

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

PAULA VIEIRA DE MELLO

VULVOVAGINITES COMUNS NA PRÁTICA CLÍNICA – REVISÃO DE CONDUTAS E
PROPOSTA DE PROTOCOLO

CURITIBA

2023

PAULA VIEIRA DE MELLO

VULVOVAGINITES COMUNS NA PRÁTICA CLÍNICA – REVISÃO DE CONDUTAS E
PROPOSTA DE PROTOCOLO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia Avançada do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná como requisito à obtenção de título de especialista em Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia.

Orientadora: Profa. Dra. Rita Maira Zanine

Coorientadora: Profa. Dra. Dulcimary Dias Bittencourt

CURITIBA

2023

RESUMO

As queixas relacionadas às infecções vulvovaginais estão entre os problemas mais frequentes relatados nos consultórios de ginecologia. O termo “vaginite” é um diagnóstico sindrômico que inclui um amplo espectro de diagnósticos etiológicos, com possíveis sintomas de descarga vaginal, dor, ardência, prurido e mau odor. Os três diagnósticos mais frequentes de vulvovaginites são: a candidíase vulvovaginal, a vaginose bacteriana e a tricomoníase, que respondem por cerca de 70% dos casos. De maneira menos frequente, ocorre vaginose citolítica, vaginite descamativa inflamatória/aeróbica, vaginites mistas, alergias e irritação mecânica. Existe ainda uma preocupante taxa de pacientes sem diagnóstico. O diagnóstico adequado dessas afecções depende da propedêutica apropriada contendo anamnese e exame físico minuciosos, teste do pH e das aminas, exame de microscopia a fresco e exames complementares quando necessário. A fisiopatologia, quadro clínico, tratamento e a conduta em casos de recorrência das vulvovaginites mais frequentes na prática ginecológica são revisadas a fundo nesta proposta de protocolo clínico.

Palavras-chave: Vaginite. Candidíase Vulvovaginal. Vaginose Bacteriana. Tricomoníase.
Doenças Sexualmente Transmissíveis.

ABSTRACT

Vulvovaginal complaints are among the most frequent health problems related at the gynecologist's office. The term "vaginitis" is a syndromic diagnosis that include a large spectrum of etiologic diagnostics, with possible symptoms of vaginal discharge, pain, burning, pruritus and odor. The three most frequent causes of vulvovaginitis are: vulvovaginal candidiasis, bacterial vaginosis and trichomoniasis. Less frequently, the causes of vulvovaginitis may be cytolytic vaginosis, desquamative inflammatory vaginitis/aerobic vaginitis, mixed vaginitis, allergies and mechanical abrasion. There is still a concerning number of patients with vulvovaginal complaints without diagnosis. The appropriate diagnosis depends on adequate semiology and diagnostic tools involving elicitation of symptoms and signs, physical examination, pH testing, whiff testing, microscopic examination, and complementary testing if necessary. The physiopathology, clinical signs, treatment and conduct on recurrent cases are reviewed in this clinical protocol proposal.

Key-words: Vaginitis. Vulvovaginal candidiasis. Bacterial vaginosis. Trichomoniasis. Sexually transmitted infections.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO PROPOSTO PARA CANDIDÍASE VULVOVAGINAL RECORRENTE	18
---	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – TRATAMENTO PARA CANDIDÍASE VULVOVAGINAL NÃO COMPLICADA	15
TABELA 2 – REGIMES DE TRATAMENTO SOBEL PARA CANDIDÍASE VULVOVAGINAL RECORRENTE	16
TABELA 3 – REGIME DE TRATAMENTO DONDERS PARA CANDIDÍASE VULVOVAGINAL RECORRENTE	15
TABELA 4 – TRATAMENTO PARA <i>CANDIDA GLABRATA</i>	19
TABELA 5 – TRATAMENTO PARA <i>CANDIDA SPP.</i> RESISTENTES A AZÓIS	21
TABELA 6 – SINAIS E SINTOMAS RELACIONADOS À VAGINOSE BACTERIANA	22
TABELA 7 – CRITÉRIOS DE AMNSEL PARA O DIAGNÓSTICO DE VAGINOSE BACTERIANA	26
TABELA 8 – ESCORE DE NUGENT PARA O DIAGNÓSTICO DE VAGINOSE BACTERIANA	27
TABELA 9 – ESQUEMAS DE TRATAMENTO PARA VAGINOSE BACTERIANA	30
TABELA 10 – TRATAMENTO PARA TRICOMONÍASE	40
TABELA 11 – ESQUEMAS ALTERNATIVOS DE TRATAMENTO PARA TRICOMONÍASE EM CASO DE RECORRÊNCIA SEM REEXPOSIÇÃO	42

LISTA DE SIGLAS

CDC – “CENTERS FOR DISEASE CONTROL”

CVV – CANDIDÍASE VULVOVAGINAL

CVVR - CANDIDÍASE VULVOVAGINAL RECORRENTE

CT – CHLAMYDIA TRACHOMATIS

DIU-LNG – DISPOSITIVO INTRAUTERINO DE LEVONORGESTREL

HIV – VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

HSV – HERPES SIMPLEX VÍRUS

HPV – PAPILOMA VÍRUS HUMANO

IST – INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

MIC – CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA

PCR – REAÇÃO DE CADEIA POLIMERASE

TV – *TRICHOMONAS VAGINALIS*

VB – VAGINOSE BACTERIANA

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.2 MICROBIOTA SAUDÁVEL	10
2 CANDIDÍASE VULVOVAGINAL	12
2.1 INTRODUÇÃO	12
2.2 FISIOPATOLOGIA.....	12
2.3 QUADRO CLÍNICO	13
2.4 FATORES DE RISCO	13
2.5 DIAGNÓSTICO.....	13
2.6 CLASSIFICAÇÃO E TRATAMENTO.....	14
2.7 CANDIDÍASE VULVOVAGINAL NÃO COMPLICADA	15
2.8 CANDIDÍASE VULVOVAGINAL COMPLICADA.....	16
3 VAGINOSE BACTERIANA	24
3.1 INTRODUÇÃO	24
3.2 FISIOPATOLOGIA.....	24
3.3 FATORES DE RISCO:	25
3.4 QUADRO CLÍNICO	26
3.5 DIAGNÓSTICO.....	27
3.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	29
3.7 RASTREAMENTO	29
3.8 TRATAMENTO	30
3.9 VAGINOSE BACTERIANA RECORRENTE E PERSISTENTE	32
4 TRICOMONÍASE	37
4.1 INTRODUÇÃO	37
4.2 FISIOPATOLOGIA.....	37
4.3 FATORES DE RISCO	38
4.4 QUADRO CLÍNICO	39
4.5 DIAGNÓSTICO.....	39
4.6 TRATAMENTO	40
REFERÊNCIAS	44

1 INTRODUÇÃO

As queixas relacionadas às infecções vulvovaginais estão entre os problemas mais frequentes que levam pacientes ao consultório de ginecologia, levando a aproximadamente 10 milhões de consultas ambulatoriais anualmente (ANDERSON, 2004; LEDGER; MONIF, 2004). O termo “vaginite” é um diagnóstico síndrome que inclui um amplo espectro de diagnósticos etiológicos, com possíveis sintomas de descarga vaginal, dor, ardência, prurido e mau odor (MILLS, 2017). As pacientes podem desenvolver redução da qualidade de vida por desconforto ou dor, absenteísmo do trabalho e escola, disfunção sexual, ansiedade e prejuízo na auto estima (MILLS, 2017).

Os três diagnósticos mais frequentes de vulvovaginites são: a candidíase vulvovaginal, a vaginose bacteriana e a tricomoníase, que respondem por cerca de 70% dos casos (ANDERSON, 2004; MILLS, 2017). De maneira menos frequente, ocorre vaginose citolítica, vaginite descamativa inflamatória, vaginite aeróbica, vaginites mistas, alergias e irritação mecânica (ANDERSON, 2004; NEAL et al., 2020). As prevalências variam de acordo com as populações, mas é estimado que 40 a 50% das pacientes com sintomas tenham vaginose bacteriana, 20 a 25% candidíase vulvovaginal e 15 a 20% tricomoníase (ANDERSON, 2004). Existe ainda uma preocupante taxa de pacientes sem diagnóstico, que varia entre 7 e 72% (ANDERSON, 2004).

A capacidade de diagnosticar apropriadamente as queixas vulvovaginais é fundamental ao médico ginecologista. No entanto, a acurácia diagnóstica ainda é um desafio. O exame de microscopia a fresco é pouco realizado, ainda que ele seja um dos pilares do diagnóstico preciso. Além disso, parte dos profissionais não realiza os testes mais simples como o de pH e das aminas (“whiff test”). A ausência da propedêutica completa nos consultórios ginecológicos leva a diagnósticos equivocados, além de deixar de identificar coinfeções. (LEDGER; MONIF, 2004)

A propedêutica apropriada de uma queixa de corrimento vulvovaginal deve conter a caracterização adequada dos sintomas percebidos pela paciente (dor, prurido, leucorreia descrita em cor, consistência e quantidade, etc) seguida pelo exame físico completo, com teste do pH e das aminas, pelo exame de microscopia a fresco e por outros exames

complementares a depender da suspeita diagnóstica principal e da disponibilidade, como culturas ou testes moleculares (ANDERSON, 2004).

