



CURSO DE MEDICINA

LOUISE SEIXAS LORDÉLLO

**O USO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DE CANDIDÍASE VULVOVAGINAL
RECORRENTE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR

2022

LOUISE SEIXAS LORDÉLLO

**O USO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DE CANDIDÍASE VULVOVAGINAL
RECORRENTE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Orientadora: Dra. Paula Matos Oliveira

SALVADOR

2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e aos meus guias espirituais por me concederem a graça de estar onde cheguei. Aos meus pais, Alessandra e Luiz Elmano, que são minha representação de amor e cumplicidade, por todo o apoio durante a realização deste trabalho e de qualquer atividade que eu me prontifique a fazer. Espero um dia ser capaz de demonstrar o quanto os amo e sou grata por nossa família. À minha irmã, Mariana, por ser a cor da minha vida e minha fonte de amor incondicional. Aos meus avós, Cândida, Hermínio, Ana Amélia e Pedro, que são meus alicerces e fazem parte de todas as minhas conquistas, minha eterna gratidão por o que vocês são para mim, amo vocês. À minha madrinha, Candice, por ser meu exemplo na ciência e que foi uma peça chave nesse trabalho e em tantos outros. Ao meu padrinho, Júnior, pela preocupação e pelo desejo de me ver alcançar sonhos grandiosos.

À minha orientadora, Dra. Paula Matos, muito obrigada pela oportunidade de me orientar, por toda a ajuda na construção desse trabalho e por ter feito o processo o mais leve possível. Agradeço também à minha professora de Metodologia da Pesquisa, Dra. Glícia Abreu, por andar lado a lado na escrita e desenvolvimento desse projeto e por todo o apoio.

Aos meus amigos da faculdade, que trilham esse caminho comigo, obrigada por tornarem a vida mais bonita e mais fácil de ser vivida. Em especial a Pedro Lucca e João Pedro, por serem meus irmãos, estarem comigo em todos os momentos e terem feito parte desse trabalho, vocês são meus presentes. À Carol Pacheco, que se disponibilizou a todo momento para me ajudar nessa escrita, muito obrigada pela paciência e pelos conselhos. Às minhas amigas de anos, Beatriz, Luísa, Amanda e Maria, obrigada por se fazerem presentes mesmo à distância e por tantos anos de amizade.

RESUMO

Introdução: a Candidíase Vulvovaginal Recorrente é definida pela colonização vaginal sintomática pelo fungo *Candida spp.* por 4 vezes ou mais no período de um ano. O quadro clínico é caracterizado por prurido, disúria e corrimento flocular, principalmente. A droga de escolha no tratamento dessa infecção é o Fluconazol, e ela é administrada semanalmente por 6 meses. No entanto, antifúngicos não têm sido capazes de tratar efetivamente a CVVR, pois as pacientes voltam a ter a recorrência pouco depois de finalizarem o tratamento. A flora vaginal é colonizada normalmente por lactobacilos, que são bactérias comensais e que ajudam na proteção contra infecções nesse órgão. Em episódios de vulvovaginites, especialmente a CVVR, foi observada uma diminuição desses microrganismos comensais. Isso levantou a hipótese de que a administração medicamentosa desses lactobacilos poderia gerar uma recolonização da flora vaginal com os mesmos, ajudando, portanto, a evitar a colonização de patógenos como a *Candida*. **Objetivo:** descrever a eficácia do uso de probióticos no tratamento da Candidíase Vulvovaginal Recorrente. **Metodologia:** esta é uma revisão sistemática da literatura guiada pelo protocolo PRISMA. As buscas foram realizadas nas bases de dados *PubMed*, *Cochrane Library*, *Scielo*, *LILACS*, *Google Scholar*, *EMBASE* e *Clinical Trials*. Foram incluídos estudos ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e estudos clínicos de seguimento dos últimos 11 anos, com mulheres em idade fértil que possuem CVVR e que foram tratadas com probióticos. A qualidade metodológica dos trabalhos selecionados foi avaliada pela iniciativa STROBE e CONSORT, e o risco de viés foi obtido por meio do RoB 2 e *Newcastle-Ottawa Scale*. **Resultados:** foram identificados 271 artigos e, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos 3 estudos na presente revisão. O número de pacientes analisadas foi de 94 diagnosticadas com CVVR, com idade por volta dos 30 anos. Houve divergências nos protocolos terapêuticos aplicados em cada estudo, os lactobacilos e as dosagens não eram as mesmas, bem como a utilização de antifúngico associado não aconteceu em todos. Nos 3, foi observada melhora da recorrência e dos sintomas clínicos, e sintomas adversos não foram relatados. **Conclusão:** mesmo obtendo resultados positivos nos estudos avaliados nessa revisão, não é possível concluir que o uso de probiótico como tratamento adjuvante na CVVR seja eficaz. Os diferentes protocolos terapêuticos aplicados, a falta de comparação com grupo placebo e o não-cegamento dos trabalhos analisados são fatores negativos que não trazem segurança para afirmar que esse tratamento é efetivo.

Palavras-chave: Candidíase Vulvovaginal. Recorrência. Probióticos.

ABSTRACT

Introduction: Recurrent Vulvovaginal Candidiasis is defined by symptomatic vaginal colonization by the fungus *Candida spp.* for 4 times or more in the period of one year. The clinical presentation is characterized by pruritus, dysuria and floccular discharge, mainly. The preferable drug for treating this infection is Fluconazole, and it is used weekly for 6 months. However, antifungals have not been able to effectively treat RVVC, whereas patients recur shortly after the ending of the treatment. The vaginal flora is normally colonized by lactobacilli, which are commensal bacteria that help protect against infections in this organ. In episodes of vulvovaginitis, especially RVVC, it was observed a decrease in these commensal microorganisms. This led to the hypothesis that the drug administration of these lactobacilli could generate a recolonization of the vaginal flora with them, thus helping to avoid colonization of pathogens such as *Candida*. **Objective:** to describe the effectiveness of the use of probiotics in the treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. **Methodology:** this is a systematic review of the literature guided by the PRISMA protocol. Searches were performed in PubMed, Cochrane Library, Scielo, LILACS, Google Scholar, EMBASE and Clinical Trials databases. Randomized clinical trials, observational studies, and follow-up clinical studies from the last 11 years, with women of childbearing age who have RVVC and who were treated with probiotics, were included. The methodological quality of the selected works was evaluated by STROBE and CONSORT initiative, and the risk of bias was obtained using the RoB 2 and Newcastle-Ottawa Scale. **Results:** 271 articles were identified and, after applying the inclusion and exclusion criteria, 3 studies were included in this review. The number of patients analyzed was 94 diagnosed with CVVR, aged around 30 years. There were divergences in the therapeutic protocols applied in each study, the lactobacilli and the dosages were not the same, and the use of associated antifungal did not happen in all of them. In all 3, improvement in recurrence and clinical symptoms was observed, and adverse symptoms were not reported. **Conclusion:** even though there were positive results in the studies evaluated in this review, it is not possible to conclude that the use of probiotics as an adjuvant treatment in CVVR is effective. The different therapeutic protocols applied, the lack of comparison with the placebo group and the non-blinding of the analyzed studies are negative factors that do not bring confidence to affirm that this treatment is effective.

