



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**CURSO DE MEDICINA**

**CAROLINA MÁXIMO COUTINHO**

**OS TRATAMENTOS PARA VAGINOSE BACTERIANA DE REPETIÇÃO:**  
**UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**SALVADOR - BA**

**2023**

**CAROLINA MÁXIMO COUTINHO**

**OS TRATAMENTOS PARA VAGINOSE BACTERIANA DE REPETIÇÃO:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Cursos, apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no quarto ano do curso de Medicina.

Orientadora: Margarida Santos Matos

**SALVADOR**

**2023**

## RESUMO

COUTINHO, CM. Os tratamentos para vaginose bacteriana de repetição: Uma revisão sistemática. [monografia]. Bahia: Escola de Medicina, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Bahia; 2023.

**Introdução:** A vaginose bacteriana (VB) é uma disbiose vaginal, decorrente de um desequilíbrio da flora vaginal, onde há substituição dos *Lactobacilos spp.* por microorganismos anaeróbicos, com predominância da *Gardnerella vaginalis*, além de outras bactérias como *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, espécies de *Prevotella* e espécies de *Mobiluncus*. Grande parte das mulheres que apresentam VB sofrem de recidiva da doença, de forma que aproximadamente metade das que são tratadas sofrem reincidência em menos de um ano. As principais formas de tratamento consistem no uso isolado ou combinado de substâncias orais e tópicas, principalmente metronidazol e clindamicina, além do uso de probióticos. Outras opções de tratamento estão sendo avaliadas, buscando reduzir essas elevadas taxas de recidivas. **Objetivo:** Revisar ensaios clínicos sobre tratamentos farmacológicos para vaginose bacteriana recidivante no período de 2012 a 2022. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão da literatura nas bases de dados bibliográficas PubMed e LILACS, na língua portuguesa e língua inglesa. Foram selecionados apenas ensaios clínicos randomizados, publicados no período de 2012 a 2022. **Resultados:** A partir das estratégias de busca definidas, foram identificados 234 estudos, sendo incluídos nessa revisão, após análise dos critérios de inclusão e exclusão, 12 artigos no total. A maioria dos estudos analisou o uso de probióticos como intervenção (75% dos estudos), em diferentes vias de aplicação e em associação ao tratamento com antibióticos, enquanto os outros analisaram outras intervenções, como a comparação do uso de Metronidazol em diferentes dosagens, associada ao uso de Miconazol e a utilização de pílula contraceptiva oral combinada. Desses estudos, alguns consideraram o uso de probióticos associados ao tratamento com antibióticos para redução de recidivas da VB eficiente, enquanto outros demonstraram que sua utilização não interfere em melhores prognósticos, não recomendando seu uso. **Conclusão:** Os dados evidenciam, assim, que a utilização de novas terapias, destacando-se o uso de probióticos associados a antibióticos, devem ser consideradas e avaliadas como forma de tratamento farmacológico, embora não haja um consenso sobre a eficácia dessas medicações. Portanto, novos estudos acerca de inovações no tratamento da VB de repetição são necessários em virtude da prevalência da doença na população feminina, além da análise da eficiência das medicações já existentes.

**Palavras-chave:** Vaginose bacteriana. Repetição. Tratamento farmacológico. Probióticos.

## ABSTRACT

COUTINHO, CM. The treatments for recurrent bacterial vaginosis: A systematic review. [monography]. Bahia: School of Medicine, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Bahia; 2023.