Isoladamente, a identificação dos sintomas típicos não garante diagnóstico, da mesma forma, a sensibilidade isolada da microscopia para fungos varia de 38 a 83% e a ausência de protozoários móveis não exclui o diagnóstico de tricomoníase. No entanto, o conjunto da realização da propedêutica completa com a experiência na avaliação dos achados torna o diagnóstico etiológico mais acurado. Novos exames de biologia molecular e *point of care* podem ser úteis no aprimoramento da acurácia diagnóstica, mas até o momento seguem pouco acessíveis. (ANDERSON, 2004)

1.2 MICROBIOTA SAUDÁVEL

A microbiota vaginal é um microambiente dinâmico, específico para cada etnia, região e variável na mesma mulher ao longo da vida, sendo dominado por micro-organismos anaeróbicos na fase pré-púbere, passando para a dominação dos *Lactobacillus* durante a idade reprodutiva (RAVEL et al., 2011; SARAF et al., 2021).

A importância da microbiota vaginal em equilíbrio tem sido reforçada nos mais diferentes contextos: durante a gestação, saúde reprodutiva e sexual, evitando infecções geniturinárias (SARAF et al., 2021).

Classicamente reconhece-se como saudável uma microbiota vaginal dominada por *Lactobacillus* (LAMONT et al., 2011; RAVEL et al., 2011; SARAF et al., 2021). Os *Lactobacillus* produzem ácido láctico e mantém o pH vaginal ácido (entre 3,5-4,5), o que promove proteção contra agentes infecciosos externos – contra vírus como o HIV e HPV, contra bactérias como *Neisseria gonorrhoea* e contra parasitas como *Trichomonas vaginalis* (NODA-NICOLAU et al., 2021; RAVEL et al., 2011; WU et al., 2022). Há também descrição de que os *Lactobacillus* produzam substâncias bacteriocidas contra bactérias exógenas e de que algumas espécies de *Lactobacillus* produzam peróxido de hidrogênio, que possui atividade antimicrobiana, e, aparentemente, essas espécies são mais protetoras que as que não produzem (LAMONT et al., 2011; O'HANLON; MOENCH; CONE, 2013; SARAF et al., 2021).

L. crispatus, *L. gasseri*, *L. iners* e *L. jensenii*, foram demonstrados como predominantes na microbiota de mulheres saudáveis em idade reprodutiva, porém cerca de 120 espécies de *Lactobacillus* já foram documentadas e sabe-se que pelo menos 20 habitam a vagina, porém, uma microbiota saudável apresenta o predomínio de poucas espécies de *Lactobacillus* (LAMONT et al., 2011;RAVEL et al., 2011).

As diferentes espécies de *Lactobacillus* têm diferente impacto na estabilidade da microbiota vaginal. Sabe-se que o *L. crispatus* promove maior estabilidade da microbiota vaginal, enquanto os *L. iners* e *L. jensenii* são mais predispostos a gerar disbiose (RAVEL et al., 2011;SARAF et al., 2021).

A identificação de algumas bactérias está relacionada a uma microbiota anormal, dentre elas *Prevotella*, *Atopobium*, *Gardnerella*, *Megasphaera* e *Mobiluncus* (RAVEL et al., 2011;SARAF et al., 2021;VERSTRAELEN et al., 2009).

Sabe-se que a presença de um desequilíbrio na microbiota saudável é responsável por desencadear, facilitar e, inclusive, ser responsável pela persistência e recorrência de uma infecção no trato geniturinário. Portanto, reconhecer alterações na microbiota normal faz parte de uma correta propedêutica na investigação das vulvovaginites.

2 CANDIDÍASE VULVOVAGINAL

2.1 INTRODUÇÃO

A candidíase vulvovaginal (CVV) é um dos problemas de saúde mais prevalentes entre as mulheres na idade reprodutiva e acomete 75% das mulheres ao longo da vida (MATHESON; MAZZA, 2017;STORY; SOBEL, 2020). A maioria dos episódios é esporádico e agudo, mas algumas mulheres apresentam manifestações crônicas e sua recorrência ocorre em 5 a 8% dos casos (MATHESON; MAZZA, 2017;SOBEL, 2016).

2.2 FISIOPATOLOGIA

A CVV é uma doença inflamatória do trato genital inferior feminino causada por fungos (VIEIRA-BAPTISTA; STOCKDALE; SOBEL, 2023a). Geralmente causada pela *Candida albicans*, a CVV também pode ser causada por outras espécies de *Candida*, como a *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*(MATHESON; MAZZA, 2017).

A *Candida spp.* é frequentemente encontrada como microorganismo que coloniza o trato genital inferior feminino. Na maior parte das vezes, a colonização é transitória, seguida por sua eliminação por mecanismos de defesa vaginais, como neutrófilos e macrófagos, além da competição com lactobacilos. Na ausência de mediadores pró inflamatórios, uma colonização de longa duração pode se estabelecer. Em algum momento, a *Candida spp.* pode tornar-se patogênica, mas não é compreendido a fundo o que leva à patogênese. O fungo pode apresentar mecanismos de virulência como alterações morfológicas, secreção de proteinase e alteração da composição de sua superfície celular. (VIEIRA-BAPTISTA; STOCKDALE; SOBEL, 2023a)

Em casos de recorrência, a origem da *Candida spp.* é controversa. Fontes propostas incluem um reservatório intestinal, reinfecção por parceria sexual colonizada ou falha na eliminação completa do microorganismo após infecção inicial (VIEIRA-BAPTISTA; STOCKDALE; SOBEL, 2023a). Aproximadamente 80% das pacientes com CVV e 85-95% das pacientes com CVV recorrente tem a *C. albicans* sensível a azóis como patógeno, sugerindo que a recorrência está mais associada ao hospedeiro do que com a espécie de *Candida spp.* (SOBEL, 2016).

2.3 QUADRO CLÍNICO

As queixas frequentes são de prurido e secreção vaginal, sintomas que não são específicos à CVV. A secreção vaginal, ao exame físico pode não estar presente, ou aparecer em mínima quantidade. Tipicamente descrita como grumosa, semelhante a queijo cottage, pode variar em densidade e cor. São comuns os sintomas de sensibilidade, irritação e queimação vulvar, além do prurido, com dispareunia e disúria externa. Odor, se presente, é mínimo e atípico. A vulva demonstra-se eritematosa e edemaciada, comumente com fissuras e lesões pustulopapulares periféricas. A vagina e o colo do útero permanecem inalterados, podendo apresentar apenas grumos de secreção aderidos ao seu epitélio. Os sintomas podem ser cíclicos, piorando na semana anterior à menstruação. (SOBEL, 2007)

2.4 FATORES DE RISCO

É mais frequente em ambiente rico em estrogênio, portanto comumente acomete mulheres na menacme e gestantes (MATHESON; MAZZA, 2017). Os fatores de risco associados a CVV recorrente são uso frequente de antibióticos, uso de anticoncepcionais orais combinados e estados de imunossupressão, como o HIV e a hiperglicemia (SOBEL, 2016). A transmissão sexual, uso de protetores diários de calcinha, absorventes internos, duchas, dieta e atopia tem risco potencial para recorrência, mas evidência limitada e, às vezes, contraditória (MATHESON; MAZZA, 2017).

2.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do episódio de candidíase requer a avaliação minuciosa da queixa, o exame especular e exame microscópico a fresco. Algumas sociedades recomendam bacterioscopia com coloração Gram e PCR para exclusão de clamídia e gonorreia. A coleta de pH é controversa, uma vez que algumas sociedades afirmam que a candidíase pode estar presente em todos os pHs vaginais, no entanto é bem aceito que um pH abaixo de 4.5 sugere infecção por cândida. (MATHESON; MAZZA, 2017)

O PCR para *Candida spp.* não tem espaço em situações clínicas normais em que a microscopia e a cultura estão disponíveis. Muitas vezes um PCR positivo e cultura negativa indica uma colonização sem necessidade de tratamento, dada a alta sensibilidade do PCR. Ele pode ser útil, no entanto, em situações de alta suspeição clínica e microscopia duvidosa, com cultura negativa. (DONDEERS, G. G. G.; BELLEN; MENDLING, 2010)

Os diagnósticos diferenciais da candidíase são reações alérgicas e de hipersensibilidade, dermatites de contato, prurido neuropático, dermatoses inflamatórias (como o líquen escleroatrófico vulvar), as infecções mistas e a vaginose citolítica (MATHESON; MAZZA, 2017). Com uma vasta gama de diagnósticos diferenciais, o autodiagnóstico é pouco confiável e deve ser desencorajado, assim como o diagnóstico exclusivamente por ectoscopia (LEDGER; MONIF, 2004; SURESH et al., 2009). Um estudo com 210 pacientes com queixas sugestivas de candidíase vulvovaginal observou que 7,1% foram diagnosticadas com vaginose citolítica após propedêutica adequada (CERIKCIOGLU; SINAN BEKSAC, 2004).

2.6 CLASSIFICAÇÃO E TRATAMENTO

A candidíase pode ser dividida em não complicada e complicada. O tratamento em sua dosagem, posologia e duração irá depender da classificação e especificidades do quadro. (DALBY; STONER, 2022)

Os critérios para infecção Não Complicada são (DALBY; STONER, 2022):

- Episódios esporádicos,
- Sintomas leves a moderados,
- Infecção presumida ou confirmada por *Candida albicans*,
- Paciente imunocompetente e não gestante.

A Candidíase Complicada é aquela recorrente, severa, não *albicans* ou em paciente portadora de diabetes, doença imunocomprometedora (como HIV), imunodeficiência ou terapia imunossupressora (DALBY; STONER, 2022)

2.7 CANDIDÍASE VULVOVAGINAL NÃO COMPLICADA

De modo geral, pacientes com casos não complicados respondem a qualquer das opções de tratamento (**Tabela 1**) (VIEIRA-BAPTISTA; STOCKDALE; SOBEL, 2023). Tratamentos com azóis resultam em alívio dos sintomas e cultura negativa em 80-90% das pacientes que completam o esquema terapêutico (DALBY; STONER, 2022). O Fluconazol em dose única oferece uma facilidade posológica, além da eficácia.