Keywords: Vulvovaginal Candidiasis. Recurrence. Probiotics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos	21
Figura 2 - Fluxograma de tratamento dos estudos selecionados	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais dos estudos selecionados	22
Tabela 2 - Características demográficas das pacientes dos estudos selecionados..	23
Tabela 3 - Características clínicas e técnicas das pacientes das amostras dos estudos selecionados	23
Tabela 4 - Cepas e quantidade de lactobacilos, tipo e dosagem de antifúngico e compostos extras da intervenção dos estudos selecionados	24
Tabela 5 - Melhora da recorrência nos estudos selecionados	26
Tabela 6 - Efeitos adversos observados nos estudos selecionados	26
Tabela 7 - Sinais e sintomas nos estudos selecionados	27

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	09
2. OBJETIVOS	11
3. REVISÃO DE LITERATURA	12
3.1 Definição e etiologia	12
3.2 Fatores de risco	13
3.3 Epidemiologia	13
3.4 Fisiopatologia	13
3.4.1 Microbiota fisiológica	13
3.4.2 Disbiose da mucosa	14
3.5 Diagnóstico	15
3.6 Tratamento	15
3.6.1 Probióticos na medicina	16
4. MÉTODOS	18
4.1 Desenho de estudo	18
4.2 Estratégia de busca	18
4.3 Critérios de elegibilidade e amostra a ser estudada	19
4.4 Identificação e seleção de estudos	19
4.5 Extração e análise de dados	19
4.6 Análise da qualidade metodológica dos artigos e risco de viés	20
4.7 Considerações éticas	20
5. RESULTADOS	21
5.1 Extração e análise de dados	21
5.2 Características gerais dos estudos selecionados	21
5.3 Características dos pacientes das amostras dos estudos	22
5.4 Características das intervenções nos estudos selecionados	23
5.5 Principais resultados	24
6. DISCUSSÃO	28
7. CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS	33
APÊNDICE A – Qualidade metodológica do estudo observacional avaliado (STROBE)	39

APÊNDICE B – Qualidade metodológica dos estudos clínicos avaliados (CONSORT)	39
APÊNDICE C – Análise do risco de viés dos estudos clínicos (RoB 2)	40
APÊNDICE D – Análise do risco de viés do estudo observacional (<i>Newcastle-Ottawa</i>)	40
ANEXO A – CONSORT <i>checklist</i>	41
ANEXO B – STROBE <i>checklist</i>	42

1 INTRODUÇÃO:

A Candidíase Vulvovaginal é a segunda causa mais frequente de infecção vaginal¹. É estimado que 75% das mulheres desenvolverão tal doença pelo menos uma vez na vida, dentre as quais aproximadamente 10% apresentarão quatro ou mais episódios por ano, caracterizando a Candidíase Vulvovaginal Recorrente (CVVR)². O quadro clínico pode cursar com prurido, disúria, dispareunia, eritema, inchaço² e corrimento flocular³, afetando, dessa maneira, a qualidade de vida da mulher.

Para a candidíase não recorrente, o tratamento mais utilizado é o Fluconazol, que é efetivo em 90% desses casos; no entanto a eficácia do tratamento é reduzida nos casos de CVVR⁴. A maioria dos casos de CVVR é causada por *Candida não-albicans*, que é mais resistente a essa droga¹, sendo assim, mesmo após o tratamento, 30 a 50% terão uma nova recorrência do quadro⁵. Por outro lado, a automedicação excessiva e o uso desse remédio mesmo quando não há o diagnóstico formal aumentam os casos de resistência ao tratamento¹.

A flora vaginal é composta por diversas espécies de *Lactobacillus*, os quais protegem contra infecções ao manterem o pH ácido e produzem substâncias bactericidas⁶. Quando há uma diminuição desses lactobacilos somada ao aumento do crescimento da *Candida spp.* ocorre a candidíase¹. Desta forma, um desequilíbrio da flora vaginal poderia facilitar os quadros de CVVR⁷. Entretanto, o uso de antifúngicos para o tratamento da CVVR não tem como objetivo restaurar a flora. Então, o uso de probióticos seria uma maneira de reestabelecer essa barreira de defesa vaginal, uma vez que eles promovem a acidificação do meio, dificultam a aderência de patógenos, além de produzirem citocinas anti-inflamatórias e imunomoduladores que ajudam na resposta imune^{3,8}.

Dessa forma, os achados demonstram que há plausibilidade biológica para a utilização de probióticos no tratamento da CVVR, no entanto o seu uso não é consensual na prática médica³. Portanto, a realização de uma revisão sistemática

sobre o assunto é relevante, podendo trazer mais informações sobre a eficácia do uso de probióticos na CVVR.

2 OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL:

Descrever a eficácia do uso de probióticos no tratamento da Candidíase Vulvovaginal Recorrente.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Descrever a eficácia do tratamento com probióticos para cada espécie de *Candida*.

3 REVISÃO DE LITERATURA:

3.1 Definição e etiologia

A Candidíase Vulvovaginal (CVV) é definida pela infecção sintomática do fungo *Candida* na vagina⁹. Os sinais e sintomas clínicos incluem prurido, ardor, inchaço, eritema, fissura e irritação vulvar, dispareunia, disúria¹⁰, lesões pustulopapulares na periferia e corrimento que varia entre um aspecto *cottage-cheese-like* e homogeneamente espesso¹¹. A maioria das infecções é causada por *C. albicans*, *C. kusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*¹², os quais habitam os sistemas respiratório, gastrointestinal e genitourinário de mais de 30% de indivíduos saudáveis¹³. Normalmente, há apenas uma espécie colonizando, mas há achados de duas espécies na flora de uma mesma mulher, sendo essa associação entre *C. albicans* e *C. glabrata*¹⁰. A candidíase pode ser definida como não complicada, quando a paciente apresenta sintomas leves a moderados com baixa frequência, não possui comorbidades e é infectada pela *C. albicans*; e como complicada, quando apresenta sintomas mais graves, com alta frequência, possui comorbidades e é infectada por *C. não-albicans*, a exemplo da Candidíase Vulvovaginal Recorrente (CVVR)¹⁴.

A CVVR é definida quando a infecção pelo fungo da espécie *Candida* acomete a mulher por quatro ou mais vezes durante um ano¹⁰. Seus sinais e sintomas, porém, são semelhantes aos da candidíase não-complicada. Para a CVVR é mais comum termos as espécies não-*albicans*, devido, principalmente, à sua resistência ao tratamento¹³, visto que mulheres com esse tipo de candidíase já se expuseram de forma exacerbada aos antifúngicos e, dessa maneira, houve uma seleção de espécies mais resistentes. Além disso, a ocorrência comum de automedicação e uso indiscriminado dessa terapia aparecem como causas de candidíase por não-*albicans*¹⁰, bem como para o possível desenvolvimento de uma CVVR. Não é possível diferenciar a infecção por *Candida albicans* da não-*albicans* apenas pela apresentação clínica, porém, a segunda apresenta mais resistência ao tratamento e é mais comum na CVVR¹¹. Seus fatores de risco são similares aos da CVV, e, em adição, Rosati et. al¹³ traz que o polimorfismo de nucleotídeo no gene MBL2 aparece com mais frequência nas mulheres que têm CVVR do que nas saudáveis, levando a crer que o fator genético também exerce um papel importante na explicação da

fisiopatologia dessa doença. No entanto, vale a ressalva de que ele sozinho não implica em tê-la, visto que a CVVR possui influência de múltiplos fatores associados na sua ocorrência.

3.2 Fatores de risco

De acordo com a Diretriz para Infecções Sexualmente Transmissíveis do Ministério da Saúde de 2020¹⁴, os fatores de risco para desenvolver candidíase são: gravidez, obesidade, terapias imunossupressoras, pacientes imunossuprimidas, pacientes com Diabetes Mellitus ou Vírus da Imunodeficiência Humana, uso de contraceptivos orais combinados, vestimentas que aumentem a temperatura do local, uso de produtos irritantes (desodorante íntimo, perfumes), além de usuárias de dispositivos contraceptivos como Dispositivo Intrauterino ou diafragma⁹.

3.3 Epidemiologia

Depois da Vaginose Bacteriana, a Candidíase é a infecção vaginal mais prevalente⁹. No entanto, sua prevalência exata é difícil de estabelecer, pelos seguintes motivos trazidos por Sobel et. al⁹: aproximadamente 10 a 20% das mulheres possuem colonização por esse fungo de forma assintomática; o uso de antifúngicos *off-label* dificulta estudos epidemiológicos; o diagnóstico por vezes é feito sem confirmação microscópica; cerca de metade das mulheres possuem outra condição clínica associada à candidíase e a realização de microscopia sem achados clínicos leva a um *overdiagnosis*. Estima-se que essa doença atingirá de 75 a 80% das mulheres pelo menos uma vez na vida, e aproximadamente 9% irão desenvolver a forma recorrente. Dentre as que desenvolvem CVVR, a maior prevalência é em mulheres de 25 a 34 anos de idade¹³.

3.4 Fisiopatologia

3.4.1 Microbiota fisiológica

A flora vaginal normal é composta por *Lactobacillus*, dentre os quais, destacam-se: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. vaginalis* e *L. jensenii* - e *mycobiome*, comunidades

de bactérias e fungos, respectivamente, sendo que nessa última, as espécies do *Candida* são as mais comuns¹³. Essas bactérias promovem uma microbiota saudável através da acidificação do meio, secundária à produção de peróxido de hidrogênio e ácido láctico¹³. A contaminação por esse fungo ocorre, principalmente, por deslocamento da área perianal, porém, o mecanismo de defesa natural da vagina promove proteção e inibe que a doença se desenvolva, ocorrendo, portanto, uma relação comensal¹¹.

