., Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011, 108 Suppl 1, (Suppl 1), 4680-7.
17. Shen, J.; Song, N.; Williams, C. J.; Brown, C. J.; Yan, Z.; Xu, C.; Forney, L. J., Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis. *Sci Rep* 2016, 6, 24380.
18. Archer, D. F., Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010, 17, (1), 194-203.
19. Rees, M.; Pérez-López, F. R.; Ceasu, I.; Depypere, H.; Erel, T.; Lambrinoukaki, I.; Schenck-Gustafsson, K.; Simoncini, T.; van der Schouw, Y.; Tremollieres, F., EMAS clinical guide: low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy. *Maturitas* 2012, 73, (2), 171-4.
20. Sherrard, J.; Wilson, J.; Donders, G.; Mendling, W.; Jensen, J. S., 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS* 2018, 29, (13), 1258-1272.
21. Mac Bride, M. B.; Rhodes, D. J.; Shuster, L. T., Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc* 2010, 85, (1), 87-94.
22. Paladine, H. L.; Desai, U. A., Vaginitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2018, 97, (5), 321-329.
23. Edwards, D.; Panay, N., Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric* 2016, 19, (2), 151-61.
24. Kamilos, M. F.; Borrelli, C. L., New therapeutic option in genitourinary syndrome of menopause: pilot study using



- microablative fractional radiofrequency. *Einstein (Sao Paulo)* 2017, 15, (4), 445-451.
25. Cunha, A. R.; Machado, R. M.; Palmeira-de-Oliveira, A.; Martinez-de-Oliveira, J.; das Neves, J.; Palmeira-de-Oliveira, R., Characterization of commercially available vaginal lubricants: a safety perspective. *Pharmaceutics* 2014, 6, (3), 530-42.
  26. Chen, J.; Geng, L.; Song, X.; Li, H.; Giordan, N.; Liao, Q., Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial. *J Sex Med* 2013, 10, (6), 1575-84.
  27. Vale, F.; Rezende, C.; Raciclan, A.; Bretas, T.; Geber, S., Efficacy and safety of a non-hormonal intravaginal moisturizer for the treatment of vaginal dryness in postmenopausal women with sexual dysfunction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019, 234, 92-95.
  28. Phillips, N. A.; Bachmann, G. A., Genitourinary syndrome of menopause: Common problem, effective treatments. *Cleve Clin J Med* 2018, 85, (5), 390-398.
  29. Del Pup, L., Management of vaginal dryness and dyspareunia in estrogen sensitive cancer patients. *Gynecol Endocrinol* 2012, 28, (9), 740-5.
  30. Del Pup, L.; Postruznik, D.; Corona, G., Effect of one-month treatment with vaginal promestriene on serum estrone sulfate levels in cancer patients: a pilot study. *Maturitas* 2012, 72, (1), 93-4.
  31. Cano, A.; Estévez, J.; Usandizaga, R.; Gallo, J. L.; Guinot, M.; Delgado, J. L.; Castellanos, E.; Moral, E.; Nieto, C.; del Prado, J. M.; Ferrer, J., The therapeutic effect of a new ultra low concentration estriol gel formulation (0.005% estriol vaginal gel) on symptoms and signs of postmenopausal vaginal atrophy: results from a pivotal phase III study. *Menopause* 2012, 19, (10), 1130-9.
  32. Mueck, A. O.; Ruan, X.; Prasauskas, V.; Grob, P.; Ortmann, O., Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric* 2018, 21, (2), 140-147.
  33. Griesser, H.; Skonietzki, S.; Fischer, T.; Fielder, K.; Suesskind, M., Low dose estriol pessaries for the treatment of vaginal atrophy: a double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2mg and 0.03mg estriol. *Maturitas* 2012, 71, (4), 360-8.
  34. Lethaby, A.; Ayeleke, R. O.; Roberts, H., Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, 2016, (8), Cd001500.
  35. Biehl, C.; Plotsker, O.; Mirkin, S., A systematic review of the efficacy and safety of vaginal estrogen products for the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2019, 26, (4), 431-453.
  36. Constantine, G. D.; Bruyniks, N.; Princic, N.; Huse, D.; Palmer, L.; Lenhart, G.; Blumentals, W. A.; Nappi, R. E., Incidence of genitourinary conditions in women with a diagnosis of vulvar/vaginal atrophy. *Curr Med Res Opin* 2014, 30, (1), 143-8.
  37. Bumphenkiatikul, T.; Panyakhamlerd, K.; Chatsuwat, T.; Ariyasriwatana, C.; Suwan, A.; Taweepolcharoen, C.; Taechakraichana, N., Effects of vaginal administration of conjugated estrogens tablet on sexual function in postmenopausal women with sexual dysfunction: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *BMC Womens Health* 2020, 20, (1), 173.
  38. NICE NICE: Menopause, Diagnosis and Management – from Guideline to Practice Guideline Summary. <https://thebms.org.uk/wp-content/uploads/2019/04/09-BMS-TfC-NICE-Menopause-Diagnosis-and-Management-from-Guideline-to-Practice-Guideline-Summary-01-April2019.pdf> (11/07/2022),
  39. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2018, 25, (11), 1362-1387.
  40. Barnabei, V. M. J.; Cochrane, B. B.; Aragaki, A. K.; Nygaard, I.; Williams, R. S.; McGovern, P. G.; Young, R. L.; Wells, E. C.; O'Sullivan, M. J.; Chen, B.; Schenken, R.; Johnson, S. R., Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005, 105, (5 Pt 1), 1063-73.
  41. Palacios, S.; Mejia, A.; Neyro, J. L., Treatment of the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric* 2015, 18 Suppl 1, 23-9.
  42. Sturdee, D. W.; Panay, N., Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010, 13, (6), 509-22.
  43. Del Pup, L., Ospemifene: a safe treatment of vaginal atrophy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016, 20, (18), 3934-3944.
  44. Berga, S. L., Profile of ospemifene in the breast. *Reprod Sci* 2013, 20, (10), 1130-6.
  45. Lilue, M.; Palacios, S.; Del Carmen Pingarrón Santofimia, M., Experience with ospemifene in patients with vulvar and vaginal atrophy and a history of breast cancer: case studies. *Drugs Context* 2020, 9.
  46. Apperloo, M.; Midden, M.; van der Stege, J.; Wouda, J.; Hoek, A.; Weijmar Schultz, W., Vaginal application of testosterone: A study on pharmacokinetics and the sexual response in healthy volunteers. *J Sex Med* 2006, 3, (3), 541-9.
  47. Fernandes, T.; Pedro, A. O.; Baccaro, L. F.; Costa-Paiva, L. H., Hormonal, metabolic, and endometrial safety of testosterone vaginal cream versus estrogens for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2018, 25, (6), 641-647.
  48. Simon, J. A.; Goldstein, I.; Kim, N. N.; Davis, S. R.; Kellogg-Spadt, S.; Lowenstein, L.; Pinkerton, J. V.; Stuenkel, C. A.;

- Traish, A. M.; Archer, D. F.; Bachmann, G.; Goldstein, A. T.; Nappi, R. E.; Vignozzi, L., The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause* 2018, 25, (7), 837-847.
49. Archer, D. F.; Labrie, F.; Bouchard, C.; Portman, D. J.; Koltun, W.; Cusan, L.; Labrie, C.; Côté, I.; Lavoie, L.; Martel, C.; Balsler, J., Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause* 2015, 22, (9), 950-63.
  50. Labrie, F.; Archer, D. F.; Koltun, W.; Vachon, A.; Young, D.; Frenette, L.; Portman, D.; Montesino, M.; Côté, I.; Parent, J.; Lavoie, L.; AB, B. S.; Martel, C.; Vaillancourt, M.; Balsler, J.; Moyneur, É., Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2018, 25, (11), 1339-1353.
  51. Sussman, T. A.; Kruse, M. L.; Thacker, H. L.; Abraham, J., Managing Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors Receiving Endocrine Therapy. *J Oncol Pract* 2019, 15, (7), 363-370.
  52. Bretas, T. L. B.; Issa, M. C. A.; Fialho, S.; Villar, E. A. G.; Velarde, L. G. C.; Pérez-López, F. R., Vaginal collagen I and III changes after carbon dioxide laser application in postmenopausal women with the genitourinary syndrome: a pilot study. *Climacteric* 2022, 25, (2), 186-194.
  53. Sarmiento, A. C.; Fernandes, F. S.; Marconi, C.; Giraldo, P. C.; Eleutério-Júnior, J.; Crispim, J. C.; Gonçalves, A. K., Impact of microablative fractional radiofrequency on the vaginal health, microbiota, and cellularity of postmenopausal women. *Clinics (Sao Paulo)* 2020, 75, e1750.
  54. Salvatore, S.; Pitsouni, E.; Grigoriadis, T.; Zacharakis, D.; Pantaleo, G.; Candiani, M.; Athanasiou, S., CO<sub>2</sub> laser and the genitourinary syndrome of menopause: a randomized sham-controlled trial. *Climacteric* 2021, 24, (2), 187-193.
  55. Preti, M.; Vieira-Baptista, P.; Digesu, G. A.; Bretschneider, C. E.; Damaser, M.; Demirkesen, O.; Heller, D. S.; Mangir, N.; Marchitelli, C.; Mourad, S.; Moyal-Barracco, M.; Peremateu, S.; Taylor, V.; Tarcan, T.; De, E. J. B.; Stockdale, C. K., The Clinical Role of LASER for Vulvar and Vaginal Treatments in Gynecology and Female Urology: An ICS/ISSVD Best Practice Consensus Document. *J Low Genit Tract Dis* 2019, 23, (2), 151-160.
  56. Cruz, V. L.; Steiner, M. L.; Pompei, L. M.; Strufaldi, R.; Fonseca, F. L. A.; Santiago, L. H. S.; Wajsfeld, T.; Fernandes, C. E., Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO<sub>2</sub> laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2018, 25, (1), 21-28.
  57. Li, F. G.; Maheux-Lacroix, S.; Deans, R.; Nesbitt-Hawes, E.; Budden, A.; Nguyen, K.; Lim, C. Y.; Song, S.; McCormack, L.; Lyons, S. D.; Segelov, E.; Abbott, J. A., Effect of Fractional Carbon Dioxide Laser vs Sham Treatment on Symptom Severity in Women With Postmenopausal Vaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021, 326, (14), 1381-1389.
  58. Mackova, K.; Mazzer, A. M.; Mori Da Cunha, M.; Hajkova Hympanova, L.; Urbankova, I.; Kastelein, A. W.; Vodegel, E.; Vander Linden, K.; Fehervary, H.; Guler, Z.; Roovers, J. P.; Krofta, L.; Verhaeghe, J.; Deprest, J., Vaginal Er:YAG laser application in the menopausal ewe model: a randomised estrogen and sham-controlled trial. *Bjog* 2021, 128, (6), 1087-1096.
  59. Page, A. S.; Verbakel, J. Y.; Verhaeghe, J.; Latul, Y. P.; Housmans, S.; Deprest, J., Laser versus sham for genitourinary syndrome of menopause: A randomised controlled trial. *Bjog* 2022.
  60. Pérez-López, F. R.; Varikasuvu, S. R., Vulvovaginal atrophy management with a laser: the placebo effect or the conditioning Pavlov reflex. *Climacteric* 2022, 25, (4), 323-326.
  61. Juhász, M. L. W.; Korta, D. Z.; Mesinkovska, N. A., Vaginal Rejuvenation: A Retrospective Review of Lasers and Radiofrequency Devices. *Dermatol Surg* 2021, 47, (4), 489-494.
  62. Pitsouni, E.; Grigoriadis, T.; Douskos, A.; Kyriakidou, M.; Falagas, M. E.; Athanasiou, S., Efficacy of vaginal therapies alternative to vaginal estrogens on sexual function and orgasm of menopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018, 229, 45-56.
  63. Vieira-Baptista, P., Better studies needed on LASER use in urinary incontinence. *Bjog* 2020, 127, (11), 1347.
  64. Mercier, J.; Morin, M.; Zaki, D.; Reichetzer, B.; Lemieux, M. C.; Khalifé, S.; Dumoulin, C., Pelvic floor muscle training as a treatment for genitourinary syndrome of menopause: A single-arm feasibility study. *Maturitas* 2019, 125, 57-62.
  65. Capobianco, G.; Donolo, E.; Borghero, G.; Dessole, F.; Cherchi, P. L.; Dessole, S., Effects of intravaginal estriol and pelvic floor rehabilitation on urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2012, 285, (2), 397-403.
  66. Capobianco, G.; Wenger, J. M.; Meloni, G. B.; Dessole, M.; Cherchi, P. L.; Dessole, S., Triple therapy with Lactobacilli acidophilii, estriol plus pelvic floor rehabilitation for symptoms of urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2014, 289, (3), 601-8.
  67. ACOG Committee Opinion No. 659: The Use of Vaginal Estrogen in Women With a History of Estrogen-Dependent Breast Cancer. *Obstet Gynecol* 2016, 127, (3), e93-e96.
  68. Cold, S.; Cold, F.; Jensen, M. B.; Cronin-Fenton, D.; Christiansen, P.; Ejlersen, B., Systemic or Vaginal Hormone Therapy After Early Breast Cancer: A Danish Observational Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2022, 114, (10), 1347-1354.
  69. Pavlović, R. T.; Janković, S. M.; Milovanović, J. R.; Stefanović, S. M.; Folić, M. M.; Milovanović, O. Z.; Mamillapalli, C.;