**Introduction:** Bacterial vaginosis (BV) is a vaginal dysbiosis, resulting from an imbalance of the vaginal flora, where there is replacement of *Lactobacilli* spp. by anaerobic microorganisms, with a predominance of *Gardnerella vaginalis*, in addition to other bacteria, such as *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Prevotella* species and *Mobiluncus* species. Most women who have BV suffer from recurrence of the disease, which results in approximately half of the patients who are treated to suffer a recurrence in less than a year. The main forms of treatment consist in the isolated or combined use of oral and topical substances, mainly metronidazole and clindamycin, in addition to the use of probiotics. Other treatment options are being evaluated, seeking to reduce these high rates of recurrence. **Objective:** Review clinical trials on pharmacological treatments for recurrent bacterial vaginosis from 2012 to 2022. **Methodology:** A literature review was carried out in the bibliographic databases PubMed and LILACS, in Portuguese and English. Only randomized clinical trials, published between 2012 and 2022, were selected. **Results:** Based on the defined search strategies, 234 studies were identified, and 12 articles in total were included in this review, after analyzing the inclusion and exclusion criteria. The majority of studies analyzed the use of probiotics as an intervention (75% of studies), in different ways of application and in association with antibiotic treatment, while other studies analyzed different interventions, such as comparing the use of Metronidazole in different dosages, associated to the use of Miconazole and the use of a combined oral contraceptive pill. Of these studies, some considered the use of probiotics, in association to the antibiotic treatment, to reduce BV relapses to be efficient, while others demonstrated that their use does not interfere with better prognoses, not recommending its use. **Conclusion:** The data therefore shows that the use of new therapies, highlighting the use of probiotics associated with antibiotics, should be considered and evaluated as a form of pharmacological treatment, although there is no consensus on the effectiveness of these medications. Therefore, new studies on innovations in the treatment of recurrent BV are necessary due to the prevalence of the disease in the female population, in addition to analyzing the efficiency of existing medications.

**Keywords:** Bacterial vaginosis. Recurrent. Pharmacological treatment. Probiotics.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>4</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>6</b>
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>7</b>
1 FISIOPATOLOGIA .....	7
2 EPIDEMIOLOGIA .....	8
3 FATORES DE RISCO .....	9
4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E COMPLICAÇÕES .....	10
5 DIAGNÓSTICO .....	11
6 TRATAMENTO .....	11
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	<b>13</b>
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>15</b>
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>22</b>
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	<b>25</b>
<b>8 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>26</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Composta habitualmente por lactobacilos, a microbiota vaginal proporciona um ambiente equilibrado e impede a proliferação de patógenos no local. Os lactobacilos, dessa forma, propiciam um ambiente ácido, com pH entre 3,5 e 4,5, por meio da produção de ácido láctico e peróxido de hidrogênio, além de produzirem bacteriocinas e favorecerem formação de muco protetor, o que dificulta a proliferação de patógenos oportunistas<sup>1,2</sup>.

A vaginose bacteriana (VB) é uma disbiose vaginal, decorrente de um desequilíbrio da flora vaginal, onde há desaparecimento dos *Lactobacilos spp.* e proliferação de microrganismos anaeróbios, com predominância da *Gardnerella vaginalis*, além de outras bactérias como *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, espécies de *Prevotella* e espécies de *Mobiluncus*<sup>1</sup>. Essa alteração vaginal clinicamente se caracteriza por fluxo genital geralmente de cor acinzentada, com odor desagradável que piora no período menstrual e após atividade sexual<sup>2</sup>.

Sendo considerada a causa mais prevalente de alteração vaginal em mulheres no menacme, a vaginose bacteriana atinge em média de 10 a 30% das mulheres entre 17 e 49 anos em todo o mundo<sup>3</sup>, contudo, a sua maior frequência ocorre em algumas áreas do continente africano e é menos prevalente em algumas populações da Ásia e do continente europeu<sup>4</sup>.

Grande parte das mulheres que apresentaram vaginose bacteriana, sofrem de recidiva da doença, de forma que aproximadamente metade das que são tratadas sofrem reincidência desta disbiose em menos de um ano<sup>2</sup>. Por conta dessas elevadas taxas, mulheres que são medicadas duas vezes por conta de recidiva e apresentam outra infecção, serão submetidas a tratamento mais intensos e agressivos.