3.4.2 Disbiose da mucosa

A RVVC, por sua vez, instala-se quando há modificações nessas condições de proteção, dentre elas: diminuição dos *L. vaginalis*, *L. gasseri* e *L. acidophilus*, os quais são produtores de H₂O₂; aumento da concentração de estrogênio, que pode ser causada por gravidez ou terapia de reposição hormonal, por exemplo; aumento de fontes de carbono, de eicosanoides e de ácidos graxos de cadeia curta¹³.

O fungo se adere à parede vaginal ou a aparelhos médicos – como o DIU – por meio de adesinas, que são proteínas da superfície celular, as quais se ligam a receptores do hospedeiro; e a secreção de enzimas hidrolíticas, que auxiliam a penetrar no tecido. Após isso, há a formação de biofilmes, que são aglomerados fúngicos ligados irreversivelmente à superfície, produtores autônomos de matriz extracelular. Esse formato ajuda na sobrevivência, ao defender a espécie contra a imunidade do hospedeiro e contra agentes medicamentosos. No caso da CVVR, isso explica a resistência ao tratamento antifúngico e a coexistência de mais de uma espécie de *Candida* nos biofilmes¹⁰. Diante dessa infecção, Receptores de Reconhecimento de Padrão (PRR), Receptores *Toll-like* primários (TLR) e Receptores de Lectina tipo C (CLR) presentes no hospedeiro são ativados pelas manoproteínas e pelos beta-glucanos da parede celular fúngica e recrutam os linfócitos T *helper* para combater os microorganismos patogênicos. Ainda acredita-se que, naquelas pacientes com CVVR, a presença de mutações no gene que expressa a PRR pode influenciar na dificuldade de resposta do hospedeiro¹³.

3.5 Diagnóstico

Aproximadamente 15% das mulheres possuem o fungo *Candida* na sua flora, no entanto, são assintomáticas. Dessa forma, apenas a colonização não é necessária para estabelecer o diagnóstico, sendo que ele é feito por meio da correlação dos achados clínicos clássicos, como o prurido, ardor, disúria, dispareunia e corrimento grumoso¹⁴ e diagnóstico de cultura laboratorial¹⁰. A secreção vaginal é colhida e analisada em uma solução salina ou de hidróxido de potássio. Caso a microscopia direta seja positiva, ou seja, sejam visualizados hifas ou esporos¹⁴, é realizado o teste de pH e, se esse for menor que 4,5 e não houver células sanguíneas, pode iniciar o tratamento antimicótico¹¹. Entretanto, se a microscopia for negativa, realiza-se o teste de cultura em meios de Sabouraud, Nickerson ou Microstix-candida¹⁴. Isso porque, aproximadamente 50% das pacientes podem testar negativo na microscopia, mas estarem contaminadas, e essa resposta só aparecer na cultura positiva¹¹.

3.6 Tratamento

Antes de traçar o plano terapêutico, é importante fazer uma anamnese completa e analisar fatores de risco dessa paciente, doenças de base, tratamentos prévios e hábitos de vida, bem como procurar sinais clássicos da candidíase ao exame físico e afastar outras patologias que podem aparecer concomitantemente ou predispor para essa infecção.

A CVV é tratada com antifúngicos orais ou tópicos, dentre os quais estão os Azoles, porém, nos casos de CVVR, é necessária uma terapia profilática por um período prolongado¹³. Atualmente, o tratamento para CVVR é realizado da seguinte forma: uso de Fluconazol 150mg oral, 1 vez ao dia nos dias 1, 4 e 7 da terapêutica; ou Itraconazol 100mg oral, 2 vezes por 1 dia; ou Miconazol tópico, 1 vez ao dia por 10 a 14 dias, associado a Fluconazol 150mg oral, 1 vez por semana por 6 meses; ou Miconazol tópico, 2 vezes por semana; ou Óvulo vaginal, 1 vez por semana durante 6 meses¹⁴. Porém, essa terapia só é efetiva enquanto a paciente está em uso da medicação^{15,16}, pois, como mostrado por Sobel et. al, 26,8% tiveram recorrência após 3 meses do tratamento e 57,1% após 6 meses¹⁶.

Além disso, deve-se informar outras medidas de prevenção e tratamento relacionadas aos fatores de risco apresentados: evitar uso de protetor diário, calças ou shorts apertados, melhorar o controle da glicemia¹⁵ e tratar doença de base caso esteja presente.

3.6.1 Probióticos na medicina

De acordo com Hanson et. al³, probióticos são medicações com bactérias comuns capazes de estabelecerem um efeito benéfico no hospedeiro. Na medicina, eles têm sido usados para tratamento de várias doenças de cunho inflamatório, como Diabetes Mellitus, Doenças Inflamatórias Intestinais, Dermatite Atópica, dentre outros¹⁷. Na ginecologia, são utilizados em pacientes com Vaginose Bacteriana, Infecções Vaginais, Endometriose, bem como na área de Reprodução Assistida¹⁷. Nessa área, os mais utilizados são *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* GR-1, *L. fermentum* B-54 e *L. fermentum* RC-14, os quais ajudam a reestabelecer a flora vaginal, e podem ser eficazes nos tratamentos dessas doenças^{1,18}. Na prática, eles devem ser administrados juntamente com prebióticos, que são ingredientes que ajudam no desenvolvimento dessas cepas, uma vez que são organismos vivos. Os prebióticos também atuam na inibição do crescimento de bactérias potencialmente patogênicas. Dessa forma, os principais representantes desse grupo são os derivados do betaglucanos, frutooligosacarídeos, inulina, dentre outros¹⁸. Esses compostos podem ser administrados via oral, via intravaginal ou ambas, e a dose recomendada é de 10^9 a 10^{11} CFU¹.

Recentemente, estudos discutem o uso de probióticos na circunstância da CVVR, uma vez que o custo com seu tratamento é crescente¹³, e, ainda assim, não é eficaz em grande parte dos casos. Isso porque ela é, na maioria das vezes, causada por *Candida* não-*albicans*, as quais são resistentes à terapia antifúngica¹. Dado que a Candidíase ocorre em momentos de depleção dos *Lactobacillus* na flora vaginal, a sua reposição pode ser útil na prevenção e tratamento dessa doença. A flora bacteriana das mucosas pode ser modificada com o uso de probióticos, que serão, nesse caso, bactérias da espécie *Lactobacillus*. Eles agem fazendo o papel daqueles que foram

perdidos, tendo, portanto, a capacidade de devolver esse mecanismo de defesa natural³.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho de estudo

O presente estudo é uma revisão sistemática da literatura, sem metanálise, sendo secundário quanto a originalidade dos artigos, possuindo análise individualizada e clínica e perfil analítico com olhar prospectivo.

4.2 Estratégia de busca

Foi realizada uma busca por Ensaio Clínicos Randomizados, Estudos Observacionais, Estudos clínicos de Seguimento *Open-Label*, de 2011 a 2022 sobre o tema. A coleta de dados ocorreu nas bases de dados *PubMed*, *Cochrane Library*, *Scielo*, *LILACS*, *Google Scholar*, *EMBASE* e *Clinical Trials* pela combinação dos descritores em saúde encontrados no Descritores em Ciências da Saúde (DECs) e no *Medical Subject Headings* (MeSH), incluindo trabalhos em português e em inglês. A pergunta da pesquisa foi baseada na estratégia PICO, na qual: “P”: mulheres com diagnóstico de Candidíase Vulvovaginal Recorrente, “I”: uso de probióticos associados a antifúngicos, “C”: tratamento apenas com antifúngicos e “O”: verificar se houve melhora do quadro de recorrência da Candidíase Vulvovaginal Recorrente com o uso de probióticos no tratamento. Os termos pesquisados seguindo tal estratégia para a revisão sistemática foram: *((Candidiasis, Vulvovaginal or Candidiasis, Genital or Candidiasis, Genital Vulvovaginal or Genital Candidiasis or Genital Vulvovaginal Candidiasis or Infection Vaginal Yeast or Infections, Vaginal Yeast or Monilial Vaginitis or Moniliasis, Vulvovaginal or Vaginal Yeast Infection or Vaginal Yeast Infections or Vaginitis, Monilial or Vulvovaginal Candidiasis or Vulvovaginal Candidiasis, Genital or Vulvovaginal Moniliasis or Yeast Infection, Vaginal or Yeast Infections, Vaginal) AND (Recurrence or Recrudescence or Recrudescences or Recurrences or Relapse or Relapses) AND (Probiotics))*. O protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)¹⁹ foi utilizado como guia para a realização desse estudo. Além disso, também foram incluídas manualmente as referências presentes nos artigos identificados pela estratégia de busca, para serem somadas ao trabalho.