- Milosavljević, M. N., The Safety of Local Hormonal Treatment for Vulvovaginal Atrophy in Women With Estrogen Receptor-positive Breast Cancer Who Are on Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy: Meta-analysis. *Clin Breast Cancer* 2019, 19, (6), e731-e740.
70. Sánchez-Rovira, P.; Hirschberg, A. L.; Gil-Gil, M.; Bermejo-De Las Heras, B.; Nieto-Magro, C., A Phase II Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled and Multicenter Clinical Trial to Assess the Safety of 0.005% Estriol Vaginal Gel in Hormone Receptor-Positive Postmenopausal Women with Early Stage Breast Cancer in Treatment with Aromatase Inhibitor in the Adjuvant Setting. *Oncologist* 2020, 25, (12), e1846-1854.
  71. Hirschberg, A. L.; Sánchez-Rovira, P.; Presa-Lorite, J.; Campos-Delgado, M.; Gil-Gil, M.; Lidbrink, E.; Suárez-Almarza, J.; Nieto-Magro, C., Efficacy and safety of ultra-low dose 0.005% estriol vaginal gel for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with early breast cancer treated with nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause* 2020, 27, (5), 526-534.
  72. Jain, A. L.; Jamy, O.; Mullins, J.; Usman, R. M.; Hare, F.; Valasareddy, P.; Chaudhry, A.; Ryder, J.; Smith, J. R.; Miller, E.; Ranganath, H.; Schwartzberg, L.; Stepanski, E.; Walker, M.; Gatwood, J.; Vidal, G. A., Usefulness of patient-reported outcomes to assess the effectiveness of topical hormonal therapy for gynecologic symptoms after antihormonal treatment for breast cancer. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2020, 33, (3), 331-335.
  73. Melisko, M. E.; Goldman, M. E.; Hwang, J.; De Luca, A.; Fang, S.; Esserman, L. J.; Chien, A. J.; Park, J. W.; Rugo, H. S., Vaginal Testosterone Cream vs Estradiol Vaginal Ring for Vaginal Dryness or Decreased Libido in Women Receiving Aromatase Inhibitors for Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017, 3, (3), 313-319.
  74. Barton, D. L.; Sloan, J. A.; Shuster, L. T.; Gill, P.; Griffin, P.; Flynn, K.; Terstriep, S. A.; Rana, F. N.; Dockter, T.; Atherton, P. J.; Tsai, M.; Sturtz, K.; Lafky, J. M.; Riepl, M.; Thielen, J.; Loprinzi, C. L., Evaluating the efficacy of vaginal dehydroepiandrosterone for vaginal symptoms in postmenopausal cancer survivors: NCCTG N10C1 (Alliance). *Support Care Cancer* 2018, 26, (2), 643-650.
  75. Reeder-Hayes, K.; Muss, H. B., Vaginal Estrogens and Aromatase Inhibitors: How Safe Is Safe Enough? *JAMA Oncol* 2017, 3, (3), 305-306.



# VAGINITES EM CRIANÇAS

(ordem alfabética)

Libby Edwards  
Gayle Fischer  
Caroline Oliveira  
Henrique Soares

# 9

## 9.1

### Introdução

A vulvovaginite é o problema ginecológico mais comum nas meninas pré-púberes. Muitos profissionais de saúde colocam a vaginite numa categoria geral de vulvovaginite, na qual incluem causas de vulvite. A maioria das causas de vaginite são diferentes das causas de vulvite, que consistem principalmente em doenças da pele. A vulvite não é involgar em crianças e pode dever-se a doenças dermatológicas, como a dermatite, que pode provocar descamação e exsudação, a psoríase e o líquen escleroso (LE), podendo confundir-se com corrimento.

Esta secção aborda a vaginite, que é pouco frequente em meninas pré-púberes e para a qual, à exceção das causas infecciosas, existem poucos estudos e dados. Embora a maioria dos pais e dos profissionais de saúde considerem o corrimento vaginal e a vaginite como tendo uma origem infecciosa, especialmente fúngica, esta tem uma expressão quase nula numa criança saudável, pelo que devem ser consideradas outras etiologias para além da infeção.

## 9.2

### A vagina na criança pré-púbere

#### O vestíbulo

O eritema do vestíbulo é frequente nas crianças e, na ausência de sintomas, não tem qualquer significado. Na presença de corrimento, deve considerar-se a hipótese de vaginite. A incontinença em crianças, especialmente bebés, está longe de ser um acontecimento involgar, fazendo com que as perdas urinárias e fecais sejam confundidas com corrimento vaginal. A acumulação de urina e fezes no vestíbulo pode produzir disúria e irritação. Isto pode ser consequência de uma postura inadequada durante a micção.<sup>1</sup>

#### O hímen

Salvo raras exceções, todas as raparigas nascem com hímen, cuja forma e aspeto são muito variáveis.

Aquando do nascimento, como resultado da exposição ao estrogénio materno, o hímen apresenta-se espesso, voltando a transformar-se numa fina membrana translúcida nos dois anos de vida seguintes.

Em alguns casos, o hímen pode ser imperfurado, exigindo tratamento cirúrgico na puberdade.<sup>2</sup>

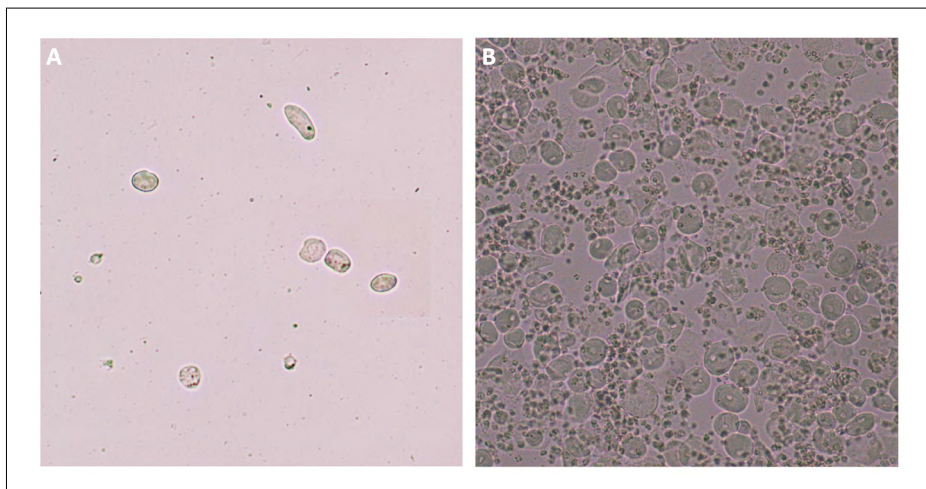
## A vagina e o corrimento vaginal

Existem poucos dados sobre aquilo que constitui uma vagina normal nas crianças. Contudo, tal como na mulher adulta, as rugas e as colunas vaginais são variantes normais. As bandas fibrosas periuretrais e peri-himenais podem formar uma bolsa em qualquer um dos lados da uretra ou do hímen.

A *linea vestibularis* é uma variante normal, descrita como uma área avascular do vestíbulo posterior, com aspeto pálido, que pode ser confundida com uma cicatriz.

*In utero*, o epitélio vaginal do feto é estimulado por hormonas maternas que atravessam a placenta e entram na circulação fetal. Após o parto, estes níveis hormonais caem rapidamente, podendo observar-se um corrimento mucoide espesso, branco-acinzentado, na vagina das recém-nascidas. Normalmente, o corrimento desaparece ao fim de 10 dias. Em algumas bebés, o corrimento vaginal pode apresentar sangue em maior ou menor quantidade na sua composição. Trata-se de uma resposta fisiológica do endométrio à redução da quantidade de estrogénios maternos após o parto.<sup>3</sup>

O comprimento normal da vagina de uma recém-nascida é de 4 cm, com um colo uterino comprido e maior do que o corpo do útero. Na infância, o comprimento da vagina aumenta para cerca de 8 cm. Na recém-nascida, um esfregaço da cúpula vaginal revela a presença de células epiteliais poligonais; numa criança pré-púbere, as células epiteliais são redondas (células parabasais).<sup>4-8</sup> (Figura 9.1)



**Figura 9.1** Exame microscópico a fresco (200x) da vagina de uma rapariga pré-púbere.

A– Presença exclusiva de células parabasais; ausência de lactobacilos

B– Presença de inflamação num caso de vaginite bacteriana

Os lactobacilos estão tipicamente ausentes numa vagina pré-púbere e o pH é normalmente mais elevado do que na mulher adulta.

A falta de estrogénios nas meninas pré-púberes resulta em diferenças assinaláveis na microbiota vaginal, em comparação com a microbiota normal observada após a puberdade, pelo que os organismos responsáveis pela vaginite nas crianças serão também muito diferentes.<sup>9</sup> As bactérias normais na vagina pré-púbere incluem microrganismos entéricos, como *Diphtheroids spp.*, *Peptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Proteus spp.* e *Escherichia coli*, bem como microrganismos de origem respiratória, como *Streptococcus* do grupo A e outros estreptococos, *Haemophilus influenzae* e *Klebsiella spp.*<sup>10</sup> Por vezes, identificam-se outros microrganismos, como *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella spp.*, *Lactobacillus spp.* e *Candida spp.*, em crianças assintomáticas.<sup>10</sup> De um modo geral, os dados relativos a organismos vaginais normais e patogénicos em crianças pré-púberes não foram categorizados de acordo com a idade ou o estágio de Tanner. Os efeitos dos estrogénios começam a surgir por volta dos sete anos de idade, pelo que não é ideal analisar as várias idades como um todo.<sup>11</sup>

A criança pré-púbere tem um corrimento vaginal mínimo. Ainda assim, é frequente surgir um corrimento leitoso ou esverdeado, pouco espesso e sem odor desagradável, que não está associado a qualquer sintoma ou a inflamação clinicamente evidente e que é inócuo.

Com o aproximar da puberdade, até três anos antes da menarca, é normal surgir um corrimento leitoso; o pH diminui e surgem lactobacilos e *Gardnerella spp.*<sup>11-15</sup>

## 9.3

### Como efetuar um exame vaginal numa criança

Na literatura existem recomendações para a realização de um exame genital numa criança e todas sublinham a importância de criar um ambiente não ameaçador e recorrer a técnicas de distração para ganhar a confiança da criança e dos pais. Cada médico terá o seu próprio método que utiliza para facilitar este processo. As crianças pequenas podem sentir-se mais confortáveis ao colo da pessoa que delas cuida, mas deve também ser oferecida a opção de se deitarem na mesa de exame.

As crianças pré-púberes são frequentemente aconselhadas a não deixar ninguém ver os seus órgãos genitais, pelo que, antes e durante a consulta, os pais devem explicar que o exame médico é uma exceção.

As adolescentes sentem-se frequentemente muito envergonhadas com qualquer tipo de exame genital, pelo que é aconselhável respeitar o seu pudor e pedir aos familiares do sexo masculino que saiam da sala.