As principais opções de tratamento consistem no uso isolado ou associado de substâncias orais e tópicas, principalmente metronidazol e clindamicina. O uso de probióticos também é realizado, que pode ser combinado ou não com os antibióticos. Outras opções de tratamento estão sendo avaliadas, objetivando de reduzir as elevadas taxas de recidivas e as complicações causadas pela vaginose bacteriana<sup>1,5</sup>.

O presente estudo faz-se necessário uma vez que a vaginose bacteriana é a causa mais frequente de corrimento vaginal, com possíveis complicações para a saúde

feminina, se não tratada corretamente<sup>1,5</sup>. Mesmo após a realização do tratamento, a reincidência da doença continua acontecendo em um elevado número de mulheres, o que torna imperativo a melhor compreensão e análise dos tipos de tratamentos disponíveis, buscando reduzir as reinfecções e tratar adequadamente a doença.

A partir da análise da prevalência do tema e das atualizações das evidências sobre o tratamento da vaginose bacteriana de repetição, o estudo em vigência tem como objetivo geral revisar os ensaios clínicos acerca de tratamentos farmacológicos da vaginose bacteriana de repetição nos últimos dez anos.

## **2 OBJETIVOS**

### **1 GERAL**

- Revisar ensaios clínicos sobre tratamentos farmacológicos para a vaginose bacteriana recidivante no período de 2012 a 2022.

### **2 ESPECÍFICOS**

- Comparar a efetividade dos diversos tratamentos para vaginose bacteriana recidivante reportados em publicações científicas no período de 2012 a 2022
- Identificar terapêuticas não farmacológicas para a vaginose bacteriana de repetição
- Descrever e comparar os estudos selecionados quanto as características da amostra, local de estudo e vieses observados.



### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 1 FISIOPATOLOGIA

##### 1.1 MICROBIOTA HABITUAL

A microbiota vaginal natural é comumente habitada por bactérias anaeróbicas, principalmente os lactobacilos sp. (como *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. jensinii*), que são bacilos gram positivos que compõem mais de 90% dos microrganismos presentes na flora vaginal em mulheres em idade fértil<sup>5-7</sup>. Outros tipos de bactérias também estão presentes na flora vaginal habitual, porém em menores concentrações, como *Peptosreptococcus*, *Bacteroides*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* e *Peptococcus*<sup>1</sup>.

Os lactobacilos possuem papel essencial na proteção do ambiente, por meio da produção de ácido láctico, peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), além de outros componentes bacteriostáticos e bactericidas. A produção de ácido láctico mantém o pH vaginal entre 3.5 e 4.5, que proporciona um ambiente ácido, inibindo o desenvolvimento de patógenos oportunistas potencialmente causadores de infecções. O peróxido de hidrogênio age como um antimicrobiano, assim como as bacteriocinas, que impedem o crescimento de microrganismos prejudiciais, protegendo dessa forma a flora vaginal<sup>1,6-8</sup>.

##### 1.2 PATOGÊNESE DA VAGINOSE BACTERIANA

A vaginose bacteriana ocorre por um distúrbio na composição da flora vaginal, provocada por uma depleção de lactobacilos, secundária a disseminação de bactérias anaeróbicas no ambiente vaginal<sup>1</sup>. Não se sabe ao certo qual o fator desencadeante para a proliferação dessas bactérias, porém, dentre os principais tipos de etiologias da VG, estão: *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, espécies de *Prevotella* e espécies de *Mobiluncus*<sup>1,2</sup>.

Quando essa redução dos lactobacilos ocorre, há uma elevação do pH vaginal, proporcionando um ambiente ideal para o estabelecimento da vaginose bacteriana. Ademais, a *Gardnerella vaginalis* produz um biofilme no epitélio vaginal que viabiliza uma matriz para que outras bactérias se fixem, dificultando a ação de antibióticos para

erradicar a infecção. Essas bactérias produzem também descarboxilases, levando a produção elevada de aminas. Por conta do aumento nas quantidades de aminas voláteis, associado a elevação do pH vaginal, o ambiente adquire um odor fétido, descrito como “odor de peixe”<sup>1,2,9,10</sup>.