4.3 Critérios de elegibilidade e amostra a ser estudada

Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e estudos clínicos de seguimento dos últimos 11 anos, com mulheres em idade fértil que possuem CVVR e que foram tratadas com probióticos. Como critérios de exclusão, tem-se estudos com mulheres gestantes, portadoras de diabetes mellitus, imunossuprimidas, obesas, em uso de corticoides, em uso de antibióticos, em uso de contraceptivos orais, portadoras de imunodeficiência e portadoras de HIV, publicações realizadas antes do período estabelecido, duplicatas, revisões sistemáticas e relatos de caso.

4.4 Identificação e seleção de estudos

Foi realizada leitura dos títulos e resumos dos artigos pré-selecionados que preencheram os critérios de elegibilidade. Após essa etapa, eles foram lidos integralmente e selecionados seguindo tais critérios. Isso foi realizado de forma simultânea por dois pesquisadores independentes entre março e maio de 2022.

4.5 Extração e análise de dados

Os dados foram extraídos após a leitura na íntegra dos estudos selecionados, incluindo autores, tipo de estudo, ano de publicação, país, e tamanho da amostra. As variáveis analisadas foram: tipos de probióticos, tipos de antifúngicos, tempo de uso de probióticos, tempo de acompanhamento após a intervenção, dosagem dos probióticos, efeitos adversos, sintomas clínicos, microscopia da flora vaginal e melhora do quadro de recorrência. Esses dados foram revisados e distribuídos em tabelas para análise estatística no software *Microsoft Office Excel*® 2016.

4.6 Análise da qualidade metodológica dos artigos e risco de viés

A qualidade dos estudos selecionados foi avaliada por meio do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)²⁰ nos estudos clínicos, na qual foi realizado um *checklist* de 25 itens, sendo concedido 1; 0,5 e 0 pontos aos itens cumpridos integralmente, parcialmente e não realizados, respectivamente (Anexo A – CONSORT

checklist). Para os estudos observacionais, foi utilizado o *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE)²¹, no qual foi realizado um *checklist* de 22 itens, sendo concedido 1; 0,5 e 0 pontos respectivamente, aos itens cumpridos integralmente, parcialmente e não realizados (Anexo B – STROBE *checklist*). Após isso, a nota de cada um foi somada e a porcentagem de desempenho calculada. O ponto de corte considerado adequado para inclusão foi de no mínimo 70% dos critérios atendidos. Para análise de viés, foi utilizado o *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials 2* (RoB 2)²² nos ensaios clínicos, sendo analisados vieses do processo de randomização, nas intervenções pretendidas, nos dados que faltaram no desfecho, na aferição do desfecho e na seleção dos estudos. Para os estudos observacionais, foi utilizado a *Newcastle-Ottawa Scale*²³, que analisa a seleção dos pacientes, comparabilidade dos grupos, comprovação da exposição e seguimento.

4.7 Considerações éticas

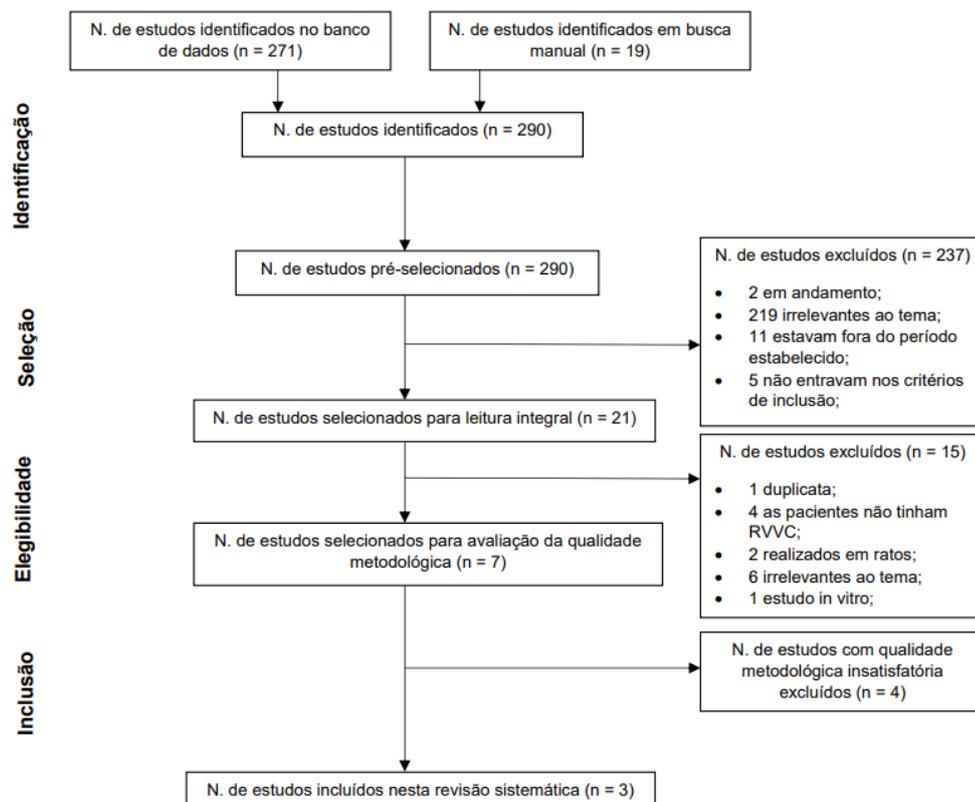
Por tratar-se de uma Revisão Sistemática, não foi necessário submeter o presente trabalho ao CEP/CONEP. Esse estudo foi submetido ao PROSPERO (ID - CRD42021290613).

5 RESULTADOS

5.1 Extração e análise de dados

Foram identificados 271 artigos após a aplicação da estratégia de busca e 19 em busca manual em outras fontes. Após leitura do título e do resumo, 21 foram escolhidos para leitura integral e os demais excluídos por não estarem dentro dos critérios de inclusão. Desses, 15 foram excluídos. Por fim, 4 não atingiram ponto de corte na avaliação metodológica (Apêndice A – qualidade metodológica do estudo observacional avaliado; Apêndice B – qualidade metodológica dos estudos clínicos avaliados) e 3 estudos foram incluídos^{7,24,25}, os quais passaram pela análise de viés (Apêndice C – análise do risco de viés dos estudos clínicos; Apêndice D – análise do risco de viés do estudo observacional) (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos



Fonte: próprio autor

5.2 Características gerais dos estudos selecionados

Os estudos incluídos neste trabalho foram publicados entre 2015 e 2018, sendo 1 Ensaio Clínico Randomizado²⁴, 1 Ensaio Clínico de Seguimento²⁵ e 1 Estudo Observacional⁷. Ao todo, a população total dos estudos é de 94 pacientes provenientes, em sua maioria, do Continente Europeu. Todos os estudos avaliados obtiveram nota de corte superior a 70% após aplicação do *checklist* do STROBE e do CONSORT (Tabela 1).

Tabela 1 - Características gerais dos estudos selecionados

AUTOR	ANO DE PUBLICAÇÃO	LOCAL DE REALIZAÇÃO	TAMANHO AMOSTRAL	TIPO DE ESTUDO	QUALIDADE METODOLÓGICA
Russo, et. al ²⁴	2018	N.R.	48	Ensaio Clínico Randomizado Duplo-cego	76%
Pendhakar, et. al ²⁵	2015	Suécia	19	Ensaio Clínico de Seguimento <i>Open-label</i>	70%
Murina, et. al ⁷	2015	Itália	27	Estudo Observacional Multicêntrico <i>Open-label</i>	72,7%

Legenda: N.R., não relatado;

Fonte: próprio autor

5.3 Características dos pacientes das amostras dos estudos

Conforme os critérios de inclusão, todos os artigos incluem pacientes portadoras de Candidíase Vulvovaginal Recorrente, confirmada pela anamnese, e tinham idade fértil (Tabela 2).