A posição mais frequentemente recomendada é o decúbito ventral, com os joelhos contra o peito; a observação do vestíbulo pode ser facilitada puxando suavemente os grandes lábios para fora e para cima.

Para visualizar a abertura vaginal, recomenda-se a posição de decúbito dorsal, com as pernas em posição de rã; no entanto, se a criança não estiver relaxada, a contração dos músculos perineais e dos glúteos pode dificultar a observação.

Em alguns casos, se for necessário examinar a parte superior da vagina de uma criança (como em caso de suspeita de um tumor ou de um corpo estranho), recomenda-se que o exame seja feito sob anestesia geral.<sup>1,16,17</sup>

## 9.4

### Despiste de infeção

Em caso de suspeita de uma infeção estreptocócica ou por *H. influenzae*, pode utilizar-se uma zaragatoa humedecida em solução salina para recolher uma amostra do introito. Embora a colheita de uma amostra vaginal seja desagradável para uma criança pequena, é necessária nesta situação.

Na presença de um corrimento espesso de cor verde e/ou suspeita de abuso sexual é necessário obter uma amostra vaginal para excluir a presença de *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* e *Trichomonas vaginalis*. A amostra pode ser colhida com um cateter fino e uma seringa, em vez de se inserir uma zaragatoa. Pode optar-se por recorrer a um a um teste de PCR (*polymerase chain reaction*) da urina, em vez de se obter uma amostra vaginal.

## 9.5

### Corrimento vaginal

Geralmente, a presença de corrimento na ausência de sintomas não é motivo de preocupação e não carece de uma investigação mais aprofundada.

Embora a candidíase e a vaginose bacteriana (VB) sejam as causas mais frequentes de corrimento vaginal agudo ou prurido numa mulher adulta, estas constituem causas raras de sintomas vulvovaginais em crianças. De facto, em alguns casos, o que aparenta ser um corrimento pode ter outras causas (como ureter ectópico ou malformação linfática).<sup>11-15</sup>

**TABELA 9.1 Etiologias de corrimento vaginal em crianças**

Fisiológico
Corpo estranho
Infeção: <i>Streptococcus</i> do grupo A, <i>H. influenzae</i>
Malformação linfática
Ureter ectópico
Fístula
Vaginose bacteriana (muito rara)
Líquen plano (muito raro)



## Corrimento vaginal devido a infecção

### Vaginite bacteriana

#### Introdução

A vaginite bacteriana (não confundir com VB) é uma causa pouco frequente de sintomas vulvovaginais em crianças pré-púberes. Contudo, a vagina fina, frágil e não estrogenizada das meninas pré-púberes, a proximidade da vagina à pele perianal colonizada por organismos entéricos e os hábitos de higiene das crianças pequenas proporcionam um ambiente fértil para a infecção bacteriana da vagina, em comparação com a vagina bem estrogenizada das adolescentes e mulheres adultas.

#### Prevalência

A prevalência de vaginite bacteriana pré-púbere é desconhecida, em parte porque muitos microrganismos que colonizam a vagina das meninas são apenas ocasionalmente patogênicos, sendo que as raparigas assintomáticas podem apresentar, por vezes, culturas positivas para estas bactérias. Estas questões dificultam o estabelecimento de diagnósticos inequívocos, pelo que os poucos dados que estão disponíveis sobre a prevalência são de má qualidade.

#### Etiologia e fisiopatologia

As causas mais frequentes de vaginite sintomática na infância são *S. pyogenes*, *Streptococcus* do grupo B (*S. agalactiae*), *S. aureus*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* e *Shigella spp.*.

#### Fatores de risco

Pensa-se que os fatores de risco de vaginite bacteriana incluem má higiene perineal, a limpeza de trás para a frente, presença de corpos estranhos e abuso sexual.



**Figura 9.2** Eritema vulvar e perianal numa criança com vaginite bacteriana (*S. pyogenes*)

#### Sinais e sintomas

Os sintomas mais frequentes de vaginite bacteriana são prurido vulvar, dor, odor e disúria vulvar. Os sinais mais frequentes consistem em eritema do introito e, muitas vezes, das membranas mucosas alteradas da vulva, bem como um corrimento vaginal amarelo ou até verde. (Figura 9.2)

Por vezes, o corrimento também pode ser descrito como o apare-

cimento de manchas amarelas/castanhas na roupa interior. Numa pequena percentagem das crianças ocorre hemorragia vaginal.

### **Diagnóstico**

Existe uma sobreposição considerável entre os agentes colonizadores e os agentes patogénicos, pelo que não se recomenda o diagnóstico de vaginite bacteriana com base apenas no exame cultural. Deve recorrer-se ao exame cultural na presença de inflamação e sintomas clínicos, tendo sempre em mente que o introito deficiente em estrogénios é normalmente muito eritematoso.

Se o exame cultural demonstrar o crescimento puro de um potencial agente patogénico, em vez de uma flora mista, é mais provável estarmos na presença de uma infeção verdadeira, e uma resposta positiva ao tratamento confirma o diagnóstico. A maioria das vaginites bacterianas está associada a agentes patogénicos respiratórios.<sup>10,18</sup> O *S. pyogenes* é, de longe, a causa mais frequente de vaginite bacteriana na infância e, muitas vezes, surge durante ou após uma faringite estreptocócica. No passado, o *H. influenza* era outra causa relevante, mas é provável que o aumento do número de crianças vacinadas contra este microrganismo tenha resultado numa diminuição da prevalência da vaginite bacteriana por *H. influenza*. A *K. pneumoniae* e o *S. aureus* também podem causar vaginite bacteriana.<sup>10,18,19</sup> É mais frequente identificarem-se organismos entéricos, especialmente *E. coli* e *Enterococcus spp.*, em culturas de crianças com sintomas de vaginite, em comparação com os controlos, mas o papel destes microrganismos pode ser difícil de estabelecer.<sup>19,20</sup> Do mesmo modo, é rara a presença de *Shigella spp.* e *Yersinia spp.*.

Raramente, a testagem revela *N. gonorrhoeae* como causa de vaginite purulenta. É provável que estas crianças tenham sido vítimas de abuso sexual, sendo que, em caso de suspeita de abuso sexual, devem ser realizados estudos moleculares para deteção de gonorreia, clamídia e tricomonas como possíveis causas da vaginite; deve também ser feito o rastreio de outras doenças sexualmente transmissíveis e proceder-se ao encaminhamento adequado destas crianças. No entanto, em pelo menos metade das crianças com sintomas e sinais de vaginite, não são identificados agentes patogénicos conhecidos no exame cultural e as crianças são diagnosticadas com vulvovaginite inespecífica.<sup>21,22</sup> Nestas crianças, devem ser considerados diagnósticos alternativos. A título de exemplo, as dermatoses, como líquen escleroso, eczema e dermatite de contacto alérgica, podem produzir prurido, dor e exsudado superficial que podem mimetizar uma vaginite. Pode também colocar-se a hipótese de uma infeção do trato urinário.

### **Tratamento**

O tratamento da vaginite bacteriana sintomática consiste em antibióticos orais selecionados com base nos resultados da cultura, bem como em aconselhamento relativamente aos cuidados locais. Muitas vezes, a utilização de um emoliente suave, como a vaselina, proporciona algum conforto, especialmente se for utilizada em bastante quantidade como uma barreira protetora antes de urinar. Algumas práticas, tais como, limpar de trás para a frente, especialmente em crianças em cujo exame cultural são identificados organismos entéricos, a utilização de produtos irritantes para a pele delicada das crianças (incluindo cremes com efeito terapêutico) e uma limpeza excessiva que leva à inflamação da pele podem desem-

penhar um papel no desenvolvimento de vaginite bacteriana em algumas crianças, pelo que devem ser evitadas.

A vaginite bacteriana pode ser recorrente. Além de garantir que foram transmitidas recomendações sobre os cuidados locais a ter e que estas foram seguidas, estas crianças devem ser avaliadas quanto a fatores agravantes, como a presença de corpos estranhos vaginais ou doenças cutâneas associadas, como LE, dermatite de contacto irritante ou eczema, os quais aumentam o risco de infeção secundária. Se forem detetados organismos entéricos de forma recorrente, mesmo com a otimização da higiene perineal, deve considerar-se a hipótese rara de uma fístula entérica.

## **Oxiúros**

### **Introdução**

Embora sejam frequentemente reconhecidos como uma causa comum de sintomas perianais em crianças pequenas, os oxiúros também podem migrar dos intestinos para a vagina para depositar os ovos. A infeção ocorre quando os ovos são ingeridos via dedos contaminados. Ao coçar a zona afetada, os ovos são transferidos para debaixo das unhas. Depois, os ovos ingeridos perpetuam o ciclo.<sup>23</sup>

### **Etiologia e fisiopatologia**

Os oxiúros (*Enterobius vermicularis*) são parasitas intestinais comuns.

### **Prevalência**

Os oxiúros são frequentes, particularmente em condições de vida caracterizadas por espaços sobrelotados e com má higiene pessoal.<sup>24</sup>

### **Fatores de risco**

Os fatores de risco incluem condições de sobrelotação, falta de higiene e climas quentes e tropicais.

### **Sinais e sintomas**

Estes parasitas assemelham-se a pequenos fios brancos e causam inflamação da mucosa vaginal frágil e pouco estrogenizada das crianças. Normalmente, as crianças apresentam prurido, irritação e, muitas vezes, eritema e dermatite da pele perianal, bem como, por vezes, dores abdominais e perturbações do sono. Na presença de vaginite, observa-se eritema do introito e um corrimento vaginal purulento.<sup>23</sup>

### **Diagnóstico**

O diagnóstico é feito através da visualização direta dos parasitas na margem anal, normalmente durante a noite, ou através da identificação dos parasitas ao microscópio; para tal, pressiona-se uma fita adesiva contra a margem anal quando a criança acorda de manhã e a fita é depois colada a uma lâmina de vidro para microscopia.<sup>25</sup>

## Tratamento

O tratamento consiste em mebendazol, pamoato de pirantel ou albendazol. Qualquer um destes medicamentos é administrado numa dose única, repetida duas semanas depois.<sup>26</sup> No entanto, é importante assinalar que estes medicamentos não inativam os ovos do parasita. Uma pomada de corticosteroide tópica de baixa potência (desonida a 0,05% ou hidrocortisona a 2,5%) aplicada nas zonas inflamadas pode acelerar a resolução dos sintomas de prurido e dor. Todos os membros do agregado familiar devem ser tratados e é importante educar corretamente os indivíduos afetados relativamente aos meios de transmissão e à lavagem das mãos.<sup>25,27</sup>

## Candidíase

A terapia antifúngica tópica é uma estratégia de abordagem empírica comum para o tratamento de qualquer corrimento vulvovaginal, prurido ou irritação. Contudo, após o desfralde, o alívio deve-se quase sempre às propriedades emolientes do veículo e não à atividade antifúngica do medicamento.<sup>19,28</sup>

Os fungos são uma causa rara de vaginite em crianças pré-púberes, apesar de se registarem culturas positivas de *C. albicans* a partir de amostras genitais (não necessariamente vaginais) em até 5% das crianças assintomáticas.<sup>10</sup> A vagina não estrogenizada é um ambiente hostil para o crescimento de fungos; exceto em caso de imunodepressão, obesidade, uso de fraldas, diabetes e, raramente, após antibioterapia, a probabilidade de uma criança ter candidíase é muito baixa. Em raparigas mais velhas, imediatamente antes da puberdade, pode surgir candidíase vulvovaginal exuberante antes se iniciar a menstruação devido ao aumento fisiológico do estrogénio. Normalmente, a menstruação surge após algumas semanas ou meses.

Quando se suspeita de candidíase, a sua presença deve ser confirmada por cultura, microscopia ou testes moleculares, devendo investigar-se a presença de fatores predisponentes subjacentes. No caso raro de candidíase vaginal numa criança, está indicado o fluconazol oral, sendo a pomada tópica de nistatina um medicamento menos irritante em caso de envolvimento vulvar.

## Vaginose bacteriana

A VB é geralmente uma doença típica das mulheres pós-púberes. Apesar da ausência de dados sobre a sua prevalência em crianças, pensa-se que a VB é rara.