Dessa forma, poliaminas bacterianas, em conjunto com ácidos orgânicos produzidos, induzem a esfoliação de células do epitélio vaginal, por serem compostos citotóxicos, o que leva a formação de corrimento vaginal. As bactérias causadoras de VB aderem fixamente às células que foram esfoliadas, resultando na estruturação das “clue cells”, um achado característico de vaginose bacteriana<sup>10</sup>.

### **1.3 VAGINOSE BACTERIANA DE REPETIÇÃO**

Mulheres afetadas pela vaginose bacteriana frequentemente se queixam de recidiva da doença, mesmo após serem submetidas a tratamento. Sendo assim, aproximadamente 50% das mulheres que apresentaram a disbiose sofrem de reinfecção, no período de um ano. Não é definida precisamente a causa da recorrência nas mulheres, porém o tratamento torna-se mais complexo e na maioria dos casos são necessárias terapias mais agressivas<sup>2</sup>.

## **2 EPIDEMIOLOGIA**

Sendo considerada a disbiose vaginal mais comum em mulheres em idade reprodutiva, a prevalência da vaginose bacteriana varia significativamente de acordo com as regiões mundiais, condições socioeconômicas e etnia<sup>4,10</sup>.

Nos Estados Unidos, a vaginose bacteriana afeta cerca de 21 milhões de mulheres<sup>2</sup>. Nesse contexto, a incidência dessa vaginose tem uma variação considerável entre raças e etnias, visto que, em mulheres afro-americanas, tem-se uma prevalência de 51%, enquanto o valor é de cerca de 32% em mulheres hispânicas e 23% em mulheres brancas no país<sup>11</sup>. Ademais, um estudo realizado com 3739 mulheres em idade reprodutiva (de 14 a 49 ano) revelou que a prevalência da VB foi de 29,2%, sendo mais elevada em mulheres com maior número de parceiros sexuais durante a vida, mulheres com uma iniciação mais precoce e determinadas características sociodemográficas<sup>3</sup>.

Embora um estudo tenha revelado que a maior prevalência de VB na população mundial está concentrada em certas regiões africanas e a menor prevalência em regiões asiáticas e europeias, o padrão é constante em todo o continente, uma vez que algumas regiões africanas apresentam taxas de incidência de VB reduzidas, enquanto algumas áreas na Europa e na Ásia apresentam taxas elevadas<sup>4</sup>.

No Brasil, embora não existam muito estudos acerca da prevalência da VB, um estudo realizado em mulheres que apresentavam queixas sugestivas de VB no Ambulatório da Mulher do Centro de Atenção à Mulher do Instituto Materno-Infantil Professor Fernando Figueira (CAM-IMIP) em Recife (PE) demonstrou que a presença de “*clue cells*” foi identificada em praticamente todas as mulheres testadas (97,1%), além de que o maior número de casos ocorreu em mulheres entre 25 a 34 anos.

### 3 FATORES DE RISCO

O desenvolvimento da vaginose bacteriana e sua reincidência em mulheres é favorecido por alguns fatores de risco. Embora não seja classificada como uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST), a VB está intimamente associada com atividades sexuais, sendo mais prevalente em mulheres sexualmente ativas. A prática de atividades sexuais com múltiplos parceiros constitui um fator de risco importante para a disbiose, com uma prevalência de 58% em mulheres que tiverem quatro ou mais parceiros sexuais durante a vida; 43,4% em mulheres que tiveram dois a três parceiros; 22,4% em mulheres que tiveram apenas um parceiro durante a vida e 18,8% em mulheres não sexualmente ativas<sup>1</sup>, sendo mais frequente também quando não há uso de preservativo<sup>2</sup>.