A paciente deve ser orientada que os cremes tem base oleosa que pode enfraquecer o látex de camisinhas e diafragmas (DALBY; STONER, 2022).

A nova droga Ibrexafungerp, um anti fúngico triterpenoide que inibe a formação da parede celular do fungo, surgiu em 2022 como nova alternativa de tratamento na dose 150 mg em dose única. As pacientes com alergia aos azóis ou intolerância ao fluconazol podem beneficiar-se dessa droga. Até o momento, não está disponível no Brasil. (SCHWEBKE et al., 2022)

Não há indicação de tratamento da parceria, uma vez que não é uma doença de transmissão sexual. Uma minoria de parceiros homens desenvolvem balanite. Nesse caso, está indicado o uso de antifúngicos tópicos para alívio dos sintomas. (DALBY; STONER, 2022)

A alergia ao fluconazol é rara, mas caso ocorra, evita-se o uso de outros azóis orais, orienta-se o uso de tratamento tópico (DALBY; STONER, 2022).

TABELA 1 - TRATAMENTO PARA CVV NÃO COMPLICADA

Droga	Dosagem	Posologia
Fluconazol	150mg	Via oral, dose única
Itraconazol	100mg	Via oral, 12/12 horas, 1 dia
Miconazol	2%	Via vaginal, 1 aplicador cheio à noite por 7 dias
Clotrimazol	1%	Via vaginal, 1 aplicador cheio à noite por 7 dias

Clotrimazol	2%	Via vaginal, 1 aplicador cheio à noite por 3 dias
Terconazol	0,8%	Via vaginal, 1 aplicador cheio à noite por 3 dias
Butoconazol	2%	Via vaginal, 1 aplicador à noite, dose única

FONTE: (DALBY; STONER, 2022; DONDERS, G. G. G.; BELLEN; MENDLING, 2010)

2.8 CANDIDÍASE VULVOVAGINAL COMPLICADA

2.8.1 SINTOMAS SEVEROS E IMUNOSSUPRESSÃO

Em pacientes com CVV episódica, com sintomas severos ou imunocomprometidas, é recomendado o Fluconazol em 2 a 3 doses a cada 72 horas. Caso a paciente prefira a via vaginal, o tratamento de casos severos requer de 7 a 14 dias como azóis tópicos para resolução dos sintomas. (VIEIRA-BAPTISTA; STOCKDALE; SOBEL, 2023b)

Para vulvite severa, além do tratamento antifúngico, corticóides tópicos podem ser utilizados para alívio sintomático por 48 horas. Sugere-se betametasona ou triancinolona, uma camada fina ao dia.

2.8.2 CANDIDÍASE VULVOVAGINAL RECORRENTE

A Candidíase Vulvovaginal Recorrente (CVVR) é definida como 3 ou mais episódios de CVV sintomáticas e clinicamente confirmadas no período de 1 ano (MATHESON; MAZZA, 2017; SOBEL, 2016). Além da propeidética completa realizada para os episódios de CVV, em casos de recorrência a cultura para fungos é imprescindível (MATHESON; MAZZA, 2017). É importante constar o teste de sensibilidade na cultura, o antifungigrama (DONDERS, G. G. G.; BELLEN; MENDLING, 2010). Rotineiramente, é testada a sensibilidade ao fluconazol, miconazol, itraconazol, anfotericina B e caspofungina (DONDERS, G. G. G.; BELLEN; MENDLING, 2010).

Em casos recorrentes, muitas vezes a paciente tem cultura negativa no momento da consulta. Nesses casos, é possível fornecer um kit de swab (nos locais em que são disponíveis ao consultório médico) ou, na nossa realidade, uma guia de pedido de cultura e orientar que ela colete no período sintomático. (DONDEERS, G. G. G.; BELLEN; MENDLING, 2010)

O tratamento da recorrência é mais longo e complexo, envolve a terapia de indução com antifúngicos, seguida de terapia de manutenção estendida. Existem diversas opções de agentes terapêuticos e durações de tratamento, nenhuma sendo particularmente eficaz em relação às demais. (MATHESON; MAZZA, 2017)

É recomendado também a pesquisa de fatores de imunossupressão como HIV e Diabetes Mellitus, além de investigar fatores de risco como uso recente de antibióticos (MATHESON; MAZZA, 2017). A sociedade Mycoses recomenda a remoção do dispositivo intrauterino hormonal (DIU-LNG), o que não é confirmado pelas demais sociedades de experts (MATHESON; MAZZA, 2017). São válidas tentativas de redução da ingesta de açúcar ou descontinuação do uso de anticoncepcionais oral, apesar da falta de evidências robustas (SOBEL, 2016). Caso seja identificado o uso de antibióticos em regime estendido, sugere-se uso de fluconazol no início da antibioticoterapia, seguido por 1 comprimido a cada 3-4 dias de uso de antibiótico (SOBEL, 2016).

A paciente com CVVR deve ser orientada que sofre de uma doença crônica que requer tratamento de longo prazo e tratamento profilático, e não de novas drogas que prometem cura em aplicação única. (DONDEERS, G. G. G.; BELLEN; MENDLING, 2010)

Os dois regimes de tratamento antifúngico mais reconhecidos são os regimes de Sobel (**Tabela 2**) e de Donders (**Tabela 3**).

TABELA 2 - REGIMES DE TRATAMENTO SOBEL PARA CANDIDÍASE VULVOVAGINAL RECORRENTE

Regimes de tratamento			Droga	Posologia
Orais	Primeira linha	Supressão	Fluconazol 150mg	1 comprimido a cada 72 horas - 3 doses

		Manutenção		1 comprimido por semana por 6 meses
	Segunda linha	Supressão	Itraconazol 200mg	1 comprimido de 12/12 horas por 3 dias
		Manutenção	Itraconazol 100-200mg	1 comprimido ao dia por 6 meses
Tópicos	Alternativos	Supressão	Clotrimazol 1%	1 aplicador à noite por 7 noites
		Supressão	Clotrimazol 2%	1 aplicador à noite por 3 noites
		Supressão	Miconazol 2% 7 noites	1 aplicador à noite por 7 noites
		Supressão	Terconazol 0,8%	1 aplicador à noite por 3 noites
		Supressão	Butoconazol 2%	1 aplicador à noite, dose única
		Manutenção	Clotrimazol 2%	1 aplicador à noite, 2 vezes por semana, por 6 meses

FONTE: Sobel (2016)

NOTA: Adaptado aos medicamentos disponíveis no Brasil.

No caso de recorrência durante terapia de manutenção, reiniciar supressão e manter a manutenção por mais 6-12 meses. Essa terapia apresenta uma eficácia de 42,9% em 12 meses e a recorrência durante o tratamento é de aproximadamente 5%. Em 6 meses de tratamento, 91% das pacientes estavam sem recorrência em 6 meses. Após cessar o uso, metade delas teve recorrência - menos do que o grupo placebo. (SOBEL, 2016)

TABELA 3 - REGIME DE TRATAMENTO DONDERS PARA CANDIDÍASE VULVOVAGINAL RECORRENTE

Regimes de Tratamento Donders	Droga	Posologia
Supressão	Fluconazol 200mg	1 comprimido a cada 72 horas - 3 doses
Manutenção	Fluconazol 200mg	1 comprimido por semana - 6 semanas (semanas 2 a 8)
		1 comprimido a cada 2 semanas - 3 meses (meses 3 a 6)
		1 comprimido por mês por 6 meses (meses 7 a 12)

FONTE: Donders (2010)

Essa terapia apresenta uma eficácia de 77% em 12 meses. (DONDERS, G. et al., 2008)

Donders dividiu as respostas das pacientes ao seu tratamento da seguinte forma (DONDERS, G. G. G.; BELLEN; MENDLING, 2010):

- **Respondedoras ótimas:** um terço das pacientes seguem o regime de tratamento e permanecem assintomáticas por 1 ano.
- **Respondedoras subótimas:** um terço das pacientes continuam o regime de tratamento, mas precisam de mais medicação por recorrência (reiniciam tratamento de supressão) ou por persistência de infecção subclínica (mantém a dose de manutenção por mais tempo). Essas pacientes persistem confortáveis e sem sintomas.
- **Respondedoras ruins:** o terço final das pacientes apresentam duas recorrências clínicas durante o tratamento de supressão ou mantém microscopia ou cultura permanentemente positivas. Nesses casos, sugere-se a avaliação e manejo dos fatores de risco, seguido por tentativa de tratamento com outras drogas (ácido bórico,

anfotericina B local, Flucitocina, Violeta de Genciana, Caspofungina ou terapias combinadas de azóis e não azóis).

Diferentes respostas ao tratamento são devidas a diversos fatores: severidade e duração da doença, especificidade do paciente (predisposição própria à doença, possivelmente genética), fatores do estilo de vida (dieta, higiene, roupas, uso de hormônios, etc), e a própria virulência da *Candida spp*. Pacientes que iniciam o tratamento estendido após um quadro longo de CVVR, com muitos tratamentos prévios e recorrências que às vezes chegam a 8 vezes em 1 ano, parecem ter maior frequência de falha de tratamento e tendem a ser respondedoras ruins. É importante que a paciente seja informada desta possibilidade ao início do tratamento. (DONDEERS, G. G. G.; BELLEN; MENDLING, 2010)

Devido a segurança do fluconazol, o monitoramento de função hepática não é necessário. No entanto, deve ser realizado no caso de uso de outros azóis orais, como itraconazol e cetoconazol. (SOBEL, 2016)

Não há evidência de que as pacientes com CVVR tenham deficiência de lactobacilos, portanto o uso de probióticos com lactobacilos não possuem papel no tratamento ou prevenção, além de não apresentarem evidências científicas de benefícios (SOBEL, 2016).