Alguns dados recentes demonstram a presença de bactérias associadas a esta doença em culturas vaginais/introitais de raparigas pré-púberes. Quase 14% das raparigas assintomáticas apresentavam *Gardnerella spp.* vaginal, uma das bactérias envolvidas no desenvolvimento da VB.<sup>10</sup> Embora controversos, alguns dados limitados demonstraram que estes organismos são mais comuns em meninas que foram vítimas de abuso sexual. Em caso de diagnóstico confirmado de VB numa criança, deve ser investigada a possibilidade de história de abuso sexual.<sup>10</sup> No entanto, a presença de *Gardnerella spp.* por si só não implica necessariamente que se esteja na presença de VB. Tal como acontece com a VB, a falta de lactobacilos e o pH elevado são normais em crianças devido à falta de estrogénio, não apresentando utilidade para o diagnóstico nesta população.

Se for necessário tratamento, recomenda-se a utilização de metronidazol ou clindamicina por via oral, uma vez que a terapêutica intravaginal é inadequada.

## Outras infeções que originam vaginite

Há várias infeções sistémicas que, por vezes, produzem uma vaginite purulenta. Destas, salienta-se a varicela, que é extremamente rara nos países em que está implementada a sua vacinação.

TABELA 9.2 Causas infecciosas de corrimento vaginal e abordagem terapêutica	
Diagnóstico	Tratamento
<i>S. pyogenes</i> , <i>S. agalactiae</i>	Penicilina 250 mg, 2 a 3 vezes por dia Amoxicilina 50 mg/kg, uma vez por dia (máximo 1 g) Cefalexina 20 mg/kg, duas vezes por dia (máximo 500 mg por dose) Cefalexina 7 mg/kg/dose, 3 vezes por dia (dose máxima de 300 mg) A duração do tratamento da vaginite não foi estudada em crianças
<i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E.coli</i> e todas as outras causas de vaginite bacteriana	Conforme teste de sensibilidade na cultura
Vaginose bacteriana	Clindamicina 5-7 mg/kg, duas vezes por dia, durante 7 dias (dose diária máxima de 300 mg) Metronidazol 15-25 mg/kg/dia dividida em três doses; dose máxima de 2 g durante 7 dias
Oxíuros	Mebendazol 100 mg em dose única, repetida após 3 semanas em crianças com mais de 2 anos Pirantel pamoato 1 mg/kg em dose única, máximo 1 g; dose repetida após 2 semanas Albendazol 400 mg em dose única; dose repetida após 2 semanas
Candidíase	Confirmação por microscopia, cultura ou testes moleculares Fluconazol 12 mg/kg em dose única; pode ser repetida após 3 dias Pomada de nistatina 3 vezes por dia em caso de envolvimento vulvar
Infeções sistémicas que causam vaginite	Identificação e gestão da infeção sistémica

As erosões vaginais causadas pelas vesículas mucosas de curta duração produzem inflamação, que predispõe à infeção por *S. pyogenes*, outra causa frequente de vaginite bacteriana em crianças.<sup>29</sup> Por conseguinte, a vaginite associada à varicela deve ser submetida a cultura bacteriana e antibioterapia quando são identificados agentes patogénicos bacterianos. O sarampo, as infeções respiratórias superiores e as infeções gastrointestinais estão, por vezes, associados à vaginite.

## Corpos estranhos na vagina

### Introdução

Uma causa clássica de corrimento persistente e hemorragia vaginal em meninas pré-púberes é a presença de um corpo estranho na vagina. Nestas circunstâncias, a hemorragia pode ser acompanhada de dor pélvica e corrimento com odor desagradável.<sup>30</sup>

## **Etiologia e fisiopatologia**

Embora a variedade de objetos que podem ser encontrados na vagina de uma criança pré-púbere possa ser notável, o papel higiênico é o mais frequente. Também se verifica esta situação com brinquedos e alguns objetos de uso doméstico, como alfinetes e tampas de canetas. Os corpos estranhos mais prejudiciais são as pilhas, que podem provocar úlceras e cicatrizes, ficar incrustadas nas paredes vaginais e causar fístulas.<sup>31,32</sup>

## **Prevalência**

A frequência de ocorrência de corpos estranhos na vagina é desconhecida.

## **Sinais e sintomas**

Nestas situações, a hemorragia vaginal é uma forma de apresentação mais comum do que o corrimento vaginal e, num estudo recente, a presença de corpos estranhos foi, de longe, a causa mais frequente de hemorragia vaginal em 158 raparigas pré-púberes.<sup>33</sup> Por vezes, na presença de um corpo estranho na vagina, pode ocorrer hemorragia retal.<sup>34</sup> Quando a criança apresenta corrimento purulento, esta situação é frequentemente confundida com uma vaginite bacteriana primária. No entanto, apesar de se observar uma melhoria inicial após a antibioterapia, há uma recorrência do corrimento após o tratamento. Podem estar presentes outros sinais de vaginite inflamatória, incluindo eritema do introito, como consequência de uma infeção secundária ou simplesmente de uma dermatite de contacto irritante provocada pelas secreções vaginais purulentas. A presença do corpo estranho não identificado pode levar a uma infeção do trato urinário ou dermatose e, em casos graves, à perfuração da cavidade peritoneal ou à formação de fístulas.<sup>30</sup>

## **Diagnóstico**

O diagnóstico é feito através da identificação do corpo estranho. Por vezes, a vagina e o corpo estranho podem ser visualizados sem necessidade de instrumentação, estando a criança posicionada com os joelhos contra o peito. Ocasionalmente, e em especial quando o corpo estranho é papel higiênico, esta situação é identificada e tratada através da lavagem da vagina com solução salina.

Em alguns casos, pode recorrer-se a uma ecografia para identificar um corpo estranho, embora alguns objetos, como o papel higiênico, possam não ser evidentes.<sup>35,36</sup> Metais e outros objetos densos podem ser identificados numa radiografia simples. A vagina também pode ser examinada, normalmente sob anestesia geral, com introdução de um histeroscópio.

Raramente, a presença de corpos estranhos durante longos períodos de tempo tem sido associada a abscessos pélvicos, fístulas vesicovaginais, fístulas retovaginais e estenose vaginal. Nestes casos, os sintomas podem incluir disúria, incontinência urinária e dor pélvica/abdominal.<sup>37</sup>

## **Tratamento**

O tratamento consiste na remoção do corpo estranho. Ocasionalmente, a vagina pode ser lavada com um cateter urinário flexível e o corpo estranho pode ser eliminado com o líquido

de lavagem. Esta situação é particularmente relevante quando o corpo estranho é papel higiénico. Quando o objeto retido é uma pilha, está indicada a sua remoção emergente.

Caso contrário, o corpo estranho é removido sob anestesia geral/sedação consciente.<sup>38</sup>

## 9.6

### Dermatoses e dermatites que envolvem a vagina

A erupção medicamentosa fixa, a necrólise epidérmica tóxica e o eritema multiforme são reações medicamentosas cutâneas graves que envolvem a pele e as mucosas. Estas situações podem incluir uma vaginite erosiva grave que pode ser seguida de sinéquias vaginais.

O líquen plano é muito raro nas crianças, mas pode ocasionalmente causar vaginite em crianças pré-púberes. Geralmente, a vulva também está envolvida.

Na prática, a vaginite com corrimento raramente ocorre de forma isolada, uma vez que o corrimento associado costuma provocar irritação da pele e inflamação da vulva.

Os irritantes químicos, como banho de espuma, sabonetes e o cloro das piscinas, podem causar inflamação do vestibulo, o que pode resultar num exsudato, simulando um corrimento.<sup>4,39</sup>

### Recomendações

Recomendação	Qualidade da evidência	Força da recomendação
O eritema do vestibulo é frequente nas crianças e, na ausência de sintomas, não tem qualquer significado, não sendo necessário o seu estudo ou tratamento.	5	D
É frequente surgir um corrimento leitoso ou esverdeado, pouco espesso e sem odor desagradável, que não está associado a qualquer sintoma ou a uma inflamação clinicamente evidente e que é inócuo em crianças pré-púberes, não sendo necessário o seu estudo ou tratamento.	5	D
Se for necessário examinar a parte superior da vagina de uma criança, recomenda-se que o exame seja feito sob anestesia geral.	5	D
Em caso de suspeita de uma infeção estreptocócica ou por <i>Haemophilus influenzae</i> , pode utilizar-se uma zaragatoa humedecida em solução salina para recolher uma amostra do introito.	5	D
Na presença de um corrimento espesso de cor verde e/ou suspeita de abuso sexual, é necessário obter uma amostra vaginal para excluir a possibilidade de infeções sexualmente transmissíveis.	5	D
Se for necessária uma amostra vaginal, esta pode ser colhida com um cateter fino e uma seringa, em vez de se inserir uma zaragatoa.	5	D
Não se recomenda o diagnóstico de vaginite bacteriana com base apenas no exame cultural.	5	D
O diagnóstico de uma infeção sexualmente transmissível deve levar a um encaminhamento adequado devido à suspeita de abuso sexual.	3b	B

O tratamento da vaginite bacteriana sintomática consiste em antibióticos orais selecionados com base nos resultados da cultura, assim como no aconselhamento acerca dos cuidados locais.	4	C
O tratamento dos oxiúros consiste em administrar a todos os membros do agregado familiar mebendazol, pamoato de pirantel ou albendazol (uma dose, que é repetida duas semanas mais tarde).	3a	B
No caso raro de candidíase vaginal numa criança, está indicado o fluconazol oral.	5	D
Em caso de diagnóstico confirmado de vaginose bacteriana numa criança, deve ser investigada a possibilidade de história de abuso sexual.	5	D

## Bibliografia

- McCann, J.; Wells, R.; Simon, M.; Voris, J., Genital findings in prepubertal girls selected for nonabuse: a descriptive study. *Pediatrics* 1990, 86, (3), 428-39.
- Abdelrahman, H. M.; Feloney, M. P., Imperforate Hymen. In StatPearls, StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: *Treasure Island (FL)*, 2022.
- Wróblewska-Seniuk, K.; Jarząbek-Bielecka, G.; Kędzia, W., Gynecological Problems in Newborns and Infants. *J Clin Med* 2021, 10, (5).
- Berenson, A. B., The prepubertal genital exam: what is normal and abnormal. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994, 6, (6), 526-30.
- Pillai, M., Genital findings in prepubertal girls: what can be concluded from an examination? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008, 21, (4), 177-85.
- Ayson, N.; Starling, S., Normal Examination Findings and Variants. In Handbook of Interpersonal Violence and Abuse Across the Lifespan: A project of the National Partnership to End Interpersonal Violence Across the Lifespan (NPEIV), Geffner, R.; White, J. W.; Hamberger, L. K.; Rosenbaum, A.; Vaughan-Eden, V.; Vieth, V. I., Eds. *Springer International Publishing: Cham*, 2020; pp 1-14.
- Goff, C. W.; Burke, K. R.; Rickenback, C.; Buebendorf, D. P., Vaginal opening measurement in prepubertal girls. *Am J Dis Child* 1989, 143, (11), 1366-8.
- Elstein, M., Vaginal cytology of the newborn. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1963, 70, 1050-5.
- Chen, X.; Lu, Y.; Chen, T.; Li, R., The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol* 2021, 11, 631972.
- Neyazi, S., Prepubertal vulvovaginitis. *Journal of Nature and Science of Medicine* 2019, 2, (1), 14-22.
- Xiaoming, W.; Jing, L.; Yuchen, P.; HuiLi, L.; Miao, Z.; Jing, S., Characteristics of the vaginal microbiomes in prepubertal girls with and without vulvovaginitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021, 40, (6), 1253-1261.
- Sugar, N. F.; Graham, E. A., Common gynecologic problems in prepubertal girls. *Pediatr Rev* 2006, 27, (6), 213-23.
- Hayes, L.; Creighton, S. M., Prepubertal vaginal discharge. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2007, 9, (3), 159-163.
- Hickey, R. J.; Zhou, X.; Settles, M. L.; Erb, J.; Malone, K.; Hansmann, M. A.; Shew, M. L.; Van Der Pol, B.; Fortenberry, J. D.; Forney, L. J., Vaginal microbiota of adolescent girls prior to the onset of menarche resemble those of reproductive-age women. *mBio* 2015, 6, (2).
- Matytsina, L. A.; Greydanus, D. E.; Gurkin, Y. A., Vaginal microbiocoenosis and cytology of prepubertal and adolescent girls: their role in health and disease. *World J Pediatr* 2010, 6, (1), 32-7.
- Jacobs, A. M.; Alderman, E. M., Gynecologic examination of the prepubertal girl. *Pediatr Rev* 2014, 35, (3), 97-104.
- Physicians, T. R. A. C. o. Genital examinations in girls and young women: a clinical practice guideline. <https://ranzco.edu.au/wp-content/uploads/2022/05/Genital-Examinations-in-Girls-and-Young-Women-A-Clinical-Practice-Guideline.pdf>
- Kim, H. C.; Lee, M. H.; Hong, S. G., Pediatric Vulvovaginitis: A Study of Clinical and Microbiological features and the Efficacy of Perineal Hygienic Care. *Korean J Obstet Gynecol* 1999, 42, (12), 2821-2828.
- Loveless, M.; Myint, O., Vulvovaginitis- presentation of more common problems in pediatric and adolescent gynecology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018, 48, 14-27.
- Gorbachinsky, I.; Sherertz, R.; Russell, G.; Krane, L. S.; Hodges, S. J., Altered perineal microbiome is associated with vulvovaginitis and urinary tract infection in preadolescent girls. *Ther Adv Urol* 2014, 6, (6), 224-9.
- Jarienė, K.; Drejerienė, E.; Jaras, A.; Kabašinskienė, A.; Čelkiene, I.; Urbonavičienė, N., Clinical and Microbiological Findings of Vulvovaginitis in Prepubertal Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2019, 32, (6), 574-578.
- Baka, S.; Demeridou, S.; Kaparos, G.; Tsoutsouras, K.; Touloumakos, S.; Dagle, M.; Meretaki, S.; Chasiakou, A.; Koumaki,