Além disso, mulheres que praticam atividades sexuais com outras mulheres apresentam uma prevalência maior (cerca de 25 a 50% dos casos), quando comparadas a mulheres heterossexuais (cerca de 10 a 30% dos casos). Outros fatores de risco para a aquisição dessa vaginose é o uso regular de duchas vaginais, tabagismo, utilização de Dispositivo Intrauterino, estresse e uso de antibióticos. Ademais, mulheres de etnia hispânica e africana possuem maior susceptibilidade a desenvolver vaginose bacteriana<sup>1,2,4</sup>.

Acerca da vaginose bacteriana de repetição, alguns fatores que tornam as mulheres mais susceptíveis às reinfecções são: atividade sexual frequente sem uso de

preservativos; duchas vaginais; uso de DIU; resposta imune inadequada e resistência bacteriana aos imidazólicos<sup>12</sup>.

#### **4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E COMPLICAÇÕES**

É estimado que por volta de 50% das mulheres portadoras de vaginose bacteriana são assintomáticas. Porém, as manifestações clínicas mais comuns se apresentam como corrimento vaginal não viscoso, aderente, de coloração branca-acinzentada, com odor característico descrito como “odor de peixe” e em alguns casos, há ocorrência também de irritação vaginal<sup>2,10</sup>.

São diversos os efeitos da vaginose bacteriana na saúde feminina, com uma série de graves complicações ginecológicas e obstétricas, mesmo em mulheres que não apresentam sintomatologia de VB. Complicações obstétricas incluem corioamionite, infecções do fluido amniótico, febre pós-parto, além de que entre 10 a 30% de mulheres grávidas com VB terminam tendo partos pré-maturos, podendo ser acompanhados de morte fetal. Ademais, pode causar também abortos espontâneos, morte fetal intrauterina, ruptura de membranas pré-matura, infecções pós-aborto e infecções pós-parto<sup>1,2,10</sup>.

Acerca das complicações ginecológicas, mulheres podem apresentar inicialmente cervicites, endometrites, salpingites e infecções do trato urinário (ITU). Em consequência do dano ao cérvix pelas inflamações, bactérias podem migrar do trato genital inferior para o trato genital superior, atingindo as tubas uterinas e o útero, que leva ao desenvolvimento de Doença Inflamatória Pélvica (DIP), infertilidade tubária, câncer cervical e infecções pós-histerectomia<sup>1</sup>.

A presença de vaginose bacteriana é fortemente associada a predisposição para a aquisição de Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs), incluindo HIV, HPV, Herpes Vírus, Gonorréia e Clamídia. Isso ocorre em consequência à alteração da resposta imune local pelas bactérias causadoras de VB, levando a imunossupressão do ambiente vaginal, favorecendo o desenvolvimento de patógenos oportunistas<sup>10,13</sup>.

Ademais, a ocorrência de vaginose bacteriana de repetição pode levar a danos psicológicos nas mulheres, uma vez que a presença de corrimento vaginal mau

cheiroso pode causar constrangimento e fazer com que mulheres evitem ter relações sexuais<sup>2</sup>.

## 5 DIAGNÓSTICO

Para ratificar o diagnóstico da vaginose bacteriana, são utilizados os critérios de Amsel<sup>13</sup>. De acordo com esses critérios, é preciso que três dos quatro parâmetros a seguir estejam presentes: corrimento vaginal branco-acizentado homogêneo aderente às paredes vaginais; teste de aminas positivo; pH vaginal maior que 4.5; presença de “clue cells” no exame microscópico<sup>14</sup>. O teste de aminas consiste na adição de solução de hidróxido de potássio a 10% a secreção vaginal, que, se positivo, irá liberar um odor fétido característico (“odor de peixe”). A presença de “clue cells” no exame microscópico é um forte indicativo de vaginose bacteriana, uma vez que são células do epitélio vaginal esfoliadas, cobertas com *Gardnerella vaginalis*<sup>10,13</sup>.