Não há evidência de uso de imunoterapias ou vacinas com fungos atenuados. Algumas vacinas foram propostas para candidemia em imunossuprimidos, mas ainda sem estudos fase 3 ou liberação pelos órgãos controladores (TSO; REALES-CALDERON; PAVELKA, 2018).

Pacientes com conhecida CVVR, quando expostas a certos fatores de risco são elegíveis à profilaxia com fluconazol, com duração e dose que podem variar de acordo com o gatilho. A profilaxia pode ser ofertada a pacientes que utilizarão antibióticos caso tenha sido estabelecido que este era um fator gatilho para a paciente. O regime recomendado é de uma dose de fluconazol ao início de um curso de 7 dias de antibiótico e outro ao fim do tratamento, mas pode ser adaptado à duração específica da antibioticoterapia. Nenhum antibiótico está livre da complicação de desencadear a CVV. (STORY; SOBEL, 2020)

2.8.3 *CANDIDA* NÃO *ALBICANS*

As opções de tratamento recomendados para a CVV causada por *Candida glabrata* são o ácido bórico e a nistatina (**Tabela 4**) (SOBEL, 2016).

TABELA 4 - TRATAMENTO PARA *CANDIDA GLABRATA*

Droga	Aguda	Persistente ou Recorrente
Ácido Bórico 600mg óvulo vaginal	1 óvulo à noite por 14 noites	1 óvulo por semana por 6 meses
Nistatina 100.000 U creme vaginal	1 aplicador à noite por 14 noites	1 aplicador à noite - manter conforme necessário

FONTE: Sobel (2016)

Pacientes em uso de ácido bórico devem ser cuidadosamente orientadas quanto ao risco de óbito caso haja ingestão oral de ácido bórico. Ele deve ser mantido longe do alcance de crianças e animais.

Para *C. krusei*, qualquer dos regimes acima é válido, exceto fluconazol (MATHESON; MAZZA, 2017).

2.8.4 *CANDIDA ALBICANS* RESISTENTE A AZÓIS

A resistência ao fluconazol é analisada pelo antifungograma. Caso haja sensibilidade, pode ser utilizado o itraconazol ou cetoconazol. No entanto, essas drogas requerem vigilância de função renal. (SOBEL, 2016)

É possível ajustar a dose de Fluconazol baseado na concentração inibitória mínima (MIC) do antifungograma. Em casos de MIC entre 2 e 4 mcg/ml, é possível um tratamento de sucesso com fluconazol 200mg duas vezes na semana. (MARCHAIM et al., 2012)

Em casos de *Candida* resistente a azóis, pode ser utilizado o ácido bórico, nistatina, anfotericina B, flucitosina e violeta de genciana (**Tabela 5**) (MATHESON; MAZZA, 2017; SOBEL, 2016). A violeta de genciana pode ser usada, também, como antipruriginoso em casos agudos (SOBEL, 2016).

TABELA 5 - TRATAMENTO PARA *CANDIDA SPP.* RESISTENTES A AZÓIS

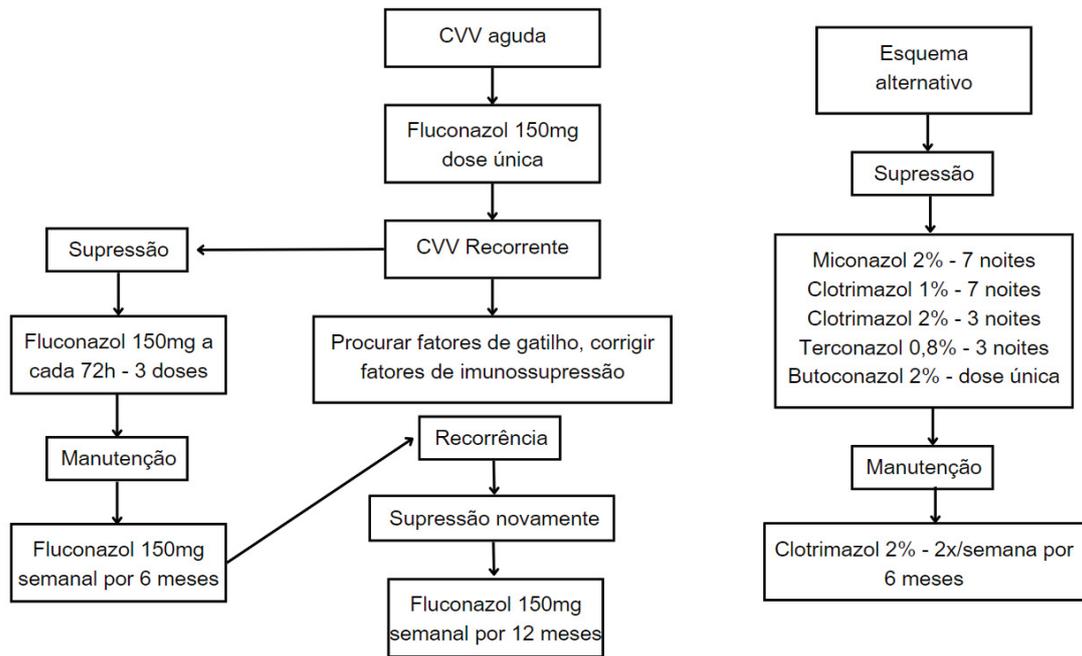
Droga	Posologia
Ácido Bórico 600mg óvulo vaginal	1 óvulo à noite por 14 noites
Nistatina 100.000 U creme vaginal	1 aplicador à noite por 14 noites
Anfotericina B creme vaginal 5-10%	1 aplicador à noite por 14 noites
Flucitosina 17% creme vaginal	1 aplicador à noite por 14 noites
Violeta de genciana	Embrocação em consultório por 10 a 14 dias
Combinação de Anfotericina B e Flucitosina	Doses acima

FONTE: Matheson (2016), Sobel (2016)

2.8.5 GESTANTES E LACTANTES

No caso de pacientes gestantes, todas as sociedades recomendam uso tópico, uma vez que o Fluconazol oral está associado à Tetralogia de Fallot (MATHESON; MAZZA, 2017). Podem ser utilizados os imidazólicos em creme ou a nistatina supositório (MATHESON; MAZZA, 2017). Não há contraindicação de uso em lactantes (VIEIRA-BAPTISTA; STOCKDALE; SOBEL, 2023).

FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO PROPOSTO PARA CANDIDÍASE VULVOVAGINAL RECORRENTE



3 VAGINOSE BACTERIANA

3.1 INTRODUÇÃO

A vaginose bacteriana (VB) é a causa mais comum de corrimento vaginal com odor fétido nas mulheres (BAGNALL; RIZZOLO, 2017). A prevalência varia de 20 a 60% e é muito diferente entre as diversas regiões do mundo (COUDRAY; MADHIVANAN, 2020).

A VB é uma síndrome clínica na qual o microbioma vaginal normal com predomínio de *Lactobacillus* é substituído por uma população microbiana mista – *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus spp* e bactérias anaeróbicas (SARAF et al., 2021; SPIEGELT, 1991).

A vaginose bacteriana pode predispor a infecções sexualmente transmissíveis como clamídia, gonococo, tricomonas, incluindo o HIV, a infecção pelo HPV e pelo herpes vírus tipo 2 (HSV-2) (BAGNALL; RIZZOLO, 2017; COUDRAY; MADHIVANAN, 2020). VB está associada a desfechos negativos como trabalho de parto prematuro e doença inflamatória pélvica (BAGNALL; RIZZOLO, 2017).

Os sintomas ocorrem em 50% das mulheres dentro de 12 meses (BAGNALL; RIZZOLO, 2017). Alguns estudos relatam 80% de recorrência em 3 meses após um tratamento efetivo (COUDRAY; MADHIVANAN, 2020).

Em alguns casos o tratamento é inefetivo e ocorre a persistência da vaginose bacteriana (COUDRAY; MADHIVANAN, 2020).

3.2 FISIOPATOLOGIA

A patogênese da vaginose bacteriana ainda não é bem estabelecida. Porém, sabe-se que há um desequilíbrio na microbiota vaginal, com decréscimo dos lactobacilos e supercrescimento de bactérias patogênicas, com predomínio de microorganismos anaeróbicos. Bactérias comuns incluem *Prevotella spp*, *Gardnerella vaginalis* e *Mobiluncus spp*. (COUDRAY; MADHIVANAN, 2020)

A substituição dos lactobacilos por outras bactérias modifica o pH vaginal. Contudo, o evento inicial que resulta nesta mudança adversa na microbiota vaginal permanece incerto e tem sido um impedimento significativo para a compreensão da patogênese desta condição e para otimizar o tratamento e abordagens de prevenção (BRADSHAW; SOBEL, 2016a).