- V; Tsakris, A., Microbiological findings in prepubertal and pubertal girls with vulvovaginitis. *Eur J Pediatr* 2022, 181, (12), 4149-4155.
23. Serban, E. D., Perianal infectious dermatitis: An underdiagnosed, unremitting and stubborn condition. *World J Clin Pediatr* 2018, 7, (4), 89-104.
  24. Rivero, M. R.; De Angelo, C.; Feliziani, C.; Liang, S.; Tiranti, K.; Salas, M. M.; Salomon, O. D., Enterobiasis and its risk factors in urban, rural and indigenous children of subtropical Argentina. *Parasitology* 2022, 149, (3), 396-406.
  25. Bharti, B.; Bharti, S.; Khurana, S., Worm Infestation: Diagnosis, Treatment and Prevention. *Indian J Pediatr* 2018, 85, (11), 1017-1024.
  26. Centers for Disease Control and Prevention, Parasites - enterobiasis, <https://www.cdc.gov/parasites/pinworm/treatment.html>
  27. Weatherhead, J. E.; Hotez, P. J., Worm Infections in Children. *Pediatr Rev* 2015, 36, (8), 341-52; quiz 353-4.
  28. Fischer, G. O., Vulval disease in pre-pubertal girls. *Australas J Dermatol* 2001, 42, (4), 225-34; quiz, 235-6.
  29. Hasin, O.; Hazan, G.; Rokney, A.; Dayan, R.; Sagi, O.; Ben-Shimol, S.; Greenberg, D.; Danino, D., Invasive Group A Streptococcus Infection in Children in Southern Israel Before and After the Introduction of Varicella Vaccine. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020, 9, (2), 236-239.
  30. Dwiggin, M.; Gomez-Lobo, V., Current review of prepubertal vaginal bleeding. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017, 29, (5), 322-327.
  31. Nakib, G.; Calcaterra, V.; Pelizzo, G., Longstanding Presence of a Vaginal Foreign Body (Battery): Severe Stenosis in a 13-Year-Old Girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017, 30, (1), e15-e18.
  32. Yanoh, K.; Yonemura, Y., Severe vaginal ulcerations secondary to insertion of an alkaline battery. *J Trauma* 2005, 58, (2), 410-2.
  33. Zhang, J.; Zhang, B.; Su, Y.; Guo, S.; Liu, C.; Bai, J.; Xie, X., Prepubertal Vaginal Bleeding: An Inpatient Series from a Single Center in Fujian China. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2020, 33, (2), 120-124.
  34. Shiryazdi, S. M.; Heiranizadeh, N.; Soltani, H. R., Rectorrhagia and vaginal discharge caused by a vaginal foreign body—a case report and review of literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013, 26, (3), e73-5.
  35. Gross, I. T.; Riera, A., Vaginal Foreign Bodies: The Potential Role of Point-of-Care-Ultrasound in the Pediatric Emergency Department. *Pediatr Emerg Care* 2017, 33, (11), 756-759.
  36. Yang, X.; Sun, L.; Ye, J.; Li, X.; Tao, R., Ultrasonography in Detection of Vaginal Foreign Bodies in Girls: A Retrospective Study. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017, 30, (6), 620-625.
  37. Ekinci, S.; Karnak, İ.; Tanyel, F. C.; Çiftçi, A., Prepubertal vaginal discharge: Vaginoscopy to rule out foreign body. *Turk J Pediatr* 2016, 58, (2), 168-171.
  38. Ma, W.; Sun, Y. F.; Liu, J. H.; He, D. W.; Lin, T.; Wei, G. H., Vaginal foreign bodies in children: a single-center retrospective 10-year analysis. *Pediatr Surg Int* 2022, 38, (4), 637-641.
  39. Berenson, A. B.; Heger, A. H.; Hayes, J. M.; Bailey, R. K.; Emans, S. J., Appearance of the hymen in prepubertal girls. *Pediatrics* 1992, 89, (3), 387-94.



# PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS PARA AS VAGINITES

# 10

(ordem alfabética)

Colin MacNeill

Caroline Mitchell

Francesco de Seta

## 10.1

### Introdução

De acordo com as diretrizes de consenso da Associação Científica Internacional de Prebióticos e Probióticos (ISAPP, *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics*), um probiótico é um microrganismo vivo que, quando administrado em quantidades adequadas, confere um benefício para a saúde do hospedeiro.<sup>1</sup> Esta definição exclui os transplantes microbianos e as culturas vivas presentes nos alimentos. A mesma organização forneceu uma definição de prebiótico, estabelecendo-o como um substrato que é utilizado seletivamente pelos microrganismos hospedeiros, conferindo um benefício para a saúde.<sup>2</sup> Por último, um simbiótico é definido como uma mistura que inclui microrganismos vivos e um ou mais substratos seletivamente utilizados pelos microrganismos hospedeiros e que confere um benefício para a saúde do hospedeiro. A ISAPP divide ainda os simbióticos em sinérgicos e complementares. Segundo a publicação, um simbiótico sinérgico é aquele em que o substrato é concebido para ser utilizado seletivamente pelo(s) microrganismo(s) coadministrado(s). Um simbiótico complementar é um simbiótico composto por um probiótico combinado com um prebiótico, dirigido aos microrganismos autóctones.<sup>3</sup>

Antes da apresentação dos dados relativos à utilização destes produtos em situações específicas, devemos começar por abordar os dados disponíveis (ou a falta deles) sobre eventuais diferenças entre a administração oral e a vaginal. Pressupõe-se que, para um produto ser eficaz para a saúde vaginal, terá de atingir efetivamente a vagina. Com a administração vaginal, o produto é aplicado diretamente no local pretendido. Nos poucos estudos em que se procurou identificar estirpes probióticas na vagina e no intestino após a administração oral, foi possível cultivar estirpes probióticas a partir da vagina em 8 a 75% das mulheres durante a administração, mas a colonização diminuiu após a interrupção da utilização.<sup>4-8</sup> No entanto, apenas num, dos dois estudos que tinham um braço de placebo, o probiótico foi detetado em 45% das participantes.<sup>8</sup> No único estudo em que se utilizaram métodos avançados de deteção molecular, as estirpes probióticas foram raramente detetadas em amostras vaginais ou fecais.<sup>9</sup>

É também de salientar que os termos probiótico, prebiótico e simbiótico são termos abrangentes, que englobam uma grande variedade de produtos e que existe uma heterogeneidade significativa na literatura no que diz respeito à dose, frequência de administração, duração e estirpes microbianas específicas, o que torna difícil fazer um resumo abrangente e consistente dos dados.

## 10.2 Vaginose bacteriana

### Probióticos

O interesse de utilizar probióticos no tratamento da vaginose bacteriana (VB) é alimentado pela elevada taxa de recorrência da VB. Tanto os profissionais de saúde como as doentes desejam desesperadamente que sejam encontradas melhores soluções. Em alguns estudos, os probióticos são investigados como possível alternativa à antibioterapia, mas a maioria dos estudos avalia o impacto da utilização de probióticos após o tratamento com antibióticos, para prevenir a recorrência da VB. Tal como referido anteriormente, existe uma heterogeneidade significativa nas metodologias dos estudos.

Ao avaliar os dados disponíveis, é importante ponderar as dimensões que um estudo teria de ter para provar com rigor que um tratamento não é eficaz ou que não é inferior à terapêutica padrão. Considerando a recorrência da VB ao fim de um ou seis meses e duas magnitudes diferentes de redução da taxa de recorrência, o número mínimo de participantes necessário num ensaio aleatorizado para detetar uma redução de 50% na recorrência da VB, aos seis meses, seria de 84 mulheres. (Tabela 10.1) É possível identificar uma diferença significativa entre os braços do estudo na ausência de potência estatística, contudo, se não forem observadas diferenças significativas entre os braços num ensaio de pequenas dimensões, não se deve concluir que os braços são estatisticamente equivalentes, mas sim que o estudo não tem potência estatística suficiente e que a resposta permanece desconhecida. Além disso, a duração do seguimento varia consoante os estudos. O principal objetivo clínico que interessa aos médicos e às doentes é a ausência de recorrência a longo prazo, pelo que nos concentraremos nos estudos com pelo menos um mês ou mais de seguimento.

**TABELA 10.1** Estimativas da dimensão da amostra necessária para que um ensaio consiga detetar uma diferença entre a incidência de vaginose bacteriana de referência e a desejada.

Patologia	Referência	Desejada	Dimensão da amostra
VB recorrente	30% após 1 mês	20% após 1 mês	293 por braço
		15% após 1 mês	120 por braço
VB recorrente	60% após 6 meses	40% após 6 meses	97 por braço
		30% após 6 meses	42 por braço

Considerando apenas estudos aleatorizados com mais de 85 participantes e com mais de um mês de seguimento, restam 10 estudos: quatro para avaliar um probiótico oral<sup>10-13</sup> e

seis em que foi utilizada uma formulação vaginal.<sup>14-19</sup> Em três dos quatro estudos sobre probióticos orais, as participantes foram inicialmente tratadas com metronidazol, em todos os estudos, as mulheres foram tratadas com um probiótico durante 30 a 120 dias. Dos quatro estudos, um não apresentava especificações claras para a análise primária, o que é indicativo de um potencial significativo de viés.<sup>12</sup> Dos outros três, dois mostraram uma redução estatisticamente significativa na recorrência da VB no braço dos probióticos: num foi utilizado *L. rhamnosus* GR-1 e *L. reuteri* RC-14<sup>10</sup>, noutro utilizou-se uma combinação de *L. crispatus* LMG S-29995, *L. brevis* e *L. acidophilus* na proporção de 60%, 20% e 20%, respetivamente.<sup>11</sup> No estudo que não demonstrou benefício, utilizou-se também *L. rhamnosus* GR-1 e *L. reuteri* RC-14, mas sob a forma de um líquido para ingestão.<sup>13</sup>

Dos seis estudos que preenchiam os critérios de seleção e em que eram avaliados probióticos vaginais, cinco iniciaram-se com o tratamento das participantes com antibióticos e, seguidamente, o probiótico era administrado após 7 dias a 11 semanas, embora alguns incluíssem a repetição intermitente da sua administração. Três estudos demonstraram uma redução significativa na recorrência da VB, um com recurso a *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *S. thermophilus*<sup>19</sup>, outro em que se utilizou *L. gasseri* e *L. rhamnosus*<sup>17</sup> e o terceiro com *L. crispatus*<sup>15</sup>, ao contrário de outros três estudos, nos quais os produtos utilizados incluíam um tampão impregnado com *L. casei* e *L. fermentum*<sup>16</sup>, *L. acidophilus* isolado<sup>14</sup> ou *L. casei* isolado.<sup>18</sup>

Em 2022, Liu *et al.* incluíram dezoito estudos numa revisão, contudo, dois dos estudos incluídos referiram a utilização de fluconazol, o que sugere que nem todos se destinavam ao tratamento da VB.<sup>20</sup> Em comparação com os antibióticos isolados, a combinação de antibióticos e probióticos diminuiu significativamente a taxa de recorrência da VB e aumentou a taxa de cura/remissão da VB após 1 a 3 meses e na análise global. Em comparação com o placebo, os probióticos reduziram a taxa de recorrência da VB (após 1 a 3 meses e na análise global) e aumentaram a taxa de cura/remissão da VB (após 1 a 3 meses). Em comparação com o tratamento com probióticos a curto prazo (<1 mês), o tratamento com probióticos a longo prazo (1 a 3 meses) produziu melhores resultados e uma eficácia superior no tratamento da VB. Além disso, os probióticos foram, de facto, manifestamente mais eficazes do que o placebo, e a combinação de antibióticos com probióticos originou melhores resultados do que a administração isolada de antibióticos.