Tabela 2 - Características demográficas das pacientes dos estudos selecionados

AUTOR	Nº DE PARTICIPANTES	MÉDIA DE IDADE (ANOS)
Russo, et. al ²⁴	48	36.5 ± 7 e 34.3 ± 7.8
Pendhakar, et. al ²⁵	19	32
Murina, et. al ⁷	27	31.6 ± 7.1

Fonte: próprio autor

Em todos os artigos, as pacientes tiveram o diagnóstico de candidíase aguda no momento do estudo confirmado por microscopia de secreção vaginal e pela história clínica sintomática, mas apenas em um⁷, foi utilizado também o *Score de Sobel* ≥ 2 para dar esse diagnóstico (Tabela 3).

Tabela 3 - Características clínicas e técnicas das pacientes das amostras dos estudos selecionados

AUTOR	DIAGNÓSTICO DE CVVR PELA ANAMNESE	DIAGNÓSTICO DE CVV AGUDA PELA HISTÓRIA CLÍNICA	DIAGNÓSTICO DE CVV AGUDA PELA MICROSCOPIA DE SECREÇÃO VAGINAL	DIAGNÓSTICO DE CVV AGUDA PELO SCORE DE SOBEL
Russo, et al ²⁴	Sim	Sim	Sim	Não
Pendhakar, et al ²⁵	Sim	Sim	Sim	Não
Murina, et al ⁷	Sim	Sim	Sim	Sim

Legenda: CVV, Candidíase Vulvovaginal; CVVR, Candidíase Vulvovaginal Recorrente;

Fonte: próprio autor

5.4 Características das intervenções nos estudos selecionados

Nas intervenções, foram utilizados compostos de lactobacilos, associados^{24,25} ou não⁷ a antifúngicos. A composição de cada tratamento é exposta na tabela 4.

Quanto ao esquema de tratamento, foram organizados da seguinte forma: o estudo de Russo et. al²⁴, utilizou o composto de lactobacilos em 2 cápsulas por dia por 5 dias, depois 1 cápsula por dia por 10 dias, associada ao antifúngico por 7 dias, e, por fim, durante 6 meses, 1 cápsula por dia por 10 dias na fase pré-menstrual; o estudo de

Pendhakar et. al²⁵, utilizou o antifúngico por 28 dias, depois, no 18^o dia, associou o composto de lactobacilos, administrando uma cápsula intravaginal por 10 dias, seguido do antifúngico semanalmente por 2 meses, depois antifúngico a cada 2 semanas por 3 meses, finalizando com lactobacilos semanalmente por 4 meses; o estudo de Murina et. al⁷, utilizou o composto com lactobacilos por meio de 1 aplicação do gel intravaginal por dia por 6 dias, e, após 2 semanas, faziam 2 aplicações semanais por 3 semanas (Figura 2).

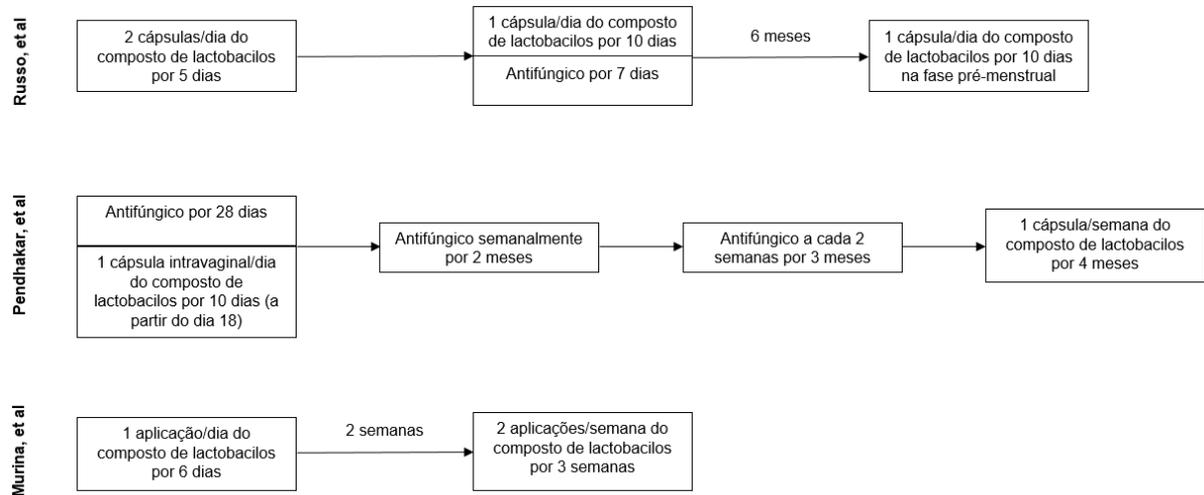
Tabela 4 - Cepas e quantidade de lactobacilos, tipo e dosagem de antifúngico e compostos extras da intervenção dos estudos selecionados

AUTOR	CEPAS DE LACTOBACILOS	QUANTIDADE DE LACTOBACILOS	ANTIFÚNGICO	DOSAGEM DO ANTIFÚNGICO	COMPOSTOS EXTRAS
Russo, et. al²⁴	<i>L. acidophilus</i> GLA-14 e <i>L. rhamnosus</i> HN001	5x10 ⁹ CFU/cápsula	Clotrimazol	100mg/dia por 7 dias	Lactoferrina Bovina RCX
			Fluconazol	50mg/dia por 28 dias, seguido de 200mg/semana por 2 meses, seguido de 200mg/2 semanas por 3 meses	N.R.
Pendhakar, et. al²⁵	<i>L. gasseri</i> e <i>L. rhamnosus</i>	1x10 ⁸ CFU/cápsula			
Murina, et. al⁷	<i>L. fermentum</i> LF10 e <i>L. plantarum</i> LP02	5x10 ⁸ CFU/cápsula	N.R.	N.R.	Extratos de <i>Thymus vulgaris</i> e <i>Eugenia caryophyllus</i> e galactooligossacarídeos

Legenda: CFU, unidade de formação de colônia; L., *Lactobacillus*; N.R., não relatado;

Fonte: próprio autor

Figura 2 - Esquema de tratamento dos estudos selecionados



Fonte: próprio autor

5.5 Principais resultados

O principal resultado esperado nos estudos selecionados é referente à eficácia dos probióticos em evitarem a recorrência da candidíase em pacientes com CVVR. Dessa forma, o parâmetro utilizado para avaliar se houve relapso, foi a presença de CVV sintomática e confirmada por microscopia de secreção vaginal após o término das intervenções. Nos três estudos, foi relatada melhora da recorrência; dois^{24,25} tiveram essa melhora comparada com placebo, sendo houve cegamento no estudo realizado por Russo et. al²⁴. Por sua vez, Pendhakar et. al²⁵ realizaram um ensaio clínico aberto, não havendo, portanto, cegamento. Nos ensaios clínicos, a melhora foi considerada estatisticamente significativa quando $p < 0.05$. Dessa forma, apenas um estudo²⁴ obteve esse resultado, tendo $p < 0.01$, demonstrando que o tratamento foi efetivo em evitar recorrência no grupo intervenção, ao passo que, no grupo placebo, isso não ocorreu (Tabela 5).

Tabela 5 - Melhora da recorrência nos estudos selecionados

AUTOR	RECORRÊNCIA NO GRUPO INTERVENÇÃO	RECORRÊNCIA NO GRUPO PLACEBO	VALOR DE P
Russo, et. al ²⁴	33,3% ^a e 29,2% ^b	91,7% ^a e 100% ^b	P<0.01
Pendhakar, et. al ²⁵	0% ^b e 11% ^c	0% ^b e 30% ^c	P<0.0582
Murina, et. al ⁷	37% ^d	N.R.	N.R.

Legenda: ^a, após 3 meses; ^b, após 6 meses; ^c, após 12-18 meses; ^d, após 30 dias; N.R., não relatado;

Fonte: próprio autor

Ao observar os efeitos adversos do tratamento, apenas dois estudos^{24,25} trouxeram como variável a ser avaliada. Em Russo et. al²⁴, nenhuma participante relatou reação adversa; já em Pendhakar et. al²⁵, duas pacientes tiveram efeito adverso, porém o mesmo não foi descrito, apenas sendo referido que o composto não foi usado por dois dias. No estudo de Murina et. al⁷, é dito que a terapia foi bem tolerada, não ocorrendo nenhuma desistência, mas ele não explicita se houveram efeitos adversos (Tabela 6).