Existem também os critérios de Nugent, que consiste na realização de uma bacterioscopia do esfregaço do conteúdo vaginal, identificando quantitativamente as espécies bacterianas. A análise do resultado é realizada por meio de um escore, em que: 0-3 é considerado padrão normal; 4-6 é considerado flora vaginal intermediária; 7-10 é considerado vaginose bacteriana<sup>13</sup>. Dessa forma, a Organização Mundial de Saúde (OMS) considera que o escore de Nugent é o método padrão ouro para diagnóstico de vaginose bacteriana para estudos<sup>1</sup>.

## 6 TRATAMENTO

O tratamento da vaginose bacteriana tem como finalidade impedir a proliferação das bactérias causadoras de VB, de modo a reestabelecer a flora vaginal habitual, rica em lactobacilos, eliminando a sintomatologia referidas pelas pacientes<sup>1</sup>. As principais recomendações terapêuticas são baseadas na utilização de antibióticos, com uma ação ampla contra patógenos anaeróbicos, principalmente nitroimidazólicos (metronidazol e tinidazol) e lincosamidas (clindamicina)<sup>1,4</sup>. Podendo estar associado ou não ao uso de antibióticos, tem-se estudos sobre a utilização de probióticos<sup>1</sup>, que são “bactérias associadas a efeitos benéficos para humanos e animais”<sup>15</sup>. Dessa forma, a utilização de probióticos de lactobacilos se baseia na restauração da flora

vaginal, porém seu uso se mantém controverso, diante das divergências de resultados de estudos publicados.

Como primeira linha de tratamento, a Organização Mundial de Saúde (OMS) possui algumas opções. A recomendação inicial é de 500mg de metronidazol, via oral, duas vezes por dia por uma semana; ou gel de metronidazol a 0,75% com uma aplicação intravaginal de 5g por noite durante cinco dias; ou então creme vaginal de clindamicina a 2%, com uma aplicação intravaginal de 5g por noite durante sete dias. Como opções de tratamento alternativas, a OMS propõe o uso de tinidazol oral, 2g por dia durante 2 dias; ou tinidazol oral, 1g por dia durante 5 dias; ou 300mg de clindamicina oral duas vezes por dia durante uma semana; ou então 100mg de óvulos de clindamicina intravaginal por noite durante três dias<sup>2,16</sup>.

É recomendado o tratamento para todas as mulheres grávidas sintomáticas, diante das complicações que podem ocorrer pela VB no período de gestação. Além disso, mulheres portadoras de HIV também devem ser tratadas, com as mesmas terapias que mulheres não portadoras de HIV<sup>2,16</sup>.

Quanto aos efeitos adversos das medicações, os imidazólicos podem causar sintomas como náuseas, vômitos, vertigem, xerostomia e cefaleia<sup>12</sup>. Ademais, a clindamicina intravaginal é preferível em casos de alergias ou intolerância a metronidazol e tinidazol. Além disso, gel intravaginal de metronidazol é preferível quando as mulheres não possuem alergia a metronidazol, porém não toleram o seu uso oral<sup>16</sup>.

Referente a vaginose bacteriana de repetição, não existe uma recomendação absoluta para o tratamento<sup>13</sup>, tratando-se de um tema passível a discussões e novas abordagens. Algumas possibilidades de terapia são: substituição do regime terapêutico; começar a terapêutica no momento em que o episódio de recorrência se iniciar; 500mg de metronidazol via oral duas vezes ao dia durante sete a quatorze dias. Caso as recidivas permaneçam, pode ser utilizado gel intravaginal de metronidazol a 0,75% duas vezes por semana durante quatro a seis meses, no entanto, podem surgir casos de reinfecção após todos esses tratamentos<sup>13</sup>. Dessa forma, perante a falta de concordância sobre o tema, torna-se relevante o estudo sobre as opções terapêuticas para o tratamento da vaginose bacteriana de repetição, analisando estudos mais atualizados acerca do assunto.

## **4 METODOLOGIA**

### **DESENHO DO ESTUDO**

O estudo trata-se de uma revisão sistemática, realizada por levantamento de estudos primários referentes ao tratamento da vaginose bacteriana de repetição, utilizando o protocolo PRISMA como referência.