Em 2021, Tidbury *et al.* incluíram 33 estudos numa revisão sistemática e centraram a meta-análise em duas categorias principais: tratamento e prevenção da VB.<sup>21</sup> Os autores consideraram como principais resultados a eficácia do tratamento, a cura da VB, a taxa de recorrência da VB, a melhoria da microbiota vaginal e/ou dos sinais e sintomas clínicos. O grupo de tratamento foi classificado com base no tipo de intervenção (lactobacilos orais, lactobacilos vaginais, lactobacilos e estriol, lactobacilos suplementares aos antibióticos, lactobacilos e estriol suplementares aos antibióticos, ácido láctico e sacarose). O grupo de prevenção baseou-se no facto da administração do probiótico ter sido feita diretamente após antibioterapia padrão (prevenção da persistência) ou em mulheres consideradas saudáveis (prevenção da recorrência da VB).

No mesmo ano, Munoz-Barreno *et al.* compararam a eficácia dos tratamentos da VB com diferentes doses de antibióticos e/ou probióticos por administração oral e local, com base num

total de 57 ensaios clínicos aleatorizados (RCTs).<sup>22</sup> Os valores mais elevados de P-scores (uma pontuação que estima a magnitude do efeito de comparações emparelhadas de tratamentos) na taxa de cura clínica foram obtidos com: (1) uma terapêutica combinada de tratamento probiótico local, antibiótico vaginal e oral (5-nitroimidazol e clindamicina, respetivamente) (P-score = 0,92); (2) uma terapêutica combinada de administração oral de 5-nitroimidazol e tratamento probiótico (P-score = 0,82); e (3) uma terapêutica combinada de administração local de 5-nitroimidazol e tratamento probiótico oral (P-score = 0,68). As terapêuticas combinadas sugeriram uma redução da concentração ótima de antibióticos e os tratamentos de dupla fase de antibióticos indicaram um aumento das taxas de cura clínica da VB.<sup>22</sup>

Em 2020, Jeng *et al.* tentaram esclarecer a eficácia dos probióticos no tratamento de infeções vaginais comuns em mulheres não grávidas, incluindo candidíase vulvovaginal (CVV), VB e infeção mista (VB com CVV). Os autores sublinharam o conceito de que a utilização de probióticos como suplemento aos tratamentos farmacológicos convencionais é eficaz a curto prazo para o tratamento de infeções vaginais comuns em mulheres adultas não grávidas.<sup>23</sup> No entanto, existe pouca evidência de boa qualidade sobre a eficácia dos probióticos utilizados isoladamente nas infeções vaginais episódicas ou recorrentes.

Em 2019, dois estudos relataram que os regimes probióticos são seguros e podem apresentar um efeito benéfico a curto e longo prazo no tratamento da VB, mas, atualmente, não existe evidência concreta de que a monoterapia probiótica seja mais eficaz do que os antibióticos tradicionais.<sup>24,25</sup>

## Probióticos para a vaginose bacteriana na gravidez

A falência terapêutica da antibioterapia em mulheres grávidas com VB na redução do risco de parto pré-termo levou os investigadores a colocar a hipótese de que o distúrbio biológico causador subjacente possa ser a ausência de *Lactobacillus spp.*. Os primeiros ensaios em que as pacientes foram aleatorizadas para o probiótico oral ou para o placebo foram criticados por o tratamento ser feito, com uma estirpe ou número de espécies de lactobacilos inadequado, com a utilização uma dose de probiótico, duração ou via de administração inadequadas, ou por falha na identificação do probiótico administrado na microbiota vaginal.

Husain *et al.*<sup>26</sup> procuraram determinar se um probiótico oral diário contendo *L. rhamnosus* e *L. reuteri* (ambos na concentração de  $2,5 \times 10^9$  unidades formadoras de colónias [UFCs] por dose) colonizaria a vagina e reduziria a incidência de VB. Foram aleatorizadas 304 mulheres da zona leste de Londres, com idades gestacionais compreendidas entre as 9 e as 14 semanas, para receberem um probiótico ou um placebo, desde o recrutamento até ao parto. O parâmetro de avaliação primário foi a taxa de VB às 18–20 semanas, avaliada pela pontuação de Nugent. Às 18–20 semanas, a VB estava presente em 15% do grupo a fazer o probiótico e em 9% do grupo de placebo, sem significância estatística. Concluiu-se que o probiótico oral utilizado no estudo não reduziu a incidência de VB em mulheres grávidas. O ensaio não tinha potência estatística para detetar uma alteração no risco de parto prétermo.

Yang *et al.*<sup>27</sup> também investigaram a possibilidade de normalizar as pontuações de Nugent anormais na gravidez com recurso a uma abordagem probiótica. Aleatorizaram 86 mulheres

assintomáticas com menos de 17 semanas de gestação para *L. rhamnosus* GR-1 e *L. reuteri* RC-14 orais duas vezes ao dia (ambos na concentração de  $2,5 \times 10^9$  UFCs por dose) ou placebo, durante 12 semanas, e avaliaram a microbiota vaginal, as citocinas e as quimiocinas às 26 e 35 semanas. Não se registou uma redução significativa da pontuação de Nugent, do índice de diversidade de Shannon ou das citocinas às 28 e às 35 semanas em nenhum dos braços.

## Prebióticos e simbióticos

Num ensaio aleatorizado com 100 mulheres com VB, Hakimi *et al.* observaram que a utilização concomitante de um gel vaginal prebiótico diário, contendo 2% de extrato de trevo-violeta, 10% de inulina e 10% de fruto-oligossacáridos melhorou a eficácia do metronidazol oral no tratamento da VB, em comparação com um gel de placebo (76 vs. 30%,  $p=0,012$  de cura pelos critérios de Amsel e pela pontuação de Nugent ao fim de 10 dias).<sup>28</sup>

A aleatorização para uma formulação simbiótica oral contendo *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* e lactoferrina (uma glicoproteína encontrada no muco cervical), foi associada a uma menor taxa de recorrência de VB aos seis meses, em mulheres com VB recorrente, em comparação com o placebo (29 vs. 58%,  $p<0,05$ ).<sup>29,30</sup> Foram efetuados vários estudos com uma formulação vaginal simbiótica de *L. rhamnosus* e lactose, embora muitos destes estudos não tenham sido conduzidos sob ocultação.<sup>31</sup>

Nasioudis *et al.* colocaram a hipótese de que o restabelecimento da predominância de *Lactobacillus spp.* exija o restabelecimento de fatores imunitários inatos, tais como a lactoferrina, que têm por alvo as bactérias anaeróbias, e a disponibilidade de nutrientes que favorecem a proliferação de lactobacilos.<sup>32</sup> Com base na capacidade da lactoferrina para sequestrar o ferro requerido pelas bactérias anaeróbias, Miranda *et al.* analisaram os dados recolhidos prospectivamente de todas as doentes consecutivas com antecedentes de parto pré-termo que apresentaram resultados positivos para VB antes das 13 semanas e às quais foi administrada lactoferrina vaginal 300 mg por dia durante 21 dias.<sup>33</sup> O parâmetro de avaliação primário foi o parto pré-termo (<37 semanas) nas pacientes a quem foi administrada lactoferrina, em comparação com mulheres com características semelhantes que não receberam lactoferrina. Verificou-se que as mulheres a quem foi administrada lactoferrina tinham uma taxa de parto pré-termo significativamente mais baixa (25 vs. 44,6%,  $p=0,02$ ). Não se registaram acontecimentos adversos. Uma vez que o estudo não foi aleatorizado e não foram apresentados resultados a nível microbiológico, não recomendamos atualmente o tratamento com lactoferrina vaginal.<sup>34</sup>

## Recomendações clínicas

Em geral, é frequente os resultados não serem comparáveis entre estudos devido a diferenças nas espécies, estirpes, doses e vias de administração. Além disso, após uma análise crítica, conclui-se que existe um elevado risco de viés em muitos artigos. Embora ainda não exista evidência suficiente para incluir estas alternativas nas recomendações formais de tratamento, algumas mulheres podem obter um benefício significativo da sua toma, sendo que não foram registados efeitos adversos importantes. Isto torna estes produtos uma

opção atrativa, apesar de não ter eficácia, para pacientes com VB refratária e recorrente, podendo ser considerada em contexto clínico. Devem ter-se em conta diversas variáveis (como a espécie, a concentração de *Lactobacillus*, formulação, via de administração, duração e as fases do tratamento).

As controvérsias que ainda se encontram por esclarecer incluem se os probióticos diminuem com mais sucesso a taxa de recorrência da VB num período curto (um mês) do que num período longo (três meses) e se têm de ser utilizados após o tratamento antibiótico padrão (prevenção da persistência) ou se podem ser tomados por mulheres atualmente saudáveis com um historial de VB recorrente (prevenção da recorrência) e se é necessário repetir a dose de manutenção. Além disso, há que ter em conta que as formulações probióticas são geralmente dispendiosas e, sendo eficazes, é provável que tenham de ser utilizadas durante longos períodos de tempo.

Com base nos estudos de Husain<sup>26</sup>, Yang<sup>27</sup> e Miranda<sup>33</sup>, não recomendamos o tratamento probiótico e simbiótico da VB na gravidez, até que sejam realizados mais estudos com potência estatística para detetar uma redução a nível dos parâmetros de avaliação finais de parto pré-termo e corioamnionite.