Alguns autores acreditam na participação da transmissão sexual tanto na VB episódica, quanto na recorrente. A teoria da transmissão sexual é suportada pela identificação de *Gardenerella vaginalis* na uretra e na pele do pênis de homens cujas parceiras tinham vaginose bacteriana. Mulheres com vaginose bacteriana recorrente frequentemente têm o mesmo parceiro sexual antes e após o tratamento e a teoria da re-infecção crônica é suportada. A alta taxa de concordância entre mulheres que fazem sexo com mulheres também suporta a teoria de transmissão sexual. (BAGNALL; RIZZOLO, 2017)

3.3 FATORES DE RISCO:

Os fatores de risco incluem: mulheres negras ou hispânicas, uso de duchas vaginais, tabagismo, múltiplos parceiros sexuais, não uso de preservativos (condoms), mulheres que fazem sexo com mulheres (normalmente ambas são afetadas) uso de contraceptivos, uso de antibióticos e ciclo menstrual (BAGNALL; RIZZOLO, 2017; COUDRAY; MADHIVANAN, 2020). No entanto, faltam dados com relação aos fatores de risco de VB recorrente. (COUDRAY; MADHIVANAN, 2020).

Práticas Sexuais: A literatura atual sugere que a VB está relacionada à atividade sexual. Fatores como número de parceiros sexuais ao longo da vida, mulheres que fazem sexo com mulheres, uso de brinquedo sexual, coitarca precoce, frequência de relações sexuais vaginais, mudança recente de parceiro, sexo oral, sexo anal e história de ISTs bacterianas, têm demonstrado na literatura aumentar o risco de VB. Há poucos relatos de vaginose bacteriana em mulheres que nunca tiveram relação sexual (e a definição de relação sexual nestes estudos é penetração peniana), portanto, a vaginose bacteriana pode ser considerada uma afecção relacionada ou sexo e não uma infecção sexualmente transmissível. (BRADSHAW; SOBEL, 2016a; COUDRAY; MADHIVANAN, 2020)

Métodos Contraceptivos: Estudos demonstraram que contraceptivos orais combinados, contraceptivos somente de progestógeno e uso de preservativos são protetores contra VB (COUDRAY; MADHIVANAN, 2020). A relação entre VB e dispositivos intrauterinos (DIUs) não é clara. Alguns estudos determinaram que os DIUs aumentam o risco de VB, enquanto outros determinaram que há uma diminuição do risco. O sangramento nos primeiros 6 meses de uso pode estar relacionado a esse aumento (COUDRAY; MADHIVANAN, 2020). A relação do estrogênio tem sido relatada como um fator protetivo contra a vaginose bacteriana (BAGNALL; RIZZOLO, 2017).

A vaginose bacteriana é mais comum na primeira fase do ciclo menstrual (COUDRAY; MADHIVANAN, 2020).

O tipo de microbiota vaginal dominante está relacionado a VB. Uma microbiota dominada pelo *L. inners* está mais propensa a desenvolver VB (COUDRAY; MADHIVANAN, 2020).

3.4 QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico pode variar em um espectro, desde formas assintomáticas até formas bastante sintomáticas (SARAF et al., 2021; SPIEGELT, 1991). Os sinais e sintomas clássicos da vaginose bacteriana estão sintetizados na tabela abaixo (**Tabela 6**).

TABELA 6 - SINAIS E SINTOMAS RELACIONADOS À VB

Sintomas	Sinais
Corrimento Vaginal Odor Fétido	Exame Especular: corrimento vaginal bolhoso Odor de peixe

Sintomas irritativos (ardência ou prurido, às vezes)	Toque vaginal bimanual: normal
--	--------------------------------

FONTE: Bradshaw; Sobel (2016)

3.5 DIAGNÓSTICO

A presença de corrimento vaginal branco homogêneo, pH vaginal > 4,5, teste das aminas positivo e presença de *clue-cells* no exame a fresco da secreção vaginal constituem os critérios de Amsel (**Tabela 7**) - se 3 dos 4 critérios estiverem presentes, a paciente é diagnosticada com vaginose bacteriana (AMSEL et al., 1983) . O teste de Whiff ou teste das aminas consiste em um odor de peixe quando hidróxido de potássio a 10% é misturado com a secreção vaginal (AMSEL et al., 1983). *Clue-cells* são as células epiteliais cobertas com cocobacilos e a presença de clue-cells em pelo menos 20% das células epiteliais no exame a fresco é considerada positiva (AMSEL et al., 1983; BHAVANA et al., 2019; SHARAMI; AFRAKHTEH; SHAKIBA, 2007; SPIEGELT, 1991).

TABELA 7 - CRITÉRIOS DE AMSEL PARA O DIAGNÓSTICO DE VAGINOSE BACTERIANA.

CRITÉRIOS	DEFINIÇÃO DIAGNÓSTICA
<p>Corrimento vaginal fino e homogêneo</p> <p>pH da secreção vaginal > 4,5</p> <p>Odor de peixe podre após contato da secreção com hidróxido de potássio 10%</p>	<p>3 dos 4 critérios devem estar presentes para o diagnóstico de vaginose bacteriana.</p>

20% ou mais de <i>clue cells</i> no exame a fresco	
--	--

FONTE: Amsel (1983)

O Escore de Nugent (**Tabela 8**) – coloração Gram de secreção vaginal com quantificação da microbiota – possui alta sensibilidade e especificidade e é considerado o padrão ouro para diagnóstico de VB, porém necessita de um avaliador treinado e não é disponível em todos os serviços (BHAVANA et al., 2019; SANGKOMKAMHANG et al., 2015). O sistema de pontuação classifica a microbiota com base na quantificação dos diferentes morfotipos bacterianos: *Lactobacillus*, *Gardnerella e bacteroides* e pela presença de bacilos curvos gram variáveis, os *Mobiluncus*. A pontuação varia entre 0 e 10: pontuações de 0-3 indicam microbiota normal, pontuações de 4 a 6 indicam microbiota intermediária e pontuações de 7-10 indicam vaginose bacteriana (COUDRAY; MADHIVANAN, 2020; NUGENT; KROHN; HILLIER, 1991).

TABELA 8 - ESCORE DE NUGENT PARA O DIAGNÓSTICO DE VAGINOSE BACTERIANA

Score	Morfotipos de Lactobacilos	Morfotipos de Gardnerella e/ou bacteroides spp	Bastões curvos gram variáveis
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ ou 2+
2	2+	2+	3+ ou 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

FONTE: Nugent (1991)

Existem outros testes diagnósticos que identificam proteínas da *G. vaginalis* ou técnicas de DNA, porém, são caros e pouco disponíveis (COUDRAY; MADHIVANAN, 2020).

A identificação da flora vaginal compatível com vaginose bacteriana relatada em um resultado de citologia de Papanicolau não é considerada diagnóstica para vaginose bacteriana. O exame de Papanicolau tem baixa sensibilidade e especificidade como triagem para vaginose bacteriana e não deve ser usado para iniciar o tratamento. (BAGNALL; RIZZOLO, 2017)

3.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial inclui corrimento vaginal fisiológico, candidíase vulvovaginal, tricomoníase, vaginite descamativa e outras afecções que causem corrimento vaginal (BAGNALL; RIZZOLO, 2017).

O CDC recomenda testes para *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* e *Trichomonas vaginalis* e HIV em mulheres com vaginose bacteriana, pois a vaginose facilita as infecções sexualmente transmissíveis (DALBY; STONER, 2022).

3.7 RASTREAMENTO

Alguns especialistas sugerem o rastreio de mulheres assintomáticas para VB devido ao risco aumentado de ISTs mesmo em infecções assintomáticas (COUDRAY; MADHIVANAN, 2020). Contudo, Ravel et al demonstraram a existência de uma variedade na microbiota vaginal, mesmo em mulheres saudáveis, o que transforma o método de rastreamento por avaliação microbiológica desaconselhável (RAVEL et al., 2011).

O rastreamento universal para VB na gestação não demonstra ser benéfico na prevenção de consequências adversas, como parto prematuro. Em mulheres de baixo risco para trabalho de parto prematuro, os estudos demonstram não haver benefício no rastreio e tratamento de assintomáticas. Já em mulheres com alto risco de parto prematuro, ou com

história de vaginose bacteriana de repetição, as evidências são insuficientes, mas há uma tendência a recomendar o rastreio e tratamento antes de 22 semanas de idade gestacional. (BAGNALL; RIZZOLO, 2017; DALBY; STONER, 2022)

3.8 TRATAMENTO

De forma geral, o tratamento para VB é recomendado apenas para casos sintomáticos da doença, contudo, alguns estudos sugerem que o tratamento da VB assintomática pode reduzir o risco de aquisição de infecções sexualmente transmissíveis, como a infecção por *Chlamydia trachomatis* (CT) e pelo HIV (ATASHILI et al., 2008; COHEN et al., 2012; COUDRAY; MADHIVANAN, 2020). Pacientes assintomáticas que irão se submeter à cirurgia ginecológica devem ser tratadas, pois há redução das taxas de infecção pós operatória (SOPER, 2020).

Metronidazol e Clindamicina seguem sendo o padrão-ouro para o tratamento de vaginose bacteriana e tanto os tratamentos orais quanto tópicos têm a mesma eficácia (**Tabela 9**) (COUDRAY; MADHIVANAN, 2020; DONDERS, G. G.; ZODZIKA; REZEBERGA, 2014).