Tabela 6 - Efeitos adversos observados nos estudos selecionados

AUTOR	EFEITOS ADVERSOS
Russo, et. al ²⁴	Não houve
Pendhakar, et. al ²⁵	2 pacientes apresentaram, porém não diz quais foram os efeitos
Murina, et. al ⁷	N.R.

Legenda: N.R., não relatado;

Fonte: próprio autor

Quanto aos sinais e sintomas clínicos das pacientes, foi avaliada a presença de corrimento, prurido^{7,24}, eritema e edema⁷. De forma geral, nos dois estudos que analisaram essas variáveis, o grupo intervenção apresentou melhora da sintomatologia^{7,24}. Murina et. al⁷ utilizou a escala de *Sobel* para avaliar esses sintomas, dando nota de 0 a 3 (sendo 0 ausência de sintomas; 1, sintomas leves; 2, moderados; e 3, severos), e o resultado final foi expresso como média das pacientes; já Russo et. al²⁴, utilizou o parâmetro de presença ou ausência de cada sintoma na

paciente, e o resultado final foi um comparativo entre eles. Esses resultados estão demonstrados na tabela 7.

No que tange a colonização da flora vaginal, ambos os estudos^{7,25} que discutiram esse parâmetro buscavam que houvesse uma colonização dos lactobacilos²⁵ ou que a colônia de cândida diminuísse⁷. Murina et. al⁷ observaram normalização da microbiota vaginal após a intervenção, ou seja, sem a presença de Candida. Entretanto, Pendhakar et. al²⁵ não observaram a colonização da microbiota vaginal pelos lactobacilos administrados (Tabela 7).

Tabela 7 - Sinais e sintomas nos estudos selecionados

AUTOR	RESOLUÇÃO DO ERITEMA	RESOLUÇÃO DO PRURIDO	RESOLUÇÃO DO CORRIMENTO	RESOLUÇÃO DO EDEMA	COLONIZAÇÃO DA FLORA
Russo, et. al ²⁴	N.R.	70,8% ^a e 83,3% ^b (p<0.01)	66,7% ^a e 70,8% ^b (p<0.01)	N.R.	N.R.
Pendhakar, et. al ²⁵	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	A microbiota era majoritariamente composta por microrganismos que não os lactobacilos do composto
Murina, et. al ⁷	0,45 ^m	0,59 ^m	0,68 ^m	0,44 ^m	A microbiota estava normal, ou seja, sem presença dos patógenos

Legenda: ^a, após 3 meses; ^b, após 6 meses; ^m, média das notas; N.R., não relatado;

Fonte: próprio autor

6 DISCUSSÃO

O principal motivo de busca por atendimento ginecológico é a presença de infecções genitais²⁶, das quais a CVVR tem o tratamento mais complexo, devido ao seu insucesso terapêutico na maioria das mulheres^{26,27}. Isso gera gastos onerosos para o sistema de saúde e mal-estar para elas devido ao longo tempo de tratamento, que por sua vez tem pouca eficiência em prevenir os relapsos^{28,29}. Por isso, essa revisão sistemática buscou analisar uma possibilidade de tratamento adjuvante para colaborar com a perspectiva de melhora clínica nesse grupo de mulheres. No presente estudo, as portadoras de CVVR analisadas tinham a média de idade próxima aos 30 anos. As publicações de Davar et. al²⁹ e de Gonçalves et. al¹⁰ trazem que a maioria das mulheres acometidas são as que estão em idade reprodutiva e na pré-menopausa, justificando que as participantes dos estudos encontrem-se nessa faixa etária. É possível que essa população seja a mais atingida devido a correlação da candidíase com alguns fatores comportamentais mais presentes nesse intervalo de idade, a exemplo do uso de DIU, anticoncepcional combinado¹³ e roupas apertadas que aumentam o calor na região genital¹⁴.

A melhora da recorrência foi o principal desfecho avaliado nos três estudos^{7,24,25}. Contudo, houve divergência no tempo de espera para analisar o relapso: Russo et. al²⁴ avaliaram após 3 e 6 meses; Pendhakar et. al²⁵ avaliaram após 6 e 12 a 18 meses; e Murina et. al⁷ avaliaram com intervalo de 30 dias. Deles, apenas Russo et. al²⁴ obteve um valor de $p < 0.01$, demonstrando a eficácia da intervenção quando comparada ao placebo. Outro ensaio clínico²⁴ demonstrou resultados semelhantes com os apresentados nessa revisão após 6 meses, em que a taxa de recorrência foi de 35,5% no placebo e 7,2% no intervenção. Similarmente, também já foram relatados resultados positivos em um estudo aberto²⁷, no qual com 7 meses, 27,6% das mulheres tratadas com probióticos apresentaram o relapso. Por outro lado, a literatura mostra alguns estudos com resultados negativos, nos quais após 6 meses não há diferença de resposta entre os grupos²⁸; ou que após 3 meses a recorrência foi de 12,5% no placebo e 2,5% no intervenção³⁰. Assim, percebe-se a incongruência dos resultados, já que apenas um²⁴ fornece comparações relevantes com o grupo placebo, sendo importante ressaltar o pequeno tamanho amostral desse estudo. Dessa forma,

o baixo número de pacientes nesses trabalhos possivelmente impossibilita uma análise fidedigna da população. Isso porque, dentre as vulvovaginites, a CVVR não tem uma prevalência tão expressiva como as afecções bacterianas ou como a própria CVV¹⁰. Por isso, pode ser que haja uma dificuldade em conseguir um número suficiente de pacientes com esse perfil para se conduzir estudos de qualidade. Ademais, como existem poucas publicações sobre a ação dos probióticos, sua eficácia em cada mulher é questionável e variável, o que leva a crer que resultados divergentes existirão enquanto essa resposta não for padronizada.

Quanto à resolução dos sintomas clínicos, não houve unanimidade nos sintomas analisados. Dentre eles, apenas o estudo de Russo et. al²⁴ verificou melhora para o grupo intervenção nos pacientes submetidos ao uso de probiótico, com melhora de prurido e corrimento. Por sua vez, um ensaio clínico aberto³¹ avaliou eritema e edema, trazendo que ambos os grupos analisados tiveram melhora da sintomatologia, mas o que recebeu o tratamento com lactobacilos obteve resultados mais expressivos. Além disso, já foi relatado melhora em prurido e ardor³⁰. Indo de encontro a esses achados, já foi observado taxa semelhante de remissão de sintomas entre placebo e intervenção³². Uma possibilidade para a ocorrência de sintomas diferentes e análises diferentes entre eles, é a subjetividade dessa observação. Na maioria dos estudos, a melhora ou não da clínica é obtida por meio de relatos das pacientes, o que leva em consideração seu limiar pessoal de tolerância para o sinal e sintoma. Dessa forma, é possível que haja fatores de confusão quando se estuda a melhora da apresentação clínica, dificultando a obtenção de resultados que de fato demonstrem o que ocorreu.

Na análise de colonização vaginal por lactobacilos ou patógenos, os estudos analisados nessa revisão não observaram colonização por lactobacilos após a administração desses microrganismos²⁵ nem a colonização por *Candida*⁷. Na literatura, já se observou a presença de lactobacilos na flora após 56 dias de tratamento⁷, bem como o aumento de 80% dessas bactérias na colonização³⁰. Quanto à proliferação fúngica, um estudo clínico³² observou que 80% do placebo foram positivos para *Candida*, enquanto 18,2% do intervenção tiveram esse resultado. Por sua vez, em relação a qual espécie de *Candida* predomina na colonização da

microbiota de pacientes com CVVR, os estudos analisados nessa revisão não relatam tal observação. Porém, já foi descrito o predomínio de *Candida albicans* em amostras contaminadas²⁹. Uma possibilidade para essa multiplicidade de respostas pode ser as diferentes cepas e dosagens de lactobacilos utilizados em cada estudo, uma vez que não há uma padronização de que tipo será estudado. Outra hipótese é de que a via de administração do composto também interfere na resposta, pois alguns fazem a administração via vaginal e outros via oral, o que também pode ser um fator que leve a diferentes análises nesse contexto.