## 10.3

### Candidíase vulvovaginal

#### Probióticos

A ideia de promover a colonização vaginal por lactobacilos para a prevenção ou tratamento de candidíase é sustentada por dados laboratoriais *in vitro*, que mostram que muitas espécies de *Lactobacillus* inibem o crescimento de *Candida spp.*, alteram a expressão dos fatores de virulência de *Candida spp.* ou inibem a transformação hifal, que se pensa aumentar a probabilidade de sintomas.<sup>35,36</sup> Em modelos de ratinhos, a aplicação vaginal de lactobacilos reduz a carga fúngica.<sup>37,38</sup> No entanto, no ser humano, vários estudos epidemiológicos de grande dimensão não mostraram qualquer associação entre uma microbiota com predomínio de *Lactobacillus* e um menor risco de CVV. De facto, é mais frequente haver uma maior prevalência de CVV em mulheres com elevadas proporções de lactobacilos vaginais.<sup>39-43</sup>

Existem poucos ensaios clínicos aleatorizados, bem executados e de dimensão suficiente, nos quais se possam basear recomendações para a utilização de probióticos na prevenção da CVV. Existem apenas dois ensaios aleatorizados com uma dimensão da amostra superior a 100. O primeiro consiste num ensaio aleatorizado e aberto de um produto vaginal que inclui *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus* e *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, usado diariamente durante 10 dias após um antifúngico. Das 416 mulheres na pré-menopausa incluídas, 5% do grupo de intervenção (antifúngico seguido de probiótico) e 37% das mulheres no braço do antifúngico isolado tiveram uma cultura positiva para *Candida spp.* 30 a 45 dias após o tratamento antifúngico.<sup>44</sup> No segundo ensaio, foram aleatorizadas 278 mulheres prestes a receber antibióticos para uma infeção não ginecológica, num desenho multifatorial com quatro braços, para comparar probióticos orais e vaginais (orais: *L. rhamnosus*, *B. longum*; vaginais: *L. rhamnosus*, *L. delbrueckii*, *L. acidophilus*, *S. thermophilus*). Não houve



efeito preventivo de nenhuma das formulações em comparação com o placebo (*odds ratio* de 1,06 [0,58–1,94] para a formulação oral e de 1,38 [0,75–2,54] para a formulação vaginal).<sup>45</sup>

Um ensaio aleatorizado de menores dimensões (N = 48) de um produto oral com *L. acidophilus* e *L. rhamnosus*, demonstrou uma taxa significativamente menor de candidíase sintomática após três meses de tratamento de manutenção.<sup>46</sup> Um estudo ligeiramente maior (N = 95) de um produto administrado por via vaginal contendo *L. gasseri*, *L. fermentum*, *L. rhamnosus* e *P. acidilacti*, utilizado após um tratamento antifúngico inicial, não demonstrou qualquer redução na recorrência sintomática de CVV um mês após o tratamento.<sup>47</sup> Existe uma análise exaustiva dos dados numa série de revisões recentes sobre este tema.<sup>48-50</sup>

## Prebióticos e simbióticos

Num pequeno estudo de 48 mulheres com candidíase vaginal aguda, cultura positiva e história de CVV recorrente, as participantes foram aleatorizadas para clotrimazol vaginal e um simbiótico oral concomitante contendo *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* e lactoferrina ou placebo. As participantes continuaram a tomar a dose de manutenção com o produto em estudo, durante 10 dias por mês, durante seis meses. Três meses após o tratamento antifúngico, o grupo do simbiótico apresentou taxas de recorrência mais baixas (8,3 vs. 66,7%,  $p < 0,01$ ).<sup>46</sup>

## Recomendações clínicas

Dada a falta de dados de boa qualidade que sustentem a eficácia dos probióticos e de evidência epidemiológica que demonstre correlações *in vivo* entre os lactobacilos vaginais e a CVV, não recomendamos a utilização de probióticos orais ou vaginais para o tratamento ou prevenção da CVV.

## 10.4

### Vaginite aeróbica/vaginite inflamatória

#### Probióticos

Investigou-se a inclusão de um probiótico na abordagem ao tratamento da vaginite aeróbica (AV) num estudo de Heczko *et al.*. Selecionaram mulheres com história de VB recorrente e trataram-nas com metronidazol oral e 10 dias de probióticos orais contendo *L. gasseri*, *L. plantarum* e *L. fermentum* (prOVag, IBSS, Polónia).<sup>51</sup> No seguimento, as mulheres com vaginite aeróbica (VA) ou *Gardnerella spp.* resistentes, identificadas por cultura, receberam antibióticos específicos e foram aleatorizadas para receber a mistura de probióticos orais ou placebo durante 10 dias, todos os meses, durante três meses. Foram feitos exames clínicos e culturas todos os meses, uma semana após a conclusão do regime de 10 dias de probióticos. Os autores afirmam que o tempo até à recidiva da VA foi até 76% ( $p < 0,05$ ) superior no grupo dos probióticos. O estudo de Heczko é difícil de interpretar: não foram usados marcadores inflamatórios para definir os casos de VA, e os resultados avaliados (recorrência dos sintomas e a cultura positiva numa consulta de seguimento) não permitem distinguir a VB da VA.

## Prebióticos e simbióticos

Embora não se trate estritamente de VA, os estudos em microbiotas intermédias (MI) permitem obter informações sobre a abordagem probiótica para corrigir a disbiose e, assim, prevenir a VA. As mulheres com MI têm pontuações de Nugent de 4 a 6, são em grande parte desprovidas de lactobacilos, mas não têm VB. Muitas vezes, apresentam irritação, prurido e corrimento, e muitas virão a ter VA. As pacientes com MI correm o risco de ficar com as mesmas sequelas do que aquelas que têm VA. Russo *et al.* aleatorizaram 40 mulheres com prurido, irritação, corrimento e MI para um produto simbiótico oral contendo *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* e 50 mg de lactoferrina bovina, tomado uma vez por dia, durante 15 dias. A avaliação no final do tratamento revelou uma diminuição significativa do prurido e do corrimento ( $p < 0,001$ ), uma normalização intragrupo da pontuação de Nugent ( $p = 0,0004$ ) e uma redução da pontuação de Nugent no braço do simbiótico, em comparação com o placebo ( $p = 0,0110$ ). A reação em cadeia da polimerase em tempo real quantitativa demonstrou que os lactobacilos aumentaram significativamente após 15 dias de utilização do simbiótico, mas não estão disponíveis dados sobre a duração deste resultado.<sup>29</sup>

## Recomendações clínicas

Existem poucos dados nos quais se possam basear as recomendações clínicas, pelo que a nossa abordagem é semelhante à da VB. Em mulheres com sintomas refratários que apresentem falência terapêutica ao tratamento padrão, pode haver plausibilidade biológica de que um probiótico ou um simbiótico que contenha lactoferrina possa ser útil.

## 10.5

### Tricomoníase

#### Probióticos

A *Trichomonas vaginalis* é o protozoário patogénico mais comum em humanos nos países industrializados. O tratamento com 5-nitroimidazol é o único tratamento eficaz, mas é frequente haver infeções recorrentes, nalgumas ocasiões devido à reinfeção, noutras devido à resistência aos antibióticos. A resistência ao metronidazol ocorre em até 10% dos casos de *Trichomonas vaginalis*.

A coinfeção com VB é frequente. Neste contexto, a eficácia do metronidazol no tratamento da tricomoníase pode ver-se reduzida, o que se explica, em parte, pela diminuição do potencial redox encontrado em mulheres com VB.<sup>52,53</sup> A evidência *in vitro* sugere que a adição de um probiótico à terapêutica com metronidazol aumenta a taxa de cura. Sgibnev *et al.* verificaram que a co-cultura de bactérias oportunistas com lactobacilos de origem humana ou sobrenadantes de *L. rhamnosus* LCR35 contendo peróxido de hidrogénio, ácido láctico e tensoativos aumentava a sensibilidade aos antibióticos das bactérias oportunistas.<sup>54</sup> Os autores postulam que a administração vaginal de lactobacilos poderia melhorar a sensibilidade *in vivo* de *T. vaginalis* ao metronidazol.

Num ensaio clínico bem conduzido, Sgibnev *et al.* aleatorizaram 90 pacientes com *T. va-*

*ginalis* e VB com falência terapêutica ao tratamento anterior para receberem metronidazol 500 mg, duas vezes por dia, e *L. rhamnosus* CR35 vaginal ou placebo vaginal, duas vezes por dia, durante 7 dias, continuando depois o probiótico vaginal, duas vezes por dia, durante mais 7 dias.<sup>55</sup> Avaliaram-se os sintomas, o pH, o potencial redox, a pontuação de Nugent e a presença de *T. vaginalis* antes do início do tratamento e no 4.º, 8.º e 15.º dias de tratamento. Os autores referem que as mulheres no grupo de tratamento registaram uma melhoria significativa dos sintomas, confirmada pelo exame vaginal e uma diminuição significativa da taxa de cultura positiva de *T. vaginalis* (6,8 vs. 47,6%) no final do tratamento com metronidazol. Como o pH diminuiu e o potencial redox aumentou de forma mais acentuada no braço do probiótico, os autores atribuem a melhoria da taxa de cura a um aumento da eficácia do metronidazol secundária às alterações físico-químicas induzidas por este probiótico na presença de VB.

## Prebióticos e simbióticos

Não foram realizados ensaios clínicos para testar a eficácia de numerosos extratos alimentares, marinhos e medicinais que apresentam uma forte atividade antitricomonas *in vitro*. Se a atividade *in vitro* se traduzir em atividade *in vivo* e clínica, estes extratos poderão fornecer novas estratégias para o combate à infeção por tricomonas resistentes.<sup>56</sup>

## Recomendações clínicas

Em casos de *T. vaginalis* refratárias ao tratamento e na presença de VB, pode ser considerada uma terapêutica probiótica auxiliar.

## 10.6

### Conclusão

É biologicamente plausível que os probióticos, prebióticos e simbióticos possam melhorar o tratamento e a prevenção da VB, especialmente nos casos refratários à antibioterapia padrão. No entanto, não existe consenso sobre as espécies, doses, formulações, vias de administração ou duração do tratamento adequadas. Dada a despesa direta envolvida na aquisição de muitos destes produtos, recomendamos precaução na recomendação da sua utilização e um seguimento para avaliar a eficácia.

## Recomendações

Recomendação	Qualidade da evidência	Força da recomendação
Não se recomenda a monoterapia com probióticos para a vaginose bacteriana.	2a	B
Não existe qualquer recomendação para a utilização profilática de probióticos ou prebióticos durante a gravidez.	3b	B
Não existe qualquer benefício na utilização de probióticos em mulheres com candidíase vulvovaginal.	2a	B
Nos casos refratários de vaginite aeróbica/vaginite inflamatória, pode-se experimentar utilizar um probiótico ou um simbiótico que contenha lactoferrina.	4	C
Na tricomoníase refratária associada a vaginose bacteriana, os probióticos podem ser adicionados aos esquemas de tratamento.	4	C

## Bibliografia

- Hill, C.; Guarner, F.; Reid, G.; Gibson, G. R.; Merenstein, D. J.; Pot, B.; Morelli, L.; Canani, R. B.; Flint, H. J.; Salminen, S.; Calder, P. C.; Sanders, M. E., Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014, 11, (8), 506-14.
- Gibson, G. R.; Hutkins, R.; Sanders, M. E.; Prescott, S. L.; Reimer, R. A.; Salminen, S. J.; Scott, K.; Stanton, C.; Swanson, K. S.; Cani, P. D.; Verbeke, K.; Reid, G., Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017, 14, (8), 491-502.
- Swanson, K. S.; Gibson, G. R.; Hutkins, R.; Reimer, R. A.; Reid, G.; Verbeke, K.; Scott, K. P.; Holscher, H. D.; Azad, M. B.; Delzenne, N. M.; Sanders, M. E., The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020, 17, (11), 687-701.
- Koirala, R.; Gargari, G.; Arioli, S.; Taverniti, V.; Fiore, W.; Grossi, E.; Anelli, G. M.; Cetin, I.; Guglielmetti, S., Effect of oral consumption of capsules containing *Lactobacillus paracasei* LPC-S01 on the vaginal microbiota of healthy adult women: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *FEMS Microbiol Ecol* 2020, 96, (6).
- Strus, M.; Chmielarczyk, A.; Kochan, P.; Adamski, P.; Chelmicki, Z.; Chelmicki, A.; Palucha, A.; Heczko, P. B., Studies on the effects of probiotic *Lactobacillus* mixture given orally on vaginal and rectal colonization and on parameters of vaginal health in women with intermediate vaginal flora. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012, 163, (2), 210-5.
- Bohbot, J. M.; Cardot, J. M., Vaginal impact of the oral administration of total freeze-dried culture of LCR 35 in healthy women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012, 2012, 503648.
- Houng, H. S.; Noon, K. F.; Ou, J. T.; Baron, L. S., Expression of Vi antigen in *Escherichia coli* K-12: characterization of ViA from *Citrobacter freundii* and identity of ViA with RcsB. *J Bacteriol* 1992, 174, (18), 5910-5.
- De Alberti, D.; Russo, F.; Terruzzi, F.; Nobile, V.; Ouwehand, A. C., *Lactobacilli* vaginal colonisation after oral consumption of Respecta(RR) complex: a randomised controlled pilot study. *Archives of gynecology and obstetrics* 2015, 292, (4), 861-7.
- Chen, C.; Hao, L.; Zhang, Z.; Tian, L.; Zhang, X.; Zhu, J.; Jie, Z.; Tong, X.; Xiao, L.; Zhang, T.; Jin, X.; Xu, X.; Yang, H.; Wang, J.; Kristiansen, K.; Jia, H., Cervicovaginal microbiome dynamics after taking oral probiotics. *J Genet Genomics* 2021, 48, (8), 716-726.
- Anukam, K. C.; Osazuwa, E.; Osemene, G. I.; Ehigiagbe, F.; Bruce, A. W.; Reid, G., Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus* GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes Infect* 2006, 8, (12-13), 2772-6.
- Reznichenko, H.; Henyk, N.; Maliuk, V.; Khyzhnyak, T.; Tynna, Y.; Filipiuk, I.; Veresniuk, N.; Zubrytska, L.; Quintens, J.; Richir, K.; Gerasymov, S., Oral Intake of *Lactobacilli* Can Be Helpful in Symptomatic Bacterial Vaginosis: A Randomized Clinical Study. *J Low Genit Tract Dis* 2020, 24, (3), 284-289.
- Vujic, G.; Jajac Knez, A.; Despot Stefanovic, V.; Kuzmic Vrbancovic, V., Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013, 168, (1), 75-9.