### **CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE**

O trabalho em vigência abrange apenas ensaios clínicos randomizados, sendo excluídos outros tipos de estudos. Os estudos foram delimitados no período de tempo de publicação entre 2012 e 2022. Foram excluídos artigos em outros formatos de estudos (estudos observacionais, revisões sistemáticas, estudos quase experimentais) e fora do período de tempo delimitado.

### **FONTES DE DADOS**

Os trabalhos foram coletados nas bases de dados Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (PUBMED) e Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências e Saúde (LILACS).

### **CRITÉRIOS DE BUSCA**

Para a busca dos artigos, foram utilizados os seguintes descritores e operadores booleanos: “bacterial vaginosis” AND (recurrence OR recurrent OR persistent) AND (treatment OR therapy OR management). O período de coleta dos artigos ocorreu entre o segundo semestre de 2022 e o primeiro semestre de 2023. Foram selecionados estudos na língua portuguesa e língua inglesa. A partir da coleta, foi feita a organização dos artigos encontrados em uma planilha no Microsoft Excel, para leitura dos títulos e dos resumos dos artigos a serem incluídos na revisão.

### **VARIÁVEIS ANALISADAS**

As seguintes variáveis foram analisadas nos estudos: tipos de medicação utilizadas; vias de administração e posologia das medicações; tempo de avaliação dos tratamentos; idade das pacientes; número de reincidências da vaginose bacteriana; métodos diagnósticos para vaginose bacteriana; período dos estudos; tempo de seguimento; países em que os estudos foram realizados.

### **ASPECTOS ÉTICOS**

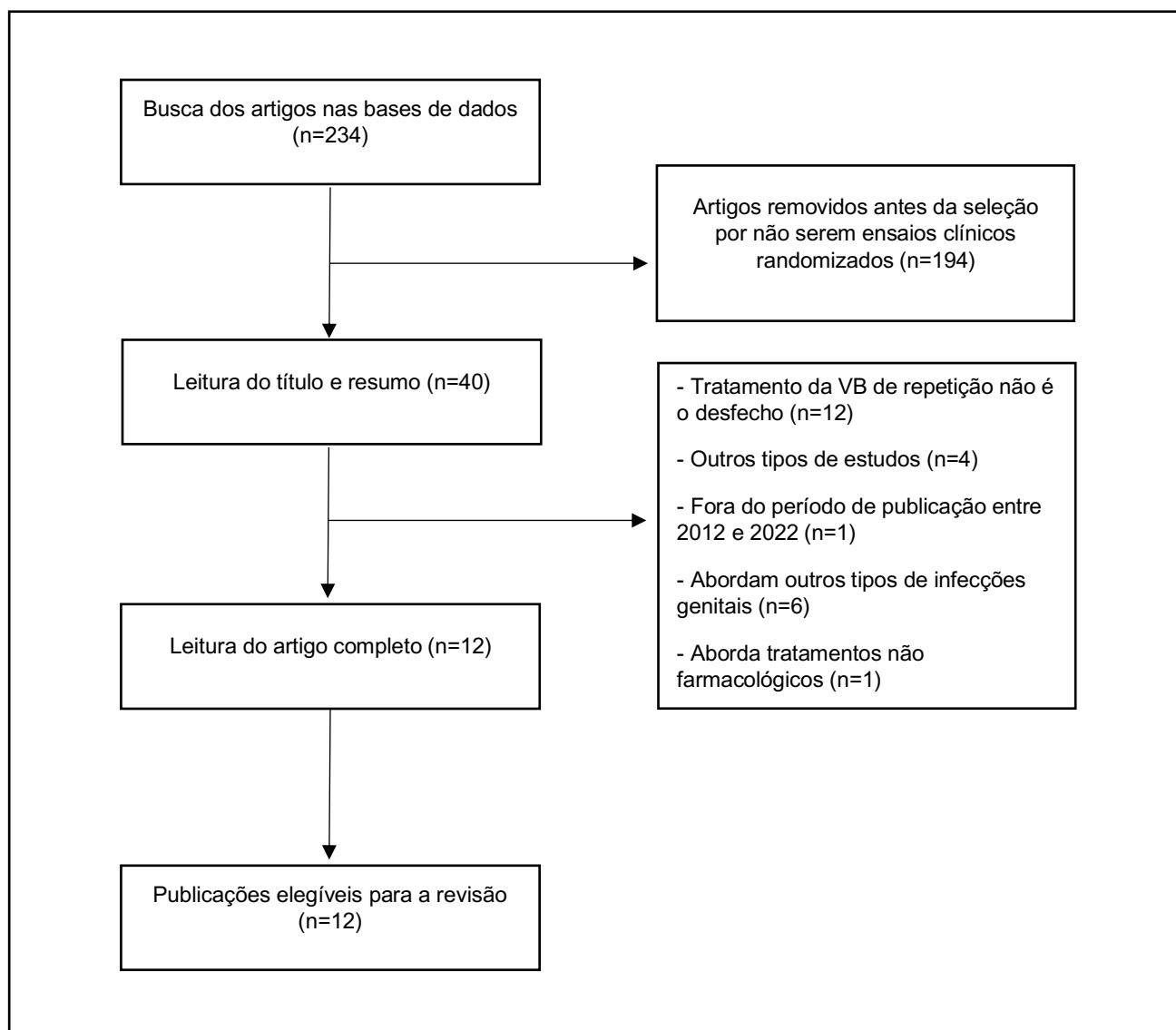
Por se tratar de uma Revisão Sistemática, não foi necessário submeter o estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).