No que tange aos efeitos adversos do tratamento, os estudos não observaram²⁹ ou não relataram²⁵ efeitos negativos. De maneira geral, pode-se dizer que pacientes tratadas com probióticos raramente irão apresentar sintomas adversos, embora já tenha sido descrito o sintoma de queimação vaginal²⁷. É possível que isso ocorra devido à presença dos lactobacilos no corpo humano naturalmente. Como eles já colonizam algumas floras, a exemplo da intestinal e da própria flora vaginal, a sua administração não é respondida como um estímulo negativo, levando a crer que sua presença prévia nesses locais seja responsável pela ocorrência de menos efeitos adversos.

A presente revisão sistemática apresenta como limitações para a sua realização a pouca quantidade de artigos que se adequavam ao critério de inclusão, bem como o pequeno número de pacientes analisadas em cada estudo, que somados foram ao todo 94, dificultando uma análise mais aprofundada e fidedigna. Ademais, a falta de padronização de tratamento ofertada em cada um deles foi um fator negativo à análise: os lactobacilos não eram os mesmos, as dosagens e a via de administração também não, além da divergência do esquema terapêutico. Com isso, não foi possível observar se os resultados positivos se repetem em mais de um estudo, haja vista que eles trabalham com variáveis diferentes. No quesito de seguimento das pacientes, elas foram acompanhadas por pouco tempo para determinar a ocorrência de relapso ou não (o máximo foi 6 meses), uma vez que a CVVR é determinada após o acompanhamento de um ano. Já na análise de viés, eles não obtiveram boa pontuação (Apêndice C – análise do risco de viés dos estudos clínicos; Apêndice D –

análise do risco de viés do estudo observacional), o que demonstra algum possível erro na análise de dados. Por fim, os tipos de estudo analisados eram diferentes, denotando que não há uma sistematização entre eles para que a comparação de efeito do tratamento seja obtida com fidelidade e segurança. O ideal seria que fossem todos ensaios clínicos randomizados, mas ainda existem poucas publicações sobre o tema.

7 CONCLUSÃO

Portanto, embora os resultados dos trabalhos analisados tenham demonstrado melhora da recorrência e dos sintomas clínicos em mulheres com CVVR, as evidências não são robustas o suficiente corroborar esse achado. Ainda há divergências dentre os resultados dos poucos estudos feitos sobre o tema, bem como em suas metodologias, haja vista que sintomas e tratamento não são uniformizados. Mesmo havendo alguns resultados positivos, a variabilidade entre modos de condução do trabalho e a falta de padronização entre as terapêuticas não trazem segurança de que sejam de fato eficazes. Com base nessas análises, ainda não é possível mudar diretrizes de tratamento e instituir probióticos como forma de tratamento adjuvante na CVVR.

REFERÊNCIAS

1. Xie HY, Feng D, Wei DM, Chen H, Mei L, Wang X, et al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(4).
2. Nyirjesy P. Management of persistent vaginitis. *Obstet Gynecol*. 2014;124(6):1135–46.
3. Hanson L, Vandevusse L, Jermé M, Abad CL, Safdar N. Probiotics for Treatment and Prevention of Urogenital Infections in Women: A Systematic Review. *J Midwifery Women's Heal*. 2016;61(3):339–55.
4. Rostok M, Hütt P, Rööp T, Smidt I, Štšepetova J, Salumets A, et al. Potential vaginal probiotics: Safety, tolerability and preliminary effectiveness. *Benef Microbes*. 2019;10(4):385–93.
5. Mills BB. Vaginitis: Beyond the Basics. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017;44(2):159–77.
6. Pendharkar S, Brandsborg E, Hammarström L, Marcotte H, Larsson PG. Vaginal colonisation by probiotic lactobacilli and clinical outcome in women conventionally treated for bacterial vaginosis and yeast infection. *BMC Infect Dis [Internet]*. 2015;15(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-0971-3>
7. Murina F, Vicariotto F, Di Francesco S. Thymol, eugenol and lactobacilli in a medical device for the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *New Microbiol*. 2018;41(3):220–4.

8. Jeng H, Yan T, Chen J. Treating vaginitis with probiotics in non- pregnant females: A systematic review and meta- analysis. *Exp Ther Med.* 2020;(40):3749–65.
9. Sobel, Jack D, Robert L Barbieri CAK. *Candida vulvovaginitis: Clinical manifestations and diagnosis.* UpToDate. 2021;1–16.
10. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S, et al. *Critical Reviews in Microbiology Vulvovaginal candidiasis : Epidemiology , microbiology and risk factors.* 2015;7828(December).
11. Sobel JD. *Vulvovaginal candidosis.* 2007;
12. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. *Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America.* *Clin Infect Dis.* 2015;62(4):409–17.
13. Rosati D, Bruno M, Jaeger M, Ten Oever J, Netea MG. *Recurrent vulvovaginal candidiasis: An immunological perspective.* *Microorganisms.* 2020;8(2):1–14.
14. BRASIL Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapeuticas para Atenção às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST).* Secr Vigilância em Saúde, Dep Doenças Condições Crônicas e Infecções Sex Transm. 2020;(0014125063):1–248.
15. Sobel, Jack D, Robert L Barbieri CAK. *Candida vulvovaginitis: Treatment.*

UpToDate. 2021;1–25.

16. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, Rompalo A, et al. Maintenance Fluconazole Therapy for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. *N Engl J Med*. 2004;351(9):876–83.
17. Kesmodel US, Dardmeh F, Alipour H. Probiotics in obstetrics and gynecology—Where is the future? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(9):1547–8.
18. Mizgier M, Jarzabek-Bielecka G, Mruczyk K, Kedzia W. The role of diet and probiotics in prevention and treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in adolescent girls and non-pregnant women. *Ginekol Pol*. 2020;91(7):412–6.
19. Itens P, Revis R, Uma P. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2015;24(2):335–42.
20. Schulz K, Altman D MD. CONSORT 2010 Statment: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Medicine*. 2010;
21. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *Int J Surg [Internet]*. 2014;12(12):1500–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.07.014>

22. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:1–8.
23. Wells G, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. The Ottawa Hospital. Available from: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
24. 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;0–1.
25. Pendharkar S, Brandsborg E, Hammarström L, Marcotte H, Larsson PG. Vaginal colonisation by probiotic lactobacilli and clinical outcome in women conventionally treated for bacterial vaginosis and yeast infection. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2015;15(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-0971-3>
26. Buggio L, Somigliana E, Borghi A, Vercellini P. Probiotics and vaginal microecology: Fact or fancy? *BMC Womens Health*. 2019;19(1):1–6.
27. Murina F, Graziottin A, Vicariotto F, De Seta F. Can *Lactobacillus fermentum* LF10 and *Lactobacillus acidophilus* LA02 in a slow-release vaginal product be useful for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis?: A clinical study. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(December):S102–5.
28. Ehrström S, Daroczy K, Rylander E, Samuelsson C, Johannesson U, Anzén B, et al. 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.
29. Davar R, Nokhostin F, Eftekhar M, Sekhavat L, Bashiri Zadeh M, Shamsi F. Comparing the Recurrence of Vulvovaginal Candidiasis in Patients Undergoing Prophylactic Treatment with Probiotic and Placebo During the 6 Months. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2016;8(3):130–3.
 30. De Seta F, Parazzini F, De Leo R, Banco R, Maso GP, De Santo D, et al. *Lactobacillus plantarum* P17630 for preventing *Candida* vaginitis recurrence: A retrospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2014;182:136–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.09.018>
 31. Vladareanu R, Mihiu D, Mitran M, Mehedintu C, Boiangiu A, Manolache M, et al. New evidence on oral *L. plantarum* P17630 product in women with history of recurrent vulvovaginal candidiasis (RWC): A randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(1):262–7.
 32. Martinez RCR, Franceschini SA, Patta MC, Quintana SM, Candido RC, Ferreira JC, et al. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14. *Lett Appl Microbiol.* 2009;48(3):269–74.
 33. Murina F, Graziottin A, Felice R, Radici GL, Di Francesco S. The Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Proposal of a Personalized Therapeutic Protocol. *ISRN Obstet Gynecol.* 2011;2011:1–4.
 34. Vicariotto F, Del Piano M, Mogna L, Mogna G. Effectiveness of the association of 2 probiotic strains formulated in a slow release vaginal product, in women

affected by vulvovaginal candidiasis: A pilot study. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(SUPPL. 1):73–80.