O tratamento para VB é efetivo. Estudos demonstram taxas de cura de 80 a 90% no primeiro mês. Contudo, há altas taxas de recorrência. (COUDRAY; MADHIVANAN, 2020)

TABELA 9 - ESQUEMAS DE TRATAMENTO PARA VAGINOSE BACTERIANA

Regime de tratamento	DROGA	DOSAGEM	POSOLOGIA
Primeira linha	Metronidazol via oral	250mg	2 comprimidos de 12 em 12 horas por 7 dias*

	Metronidazol gel via vaginal	0,75%	1 aplicador (5g) intravaginal à noite por 5 noites (manipulado)
	Clindamicina creme vaginal	2%	1 aplicador intravaginal (5g) à noite por 7 dias (manipulado)
Alternativos	Tinidazol via oral	2g	1 comprimido 1 vez/ dia por 2 dias
	Tinidazol via oral	1g	1 comprimido via oral por 5 dias
	Clindamicina via oral	300mg	1 comprimido de 12 em 12 horas por 7 dias
	Clindamicina via vaginal	100mg	1 óvulo intravaginal a noite por 3 noites

FONTE: Donders (2014), Coudray (2020)

NOTA: *O tratamento com metronidazol 2g via oral dose única é menos efetivo e não está recomendado para o tratamento de vaginose bacteriana (SWEDBERG et al., 1985)

3.8.1 TRATAMENTO NA GESTAÇÃO:

Gestantes e não gestantes são tratadas da mesma forma; metronidazol parece ser seguro na gestação, inclusive no primeiro trimestre, e em lactantes (VIEIRA-BAPTISTA; STOCKDALE; SOBEL, 2023b). Tinidazol não apresenta estudos em gestantes e lactantes e deve ser evitado nesta população (BAGNALL; RIZZOLO, 2017). A clindamicina parece ser superior no tratamento das gestantes (DONDEERS, G. G.; ZODZIKA; REZEBERGA, 2014). O tratamento de gestantes com vaginose bacteriana assintomática é controverso (BAGNALL; RIZZOLO, 2017).

3.8.2 TRATAMENTO NA IMUNOSSUPRESSÃO

Pacientes HIV positivas e imunossuprimidas são tratadas da mesma forma (VIEIRA-BAPTISTA; STOCKDALE; SOBEL, 2023b).

3.8.3 TRATAMENTO DAS PARCERIAS SEXUAIS

O tratamento dos parceiros sexuais homens não é indicado, pois os estudos são inconclusivos e não demonstram que tratar o parceiro sexual diminui a taxa de recorrência (BAGNALL; RIZZOLO, 2017; BRADSHAW; SOBEL, 2016a). Já o tratamento das parceiras sexuais mulheres necessita de mais estudos, porém, devido à alta taxa de concordância de diagnóstico, é indicado o tratamento simultâneo (BAGNALL; RIZZOLO, 2017).

3.8.4 ORIENTAÇÕES ÀS PACIENTES

Evitar o álcool enquanto estiver tomando metronidazol e tomar junto com alimentos devido aos efeitos colaterais gastrointestinais. O metronidazol interage com a varfarina e certos anticonvulsivantes, bem como com o lítio. (BAGNALL; RIZZOLO, 2017)

Creme vaginal de clindamicina pode enfraquecer preservativos e diafragmas de látex; aconselhar os pacientes a usar outro método contraceptivo durante e até 5 dias após o tratamento (BAGNALL; RIZZOLO, 2017). (Bagnall)

Orientar pacientes a evitar relações sexuais durante o tratamento ou utilizar preservativos (BAGNALL; RIZZOLO, 2017).

3.9 VAGINOSE BACTERIANA RECORRENTE E PERSISTENTE

As definições de recorrência e persistência não estão bem definidas na literatura. Porém, sabe-se que 50% das mulheres com o diagnóstico de vaginose bacteriana vão ter um novo episódio dentro de 12 meses (BRADSHAW; SOBEL, 2016a).

A definição de vaginose bacteriana recorrente é controversa, porém diversos estudos consideram 3 ou mais episódios no último ano (COUDRAY; MADHIVANAN, 2020).

A taxa baixa de cura sustentada destaca a compreensão limitada da patogênese da recorrência de BV, que tem sido atribuída a possível persistência e ressurgimento de bactérias associadas à BV, ou a um biofilme associado à BV após antimicrobianos e/ou reinfecção ocorrendo de parceiros sexuais. (VODSTRCIL et al., 2021)

O biofilme pode servir para reduzir a penetração dos antimicrobianos, permitindo que microrganismos sensíveis a antibióticos persistam no hospedeiro gerando a falha de uma terapia sabidamente efetiva (BRADSHAW; SOBEL, 2016).

Estudos recentes identificaram um biofilme polimicrobiano dominado por *G. vaginalis* e *Atopobium vaginae* que é aderente às células epiteliais vaginais em mulheres com VB e parece estar ausente em controles saudáveis (BRADSHAW; SOBEL, 2016a).

G. vaginalis produz um biofilme que facilita a fixação de outras bactérias patogênicas e dificulta a penetração da antibioticoterapia (BAGNALL; RIZZOLO, 2017).

A reinfecção por VB pode ocorrer por dois mecanismos, seja de forma endógena ou via infecção por um parceiro colonizado por microrganismos associados à VB. Estudos indicam que as taxas de recorrência são menores entre as mulheres que abstém-se de sexo ou usam preservativos em comparação com mulheres que fazem sexo desprotegido. Contudo, os estudos não demonstram benefício no tratamento dos parceiros, portanto, essa teoria de reinfecção é questionada. (COUDRAY; MADHIVANAN, 2020)

A teoria da recaída explica os novos episódios devido a inabilidade do restabelecimento da microbiota vaginal normal após um episódio de vaginose bacteriana. Pode haver uma persistência da disbiose, mesmo após o tratamento. (COUDRAY; MADHIVANAN, 2020)

Não há testes diagnósticos que predizem as chances de recorrência. Sobel et al apresentam novas descobertas onde ilustram o uso de um teste baseado em PCR quantitativo

em combinação com a composição relativa de *Lactobacillus* e pontuações de Nugent para prever a probabilidade de recorrência de BV. (BRADSHAW; SOBEL, 2016b; COUDRAY; MADHIVANAN, 2020)

Sobel e colaboradores relataram recorrência reduzida usando terapia supressiva com gel de metronidazol a 0,75% aplicado por via intravaginal duas vezes por semana durante 4 a 6 meses. Contudo, metade das mulheres experimentou uma recaída após a cessação da terapia. (BRADSHAW; SOBEL, 2016a)

3.9.1 TRATAMENTO DA RECORRÊNCIA

Recorrências infrequentes devem ser tratadas como episódios isolados (DALBY; STONER, 2022).

Quando houver mais de 3 episódios no período de 1 ano, avaliar terapia de manutenção.

Os esquemas propostos estão listados na **Tabela 10**.

Realizar tratamento supressivo inicialmente, seguido do tratamento de manutenção.

- Tratamento supressivo com Metronidazol ou Tinidazol via oral por 7 dias seguidos de **21 dias de ácido bórico intravaginal e terapia de manutenção com metronidazol 0,75% gel intravaginal 2x/semana por 6 meses**. 85% de cura em 28 semanas e 50% de recorrência em 36 semanas. (BAGNALL; RIZZOLO, 2017)

Avaliar tratar parcerias sexuais nas VB recorrentes. Mulheres tratadas expostas a parceiros sexuais homens não tratados tem 2x mais chances de recorrência. (BRADSHAW; SOBEL, 2016b)

O tratamento da vaginose bacteriana recorrente é difícil e requer longos ciclos de antibiótico. A opção de tratamento deve ser oferecida para a paciente baseando-se na frequência de episódios de recorrência. (BRADSHAW; SOBEL, 2016a)

Infecções fúngicas são frequentes durante o tratamento longo com antibióticos.(BRADSHAW; SOBEL, 2016a)

3.9.2 TERAPIAS ADJUVANTES E PROMISSORAS

3.9.2.1 PROBIÓTICOS

Há alguns estudos demonstrando benefício, porém a composição de lactobacilos nas apresentações e a via de uso (oral ou vaginal) ainda não estão bem estabelecidos, portanto, mais estudos são necessários para que se indique o uso. (DONDEERS, G. G.; ZODZIKA; REZEBERGA, 2014; SENOK et al., 2009)

3.9.2.2 ANTISSÉPTICOS LOCAIS

O uso de Dequalinium Chloride vaginal 1 vez por dia por 10 dias parece ter benefício. Alguns estudos também demonstram uma ação da Benzidamina local na melhora dos sintomas, mas devem ser realizados associados ao tratamento padrão e não isoladamente. (DONDEERS, G. G.; ZODZIKA; REZEBERGA, 2014)

3.9.2.3 VITAMINA C E RIFAMIXINA

Alguns estudos citam o uso dessas drogas na adjuvância do tratamento de VB, porém, não há evidência científica e não é aconselhado o uso.(DONDEERS, G. G.; ZODZIKA; REZEBERGA, 2014)

3.9.2.4 MUDANÇAS COMPORTAMENTAIS

- Evitar duchas vaginais

- Evitar múltiplas parcerias sexuais, utilizar preservativos.
- Cessar tabagismo.
- Usuárias de DIU devem ser aconselhadas a encontrar um método contraceptivo alternativo.
- Contraceptivos hormonais orais combinados podem ajudar a diminuir as recorrências.
- O uso de banheiras, calcinhas de algodão e absorventes internos não parece ter relação com as recorrências.

(DONDEERS, G. G.; ZODZIKA; REZEBERGA, 2014)

4 TRICOMONÍASE

4.1 INTRODUÇÃO

A tricomoníase é a infecção sexualmente transmissível não viral mais comum globalmente, com uma incidência de 156 milhões de casos novos ao ano (KISSINGER et al., 2022; VIEIRA-BAPTISTA; STOCKDALE; SOBEL, 2023). Estima-se que a sua prevalência global é maior que a *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* e sífilis combinadas (KISSINGER et al., 2022). Está relacionada com múltiplos desfechos adversos como prematuridade, rotura prematura de membranas ovulares, aumento de risco de transmissão de outras infecções sexualmente transmissíveis como HIV, doença inflamatória pélvica (DIP), infertilidade e neoplasia cervical (VIEIRA-BAPTISTA; STOCKDALE; SOBEL, 2023b).