13. Zhang, Y.; Lyu, J.; Ge, L.; Huang, L.; Peng, Z.; Liang, Y.; Zhang, X.; Fan, S., Probiotic *Lactocaseibacillus rhamnosus* GR-1 and *Limosilactobacillus reuteri* RC-14 as an Adjunctive Treatment for Bacterial Vaginosis Do Not Increase the Cure Rate in a Chinese Cohort: A Prospective, Parallel-Group, Randomized, Controlled Study. *Front Cell Infect Microbiol* 2021, 11, 669901.
14. Bradshaw, C. S.; Pirota, M.; De Guingand, D.; Hocking, J. S.; Morton, A. N.; Garland, S. M.; Fehler, G.; Morrow, A.; Walker, S.; Vodstrcil, L. A.; Fairley, C. K., Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis: randomised placebo-controlled double-blind trial. *PLoS One* 2012, 7, (4), e34540.
15. Cohen, C. R.; Wierzbicki, M. R.; French, A. L.; Morris, S.; Newmann, S.; Reno, H.; Green, L.; Miller, S.; Powell, J.; Parks, T.; Hemmerling, A., Randomized Trial of Lactin-V to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis. *N Engl J Med* 2020, 382, (20), 1906-1915.
16. Eriksson, K.; Carlsson, B.; Forsum, U.; Larsson, P. G., A double-blind treatment study of bacterial vaginosis with normal vaginal lactobacilli after an open treatment with vaginal clindamycin ovules. *Acta Derm Venereol* 2005, 85, (1), 42-6.
17. Larsson, P. G.; Stray-Pedersen, B.; Rytting, K. R.; Larsen, S., Human lactobacilli as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis reduce the recurrence rate; a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BMC Womens Health* 2008, 8, 3.
18. Petricevic, L.; Witt, A., The role of *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis. *BJOG* 2008, 115, (11), 1369-74.
19. Ya, W.; Reifer, C.; Miller, L. E., Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2010, 203, (2), 120 e1-6.
20. Liu, H. F.; Yi, N., A systematic review and meta-analysis on the efficacy of probiotics for bacterial vaginosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022, 26, (1), 90-98.
21. Tidbury, F. D.; Langhart, A.; Weidlinger, S.; Stute, P., Non-antibiotic treatment of bacterial vaginosis—a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2021, 303, (1), 37-45.
22. Munoz-Barreno, A.; Cabezas-Mera, F.; Tejera, E.; Machado, A., Comparative Effectiveness of Treatments for Bacterial Vaginosis: A Network Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)* 2021, 10, (8).
23. Jeng, H. S.; Yan, T. R.; Chen, J. Y., Treating vaginitis with probiotics in non-pregnant females: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2020, 20, (4), 3749-3765.
24. Wang, Z.; He, Y.; Zheng, Y., Probiotics for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2019, 16, (20).
25. Chen, X.; Lu, Y.; Chen, T.; Li, R., The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol* 2021, 11, 631972.
26. Husain, S.; Allotey, J.; Drymoussi, Z.; Wilks, M.; Fernandez-Felix, B. M.; Whiley, A.; Dodds, J.; Thangaratnam, S.; McCourt, C.; Prosdociami, E. M.; Wade, W. G.; de Tejada, B. M.; Zamora, J.; Khan, K.; Millar, M., Effects of oral probiotic supplements on vaginal microbiota during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial with microbiome analysis. *BJog* 2020, 127, (2), 275-284.
27. Yang, S.; Reid, G.; Challis, J. R. G.; Gloor, G. B.; Asztalos, E.; Money, D.; Seney, S.; Bocking, A. D., Effect of Oral Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 on the Vaginal Microbiota, Cytokines and Chemokines in Pregnant Women. *Nutrients* 2020, 12, (2).
28. Hakimi, S.; Farhan, F.; Farshbaf-Khalili, A.; Dehghan, P.; Javadzadeh, Y.; Abbasalizadeh, S.; Khalvati, B., The effect of prebiotic vaginal gel with adjuvant oral metronidazole tablets on treatment and recurrence of bacterial vaginosis: a triple-blind randomized controlled study. *Arch Gynecol Obstet* 2018, 297, (1), 109-116.
29. Russo, R.; Edu, A.; De Seta, F., Study on the effects of an oral lactobacilli and lactoferrin complex in women with intermediate vaginal microbiota. *Arch Gynecol Obstet* 2018, 298, (1), 139-145.
30. Russo, R.; Karadja, E.; De Seta, F., Evidence-based mixture containing *Lactobacillus* strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *Benef Microbes* 2019, 10, (1), 19-26.
31. Baldacci, F.; Baldacci, M.; Bertini, M., *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 + Lactose, A Symbiotic Long-Lasting Vaginal Approach to Improve Women's Health. *Int J Womens Health* 2020, 12, 1099-1104.
32. Nasioudis, D.; Linhares, I. M.; Ledger, W. J.; Witkin, S. S., Bacterial vaginosis: a critical analysis of current knowledge. *BJog* 2017, 124, (1), 61-69.
33. Miranda, M.; Saccone, G.; Ammendola, A.; Salzano, E.; Iannicelli, M.; De Rosa, R.; Nazzaro, G.; Locci, M., Vaginal lactoferrin in prevention of preterm birth in women with bacterial vaginosis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021, 34, (22), 3704-3708.
34. Vieira-Baptista, P.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: V. Therapeutic Modalities of Vaginal Microbiome Engineering and Research Challenges. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 99-104.
35. MacAlpine, J.; Daniel-Ivadi, M.; Liu, Z.; Yano, J.; Revie, N. M.; Todd, R. T.; Stogios, P. J.; Sanchez, H.; O'Meara, T. R.; Tompkins, T. A.; Savchenko, A.; Selmecki, A.; Veri, A. O.; Andes, D. R.; Fidel, P. L., Jr.; Robbins, N.; Nodwell, J.; Whitesell, L.; Cow-

- en, L. E., A small molecule produced by *Lactobacillus* species blocks *Candida albicans* filamentation by inhibiting a DYRK1-family kinase. *Nat Commun* 2021, 12, (1), 6151.
36. Rose Jorgensen, M.; Thestrup Rikvold, P.; Lichtenberg, M.; Ostrup Jensen, P.; Kragelund, C.; Twetman, S., *Lactobacillus rhamnosus* strains of oral and vaginal origin show strong antifungal activity in vitro. *J Oral Microbiol* 2020, 12, (1), 1832832.
  37. Jang, S. J.; Lee, K.; Kwon, B.; You, H. J.; Ko, G., Vaginal lactobacilli inhibit growth and hyphae formation of *Candida albicans*. *Sci Rep* 2019, 9, (1), 8121.
  38. De Gregorio, P. R.; Silva, J. A.; Marchesi, A.; Nader-Macias, M. E. F., Anti-*Candida* activity of beneficial vaginal lactobacilli in in vitro assays and in a murine experimental model. *FEMS Yeast Res* 2019, 19, (2).
  39. Baeten, J. M.; Hassan, W. M.; Chohan, V.; Richardson, B. A.; Mandaliya, K.; Ndinya-Achola, J. O.; Jaoko, W.; McClelland, R. S., Prospective study of correlates of vaginal *Lactobacillus* colonisation among high-risk HIV-1 seronegative women. *Sex Transm Infect* 2009, 85, (5), 348-53.
  40. McClelland, R. S.; Richardson, B. A.; Hassan, W. M.; Graham, S. M.; Kiarie, J.; Baeten, J. M.; Mandaliya, K.; Jaoko, W.; Ndinya-Achola, J. O.; Holmes, K. K., Prospective study of vaginal bacterial flora and other risk factors for vulvovaginal candidiasis. *J Infect Dis* 2009, 199, (12), 1883-90.
  41. Cotch, M. F.; Hillier, S. L.; Gibbs, R. S.; Eschenbach, D. A., Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy *Candida* colonization during pregnancy. Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 178, (2), 374-80.
  42. Tortelli, B. A.; Lewis, W. G.; Allsworth, J. E.; Member-Meneh, N.; Foster, L. R.; Reno, H. E.; Peipert, J. F.; Fay, J. C.; Lewis, A. L., Associations between the vaginal microbiome and *Candida* colonization in women of reproductive age. *Am J Obstet Gynecol* 2020, 222, (5), 471 e1-471 e9.
  43. Brown, S. E.; Schwartz, J. A.; Robinson, C. K.; O'Hanlon, D. E.; Bradford, L. L.; He, X.; Mark, K. S.; Bruno, V. M.; Ravel, J.; Brotman, R. M., The Vaginal Microbiota and Behavioral Factors Associated With Genital *Candida albicans* Detection in Reproductive-Age Women. *Sex Transm Dis* 2019, 46, (11), 753-758.
  44. Kovachev, S. M.; Vatcheva-Dobrevska, R. S., Local Probiotic Therapy for Vaginal *Candida albicans* Infections. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2015, 7, (1), 38-44.
  45. Pirotta, M.; Gunn, J.; Chondros, P.; Grover, S.; O'Malley, P.; Hurley, S.; Garland, S., Effect of *Lactobacillus* in preventing post-antibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomised controlled trial. *BMJ* 2004, 329, (7465), 548.
  46. Russo, R.; Superti, F.; Karadja, E.; De Seta, F., Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses* 2019, 62, (4), 328-335.
  47. Ehrstrom, S.; Daroczy, K.; Rylander, E.; Samuelsson, C.; Johannesson, U.; Anzen, B.; Pahlson, C., Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *Microbes Infect* 2010, 12, (10), 691-9.
  48. Van de Wijgert, J.; Verwijs, M. C., Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs. *Bjog* 2020, 127, (2), 287-299.
  49. Xie, H. Y.; Feng, D.; Wei, D. M.; Mei, L.; Chen, H.; Wang, X.; Fang, F., Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, 11, CD010496.
  50. Shenoy, A.; Gottlieb, A., Probiotics for oral and vulvovaginal candidiasis: A review. *Dermatol Ther* 2019, 32, (4), e12970.
  51. Heczko, P. B.; Tomusiak, A.; Adamski, P.; Jakimiuk, A. J.; Stefański, G.; Mikołajczyk-Cichońska, A.; Suda-Szczurek, M.; Strus, M., Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Womens Health* 2015, 15, 115.
  52. Gatski, M.; Martin, D. H.; Levison, J.; Mena, L.; Clark, R. A.; Murphy, M.; Henderson, H.; Schmidt, N.; Kissinger, P., The influence of bacterial vaginosis on the response to *Trichomonas vaginalis* treatment among HIV-infected women. *Sex Transm Infect* 2011, 87, (3), 205-8.
  53. Holmes, K. K.; Chen, K. C.; Lipinski, C. M.; Eschenbach, D. A., Vaginal redox potential in bacterial vaginosis (nonspecific vaginitis). *J Infect Dis* 1985, 152, (2), 379-82.
  54. Sgibnev, A.; Kremleva, E., Influence of Hydrogen Peroxide, Lactic Acid, and Surfactants from Vaginal Lactobacilli on the Antibiotic Sensitivity of Opportunistic Bacteria. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2017, 9, (2), 131-141.
  55. Sgibnev, A.; Kremleva, E., Probiotics in addition to metronidazole for treatment *Trichomonas vaginalis* in the presence of BV: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020, 39, (2), 345-351.
  56. Friedman, M.; Tam, C. C.; Cheng, L. W.; Land, K. M., Anti-trichomonad activities of different compounds from foods, marine products, and medicinal plants: a review. *BMC Complement Med Ther* 2020, 20, (1), 271.





Apoio Científico



Edição Portuguesa patrocinada por



GEDEON RICHTER

Health is our mission