TÓPICO	Resultados									Discussão			Outras Informações			Nota Final	
ITEM	13A	13B	14A	14B	15	16	17A	17B	18	19	20	21	22	23	24	25	-
Russo, et al ²⁴																	76%
Murina, et al ³³																	48%
Pendhakar, et al ²⁵																	70%
Vladareanu, et al ³¹																	66%
Murina, et al ²⁷																	46%
Vicariotto, et al ³⁴																	54%

Legenda: Verde, item integralmente atendido pelo artigo (1). Vermelho, não ficou claro o cumprimento do item pelo artigo ou não foi cumprido (0)

Apêndice C – Análise do risco de viés dos estudos clínicos (RoB 2)

AUTOR	RANDOMIZAÇÃO	DESVIOS DAS INTERVENÇÕES PRETENDIDAS	DADOS FALTANTES NO DESFECHO	MEDIDAS DOS DESFECHOS	SELEÇÃO DO RESULTADO	AVALIAÇÃO GERAL
Russo, et al ²⁴						
Pendhakar, et al ²⁵						

Legenda: Verde, baixo risco de viés; Amarelo, algumas preocupações; Vermelho, alto risco de viés;

Apêndice D – Análise do risco de viés do estudo observacional (*Newcastle-Ottawa*)

AUTOR	DESENHO DE ESTUDO	SELEÇÃO (4 PONTOS)	COMPARABILIDADE (1 PONTO)	DESFECHO (3 PONTOS)	NOTA FINAL
Murina, et al ⁷	Estudo Observacional Multicêntrico <i>Open-label</i>	3	0	2	62,5%

ANEXOS

Anexo A – CONSORT checklist



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	_____
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	_____
Introduction			
Background and objectives			
	2a	Scientific background and explanation of rationale	_____
	2b	Specific objectives or hypotheses	_____
Methods			
Trial design			
	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	_____
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	_____
Participants			
	4a	Eligibility criteria for participants	_____
	4b	Settings and locations where the data were collected	_____
Interventions			
	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	_____
Outcomes			
	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	_____
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	_____
Sample size			
	7a	How sample size was determined	_____
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	_____
Randomisation:			
Sequence generation			
	8a	Method used to generate the random allocation sequence	_____
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	_____
Allocation concealment mechanism			
	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	_____
Implementation			
	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	_____
Blinding			
	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	_____
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	_____
Statistical methods			
	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	_____
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	_____
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)			
	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	_____
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	_____
Recruitment			
	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	_____
	14b	Why the trial ended or was stopped	_____
Baseline data			
	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	_____
Numbers analysed			
	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	_____
Outcomes and estimation			
	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	_____
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	_____
Ancillary analyses			
	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	_____
Harms			
	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	_____
Discussion			
Limitations			
	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	_____
Generalisability			
	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	_____
Interpretation			
	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	_____
Other information			
Registration			
	23	Registration number and name of trial registry	_____
Protocol			
	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	_____
Funding			
	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	_____

Anexo B – STROBE checklist

Tabela. Itens essenciais que devem ser descritos em estudos observacionais, segundo a declaração Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE), 2007.

Item	Nº	Recomendação
Título e Resumo	1	Indique o desenho do estudo no título ou no resumo, com termo comumente utilizado Disponibilize no resumo um sumário informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado
Introdução		
Contexto/Justificativa	2	Detalhe o referencial teórico e as razões para executar a pesquisa.
Objetivos	3	Descreva os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-existentes.
Métodos		
Desenho do estudo	4	Apresente, no início do artigo, os elementos-chave relativos ao desenho do estudo.
Contexto (setting)	5	Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento (follow-up) e coleta de dados.
Participantes	6	Estudos de Coorte: Apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção dos participantes. Descreva os métodos de acompanhamento. Estudos de Caso-Controlle: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e o critério-diagnóstico para identificação dos casos e os métodos de seleção dos controles. Descreva a justificativa para a eleição dos casos e controles Estudo Seccional: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes. Estudos de Coorte: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de expostos e não expostos. Estudos de Caso-Controlle: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de controles para cada caso.
Variáveis	7	Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, confundidores em potencial e modificadores de efeito. Quando necessário, apresente os critérios diagnósticos.
Fontes de dados/ Mensuração	8 ^a	Para cada variável de interesse, forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos utilizados na avaliação (mensuração). Quando existir mais de um grupo, descreva a comparabilidade dos métodos de avaliação.
Viés	9	Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de vies.
Tamanho do estudo	10	Explique como se determinou o tamanho amostral.
Variáveis quantitativas	11	Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável, descreva as categorizações que foram adotadas e porque.
Métodos estatísticos	12	Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controle de confundimento. Descreva todos os métodos utilizados para examinar subgrupos e interações. Explique como foram tratados os dados faltantes ("missing data") Estudos de Coorte: Se aplicável, explique como as perdas de acompanhamento foram tratadas. Estudos de Caso-Controlle: Se aplicável, explique como o pareamento dos casos e controles foi tratado. Estudos Seccionais: Se aplicável, descreva os métodos utilizados para considerar a estratégia de amostragem. Descreva qualquer análise de sensibilidade.
Resultados		
Participantes	13 ^a	Descreva o número de participantes em cada etapa do estudo (ex: número de participantes potencialmente elegíveis, examinados de acordo com critérios de elegibilidade, elegíveis de fato, incluídos no estudo, que terminaram o acompanhamento e efetivamente analisados) Descreva as razões para as perdas em cada etapa. Avalie a pertinência de apresentar um diagrama de fluxo
Dados descritivos	14 ^a	Descreva as características dos participantes (ex: demográficas, clínicas e sociais) e as informações sobre exposições e confundidores em potencial. Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse. Estudos de Coorte: Apresente o período de acompanhamento (ex: média e tempo total)
Desfecho	15 ^a	Estudos de Coorte: Descreva o número de eventos-desfecho ou as medidas-resumo ao longo do tempo Estudos de Caso-Controlle: Descreva o número de indivíduos em cada categoria de exposição ou apresente medidas-resumo de exposição. Estudos Seccionais: Descreva o número de eventos-desfecho ou apresente as medidas-resumo.
Resultados principais	16	Descreva as estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, assim como sua precisão (ex: intervalos de confiança). Deixe claro quais foram os confundidores utilizados no ajuste e porque foram incluídos. Quando variáveis contínuas forem categorizadas, informe os pontos de corte utilizados. Se pertinente, considere transformar as estimativas de risco relativo em termos de risco absoluto, para um período de tempo relevante.
Outras análises	17	Descreva outras análises que tenham sido realizadas. Ex: análises de subgrupos, interação, sensibilidade.
Discussão		
Resultados principais	18	Resuma os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo.
Limitações	19	Apresente as limitações do estudo, levando em consideração fontes potenciais de vies ou imprecisão. Discuta a magnitude e direção de vieses em potencial.
Interpretação	20	Apresente uma interpretação cautelosa dos resultados, considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade das análises, os resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.
Generalização	21	Discuta a generalização (validade externa) dos resultados.
Outras Informações		
Financiamento	22	Especifique a fonte de financiamento do estudo e o papel dos financiadores. Se aplicável, apresente tais informações para o estudo original no qual o artigo é baseado.

^a Descreva essas informações separadamente para casos e controles em Estudos de Caso-Controlle e para grupos de expostos e não expostos, em Estudos de Coorte ou Estudos Seccionais.

Nota: Documentos mais detalhados discutem de forma mais aprofundada cada item do checklist, além de apresentarem o referencial teórico no qual essa lista se baseia e exemplos de descrições adequadas de cada item (Vandenbroucke et al.^{24,25} A checklist do STROBE é mais adequadamente utilizada em conjunto com esses artigos (disponíveis gratuitamente no site das revistas PLoS Medicine [www.plosmedicine.org], Annals of Internal Medicine [www.annals.org] e Epidemiology [www.epidem.com]). No website da iniciativa STROBE (www.strobe-statement.org) estão disponíveis versões separadas de checklist para Estudos de Coorte, Caso-Controlle ou Seccionais. Reproduzida de von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Declaração STROBE: Diretrizes para a comunicação de estudos observacionais [material suplementar na internet]. Malta M, Cardoso LO, tradutores. In: Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. Rev Saude Publica. 2010;44(3):559-65.