4.2 FISIOPATOLOGIA

A doença é causada pelo *Trichomonas vaginalis*, um protozoário flagelado, anaeróbico e extracelular, que está presente geralmente em forma trofozoíta e esporadicamente amebóide (KALIA; SINGH; KAUR, 2020).

O *Trichomonas vaginalis* (TV) infecta o trato genital inferior de homens (uretra e próstata) e mulheres (vagina, uretra e endocérvice), primariamente por via sexual (VIEIRA-BAPTISTA; STOCKDALE; SOBEL, 2023b). O humano é o único hospedeiro relatado (KALIA; SINGH; KAUR, 2020). Ele pode sobreviver por até 3 horas fora do hospedeiro em ambiente úmido e quente, tornando a transmissão por fômites rara, mas possível (KISSINGER et al., 2022).

O parasita é capaz de aderir-se ao epitélio vaginal, alongar-se em formato amebóide, e invadir a barreira epitelial. A adesão do TV é aumentada pela presença de ácido láctico, ou seja, não é impedida pela presença de uma comunidade vaginal estável. Após a colonização, o TV fagocita lactobacilos e eleva o pH vaginal acima de 4.5. (KALIA; SINGH; KAUR, 2020)

Uma vez que é capaz de gerar disbiose, a tricomoníase tem associação com vaginoses mistas, principalmente acompanhada de vaginose bacteriana - 40-60% das pacientes com TV também apresentam vaginose bacteriana (KALIA; SINGH; KAUR, 2020; KISSINGER et al., 2022). Existe, também, uma associação entre a tricomoníase e outras ISTs; pessoas com TV apresentam aumento de 1.5 no risco de contrair HIV e pode haver uma maior transmissibilidade do vírus, mas as evidências ainda não são conclusivas (KISSINGER et al., 2022). Existe uma associação entre TV e o vírus herpes simplex tipo 2 (HSV-2), a *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* e o papilomavírus humano (HPV) (KISSINGER et al., 2022). A associação com o vírus do HPV, em especial o aumento de 6.5 vezes de risco de contrair HPV de alto risco, explica o achado epidemiológico de aumento de risco de 1.9 vezes de adquirir neoplasia cervical em pacientes com TV (KISSINGER et al., 2022).

O TV possui sua microbiota própria, hospedando duas espécies de *Mycoplasma* e pelo menos quatro sorotipos de *T. vaginalis* vírus (TVV). O papel dos TVV na patogênese da TV não é bem esclarecido, possivelmente o TVV1 e TVV2 podem estar associados à severidade dos sintomas e o TVV2 e TVV3 associados a citotoxicidade, citoaderência e evasão da imunidade do hospedeiro. (VIEIRA-BAPTISTA; STOCKDALE; SOBEL, 2023b)

O protozoário pode persistir por meses a anos em mulheres, possivelmente relacionado à maior disponibilidade de ferro, elemento essencial para o parasita. Em homens, além da infecção ser menos comum, ela é mais comumente resolvida espontaneamente e raramente persiste por longo período de tempo. (VIEIRA-BAPTISTA; STOCKDALE; SOBEL, 2023b)

4.3 FATORES DE RISCO

Os fatores de risco para a tricomoníase são o sexo feminino, idade maior que 24 anos, 2 ou mais parceiros no último ano, baixa escolaridade (menor que ensino médio completo), viver abaixo da linha da pobreza, história de encarceramento e afrodescendência. Afro Americanas têm risco aumentado em 4 vezes de contrair a tricomoníase em relação a outros grupos étnicos. (KISSINGER et al., 2022)

4.4 QUADRO CLÍNICO

O quadro é assintomático na maioria dos casos (85% das mulheres e 77% dos homens), tornando-se sintomático em 6 meses em 50% das assintomáticas (KISSINGER et al., 2022). Em homens, pode causar uretrite, epididimite e prostatite (TUDDENHAM; HAMILL; GHANEM, 2022). Em mulheres, pode infectar vagina, uretra, endocérvice, glândulas de Bartholin e Skene (TUDDENHAM; HAMILL; GHANEM, 2022).

Quando sintomáticas, as pacientes costumam apresentar eritema vaginal, dispareunia, disúria, prurido e secreção vaginal, com ou sem irritação vulvar (DALBY; STONER, 2022; KISSINGER et al., 2022). A secreção vaginal geralmente é fétida, amarela, verde ou acinzentada, com pH acima de 5.0 (KISSINGER et al., 2022; NEAL et al., 2020). Pode haver o achado clássico de cervicite em framboesa, que ocorre em 5% das pacientes ao exame especular e 50% das pacientes à colposcopia (KISSINGER et al., 2022).

4.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é baseado nos achados clínicos, associados a pH acima de 5.0 e testes complementares (KISSINGER et al., 2022). O exame a fresco é o método mais difundido para diagnóstico de tricomoniase, apesar de sua baixa sensibilidade (44% a 68%, dependendo da experiência do examinador) (KISSINGER et al., 2022). A leitura da lâmina deve ser feita em até 10 minutos, com uma redução rápida da sensibilidade com o passar do tempo. A microscopia deve apresentar muitos polimorfonucleares e tricomonas móveis (NEAL et al., 2020). Os testes de PCR são padrão ouro; apresentam custo e complexidade mais elevados, mas sensibilidade e especificidade que variam de 98% a 100%, dependendo do teste disponível (KISSINGER et al., 2022).

O rastreio é indicado apenas em situações específicas, em pacientes com alto risco de ISTs (histórico de encarceramento e múltiplos parceiros, por exemplo) e outras ISTs, especialmente HIV. (KISSINGER et al., 2022)

4.6 TRATAMENTO

Os nitroimidazóis são a única classe de medicamentos com eficácia comprovada para a tricomoníase. O tratamento com metronidazol multidose mostrou redução de recorrência em mulheres com e sem HIV em relação ao metronidazol 2g dose única, tornando-se o regime padrão de tratamento. O tinidazol tem uma meia vida mais longa (12-13 horas) que o metronidazol (7-8 horas) e alcança nível mais alto no soro e no trato genitourinário, portanto é uma alternativa de tratamento. O metronidazol gel não alcança nível terapêutico em uretra e glândulas de Bartholin e Skene, portanto não é recomendado. (DALBY; STONER, 2022)

Estudos recentes demonstraram que o uso do secnidazol, um 5-nitroimidazol com meia vida mais longa, foi eficaz para tratamento da TV em 92,2% dos casos. Desde então, foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento de TV em adolescentes e adultos, homens e mulheres, acima de 12 anos de idade. (VIEIRA-BAPTISTA; STOCKDALE; SOBEL, 2023b)

A parceria deve necessariamente ser tratada. Comumente, a paciente é orientada a contar ao parceiro do diagnóstico e orientá-lo a procurar auxílio médico buscando testagem e tratamento. Recomenda-se, no entanto, realizar o tratamento presumido da parceria no mesmo momento do tratamento da paciente. O rápido tratamento da parceria pode ter um papel importante no manejo da paciente. (VIEIRA-BAPTISTA; STOCKDALE; SOBEL, 2023b)

O casal deve ser orientado a evitar relação sexual até que estejam completos ambos os tratamentos e que todos os sintomas tenham sido resolvidos. Ambos devem ser testados para outras ISTs. (DALBY; STONER, 2022)

TABELA 10 - TRATAMENTO PARA TRICOMONÍASE

Esquema de tratamento		Droga	Posologia
Primeira linha	Mulheres	Metronidazol 500mg	Via oral, 12/12 horas por 7 dias

	Homens	Metronidazol 2g	Via oral, dose única
Alternativos	Ambos	Tinidazol 2g	Via oral, dose única
	Ambos	Secnidazol 2g	

FONTE: CDC (2021)

O controle de cura é recomendado a todas as pacientes tratadas após um período de 3 meses, devido à alta taxa de reinfecção (17%) (NEAL et al., 2020). Caso haja disponibilidade de PCR, ele pode ser utilizado para controle de cura entre 3 semanas e 3 meses do tratamento (KISSINGER et al., 2022).

O exame físico não é um método eficaz de controle de cura, uma vez que a colpíte por TV pode permanecer como achado após o tratamento adequado.

4.6.1 TRICOMONÍASE RECORRENTE

Uma infecção recorrente pode resultar de falha de tratamento (resistência antimicrobiana ou problemas relacionados ao hospedeiro), falta de aderência ao tratamento prescrito ou reinfecção (parceiro não tratado ou parceria nova). (DALBY; STONER, 2022)

A resistência ao metronidazol ocorre em 4 a 10% dos casos de TV. A resistência ao tinidazol é menos estudada, mas parece ocorrer em 1% dos casos em um estudo. Caso não seja identificada reexposição, existe a suspeita de resistência e a dose pode ser aumentada (2g ao dia por 7 dias. Se não houver melhora, duas opções adicionais de tratamento são propostas (**Tabela 11**). (DALBY; STONER, 2022)

Caso uma paciente seja reinfecada após tratamento adequado com metronidazol 7 dias, ela deve utilizar novamente a droga na mesma posologia. Se o parceiro homem apresenta TV persistente após tratamento com metronidazol 2g dose única, ele deve receber metronidazol 500mg 2 vezes ao dia por 7 dias. (DALBY; STONER, 2022)

TABELA 11 - ESQUEMAS ALTERNATIVOS DE TRATAMENTO PARA TRICOMONÍASE EM CASO DE RECORRÊNCIA SEM REEXPOSIÇÃO

Esquema de tratamento	Droga	Posologia
Tratamento inicial	Metronidazol	Via oral, 2g/dia por 7 dias
	Tinidazol	Via oral, 2g/dia por 7 dias
Alternativos (caso de falha)	Tinidazol	Via oral, 2g/dia + Via vaginal 500mg 2 vezes ao dia por 14 dias
	Tinidazol + Paromomicina	Via oral, 2g/dia + Via vaginal, 4g de 6,25% à noite por 14 dias

FONTE: CDC (2021)

4.6.2 ALERGIA AOS 5-NITROIMIDAZÓIS

Considerando que ambos os tratamentos propostos são da mesma classe, caso a paciente apresente reação de hipersensibilidade a um, o outro deve ser evitado. Nesse caso, deve ser realizada a dessensibilização com auxílio de especialista em alergologia. (DALBY; STONER, 2022)

Alguns estudos relatam uso de ácido bórico e paromomicina para pacientes que não são dessensibilizadas com sucesso. (DALBY; STONER, 2022)

4.6.3 GESTANTES E LACTANTES

Devido ao alto risco de desfechos negativos na gestação, o tratamento do TV em gestantes é primordial. Não há evidência de teratogenicidade do metronidazol, que pode ser utilizado em gestantes. O tinidazol deve ser evitado, uma vez que não há estudos em humanos e os estudos em animais apresentam risco moderado. (DALBY; STONER, 2022)

O metronidazol é secretado no leite em pequena quantidade, abaixo das doses utilizadas para tratamento de infecções em crianças. Estudos de relato de caso demonstram segurança do uso. (DALBY; STONER, 2022)

REFERÊNCIAS

- AMSEL, R. et al. **Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations.** *The American Journal of Medicine*, v. 74, n° 1, p. 14–22, 1983. DOI: 10.1016/0002-9343(83)91112-9.
- ANDERSON, M. R. **Evaluation of Vaginal Complaints.** *JAMA*, v. 291, n° 11, p. 1368, 2004. ISSN: 0098-7484, DOI: 10.1001/jama.291.11.1368.
- ATASHILI, J. et al. **Bacterial vaginosis and HIV acquisition: A meta-analysis of published studies.** *AIDS*, v. 22, n° 12, p. 1493–1501, 2008. ISSN: 02699370, DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283021a37.
- BAGNALL, P.; RIZZOLO, D. **Bacterial vaginosis: A practical review.** *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, v. 30, n° 12, p. 15–21, 2017. ISSN: 08937400, DOI: 10.1097/01.JAA.0000526770.60197.fa.
- BHAVANA, A. M. et al. **Bacterial vaginosis and antibacterial susceptibility pattern of asymptomatic urinary tract infection in pregnant women at a tertiary care hospital, Visakhaptn, India.** *Iranian Journal of Microbiology*, v. 11, n° 6, p. 488–495, 2019.
- BRADSHAW, C. S.; SOBEL, J. D. **Current Treatment of Bacterial Vaginosis-Limitations and Need for Innovation.** *Journal of Infectious Diseases*, v. 214, p. S14–S20, 2016a. ISSN: 15376613, DOI: 10.1093/infdis/jiw159.
- Current Treatment of Bacterial Vaginosis-Limitations and Need for Innovation.** *Journal of Infectious Diseases*, v. 214, p. S14–S20, 2016b. ISSN: 15376613, DOI: 10.1093/infdis/jiw159.
- CERIKCIOGLU, N.; SINAN BEKSAC, M. **Cytolytic vaginosis: Misdiagnosed as candidal vaginitis.** *Infectious Disease in Obstetrics and Gynecology*, v. 12, n° 1, p. 13–16, 2004. ISSN: 10647449, DOI: 10.1080/10647440410001672139.
- COHEN, C. R. et al. **Bacterial vaginosis associated with increased risk of female-to-male HIV-1 transmission: A prospective cohort analysis among african couples.** *PLoS Medicine*, v. 9, n° 6, p. 18, 2012. ISSN: 15491277, DOI: 10.1371/journal.pmed.1001251.
- DALBY, J.; STONER, B. P. **Sexually Transmitted Infections: Updates From the 2021 CDC Guidelines.** *American Family Physician*, v. 105, n° 5, p. 514–520, 2022. ISSN: 15320650, DOI: 10.1001/jama.2021.23487.
- DONDERS, G. et al. **Individualized decreasing-dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial).** *American Journal of Obstetrics*

and Gynecology, v. 199, n° 6, p. 613.e1-613.e9, 2008. ISSN: 00029378, DOI: 10.1016/j.ajog.2008.06.029.

KISSINGER, P. J. et al. **Diagnosis and Management of Trichomonas vaginalis: Summary of Evidence Reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines.** *Clinical Infectious Diseases*, v. 74, p. S152–S161, 2022. ISSN: 15376591, DOI: 10.1093/cid/ciac030.

MARCHAIM, D. et al. **Fluconazole-Resistant Candida albicans Vulvovaginitis.** *Obstetrics & Gynecology*, v. 120, n° 6, p. 1407–1414, 2012. ISSN: 0029-7844, DOI: 10.1097/AOG.0b013e31827307b2.

NODA-NICOLAU, N. M. et al. **Cervicovaginal levels of human beta defensins during bacterial vaginosis.** *PLoS ONE*, v. 16, n° 12, December, 2021. ISSN: 19326203, DOI: 10.1371/journal.pone.0260753.

NUGENT, R. P.; KROHN, M. A.; HILLIER³, S. L. **Reliability of Diagnosing Bacterial Vaginosis Is Improved by a Standardized Method of Gram Stain Interpretation.** Em: *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*. v.29, n° 2, Feb, 1991.

O'HANLON, D. E.; MOENCH, T. R.; CONE, R. A. **Vaginal pH and microbicidal lactic acid when lactobacilli dominate the microbiota.** *PLoS ONE*, v. 8, n° 11, 2013. ISSN: 19326203, DOI: 10.1371/journal.pone.0080074.

RAVEL, J. et al. **Vaginal microbiome of reproductive-age women.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 108, n° SUPPL. 1, p. 4680–4687, 2011. ISSN: 10916490, DOI: 10.1073/pnas.1002611107.

SCHWEBKE, J. R. et al. **4Ibrefungerp Versus Placebo for Vulvovaginal Candidiasis Treatment: A Phase 3, Randomized, Controlled Superiority Trial (VANISH 303).** *Clinical Infectious Diseases*, v. 74, n° 11, p. 1979–1985, 2022. ISSN: 15376591, DOI: 10.1093/cid/ciab750.

SHARAMI, S. H.; AFRAKHTEH, M.; SHAKIBA, M. **Urinary tract infections in pregnant women with bacterial vaginosis.** *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, v. 27, n° 3, p. 252–254, 2007. ISSN: 01443615, DOI: 10.1080/01443610701194846.

SOBEL, J. D. **Vulvovaginal candidosis.** *Lancet*, vol. 369, n° 9577, p. 1961-1971, 2007. doi:10.1016/S0140-6736(07)60917-9

SPIEGELT, C. A. **Bacterial Vaginosis.** *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS*, vol. 4, n°4, p. 485-502, Oct, 1991. DOI: 10.1128/CMR.4.4.485

STORY, K.; SOBEL, R. **Fluconazole Prophylaxis in Prevention of Symptomatic Candida Vaginitis**. *Current Infectious Disease Reports*, v. 22, n° 1, 2020. ISSN: 15343146, DOI: 10.1007/s11908-020-0712-7.

SWEDBERG, J. et al. **Comparison of single-dose vs one-week course of metronidazole for symptomatic bacterial vaginosis**. *JAMA*, v. 254, n° 8, p. 1046–9, 1985. ISSN: 0098-7484.

TSO, G. H. W.; REALES-CALDERON, J. A.; PAVELKA, N. **The Elusive Anti-Candida Vaccine: Lessons From the Past and Opportunities for the Future**. *Frontiers in Immunology*, v. 9, 2018. ISSN: 1664-3224, DOI: 10.3389/fimmu.2018.00897.

TUDDENHAM, S.; HAMILL, M. M.; GHANEM, K. G. **Diagnosis and Treatment of Sexually Transmitted Infections**. *JAMA*, v. 327, n° 2, p. 161, 2022. ISSN: 0098-7484, DOI: 10.1001/jama.2021.23487.

VERSTRAELEN, H. et al. **Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L. crispatus* promotes the stability of the normal vaginal microflora and that *L. gasseri* and/or *L. iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora**. *BMC Microbiology*, v. 9, n° 1, p. 116, 2009. ISSN: 1471-2180, DOI: 10.1186/1471-2180-9-116.

VIEIRA-BAPTISTA, P.; STOCKDALE, C. K.; SOBEL, J. **International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Vaginitis**. Ad Médic, Lda., 2023a. ISBN: 9789895348930, DOI: 10.59153/adm.rdtv.001.

VIEIRA-BAPTISTA, P.; STOCKDALE, C. K.; SOBEL, J. **International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Vaginitis**. *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Vaginitis*. Lisboa: Ad Médic, 2023b. DOI: 10.59153/adm.rdtv.001.

WU, M. et al. **Disturbances of Vaginal Microbiome Composition in Human Papillomavirus Infection and Cervical Carcinogenesis: A Qualitative Systematic Review**. *Frontiers in Oncology*, v. 12, 2022. ISSN: 2234-943X, DOI: 10.3389/fonc.2022.941741.