## 5 RESULTADOS

A partir das estratégias de busca definidas, foram identificados 234 estudos, dentre os quais 194 foram excluídos por não se tratar de ensaios clínicos randomizados. Entre os 40 estudos restantes, 28 foram excluídos por não estarem de acordo com os critérios de inclusão determinados e 12 foram incluídos para leitura integral do estudo. Diante da leitura completa dos estudos, todos os 12 artigos foram selecionados para esta revisão, como mostra a figura abaixo (figura 1).

**Figura 1-** Processo de seleção dos estudos a serem incluídos no trabalho



Os estudos analisados foram publicados entre o período de 2012 a 2022, sendo que a maior prevalência ocorreu entre o período de 2019 a 2021 (66,66%)<sup>17-24</sup>. Nos anos de 2012, 2015, 2016, 2017 e 2022, não foram publicados nenhum estudo que se

adequassem aos critérios de inclusão dessa revisão (0%), conforme mostra a tabela abaixo (tabela 1).

**Tabela 01** – Características gerais dos estudos incluídos no trabalho (n=12)

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Local</b>	<b>Amostra</b>
Cohen CR <i>et al.</i> <sup>17</sup>	2020	Estados Unidos	228
Russo R <i>et al.</i> <sup>18</sup>	2019	Romênia	48
Bradshaw CS <i>et al.</i> <sup>25</sup>	2013	Austrália	450
Badawi NM <i>et al.</i> <sup>19</sup>	2021	Egito	60
Aguin TJ <i>et al.</i> <sup>26</sup>	2014	Estados Unidos	43
Bohbot JM <i>et al.</i> <sup>27</sup>	2018	França	98
Hakimi S <i>et al.</i> <sup>28</sup>	2018	Irã	100
Marcotte H <i>et al.</i> <sup>20</sup>	2019	África do Sul	39
Vodstrcil LA <i>et al.</i> <sup>21</sup>	2019	Austrália	95
Elsharkawy I <i>et al.</i> <sup>22</sup>	2021	Egito	273
Bradshaw CS <i>et al.</i> <sup>23</sup>	2021	Austrália	450
Reznichenko H <i>et al.</i> <sup>24</sup>	2020	Ucrânia	166

Em relação aos locais de realização dos estudos, foi-se analisado os países em que os estudos foram conduzidos, conforme mostra a tabela 1. Dessa forma, houve uma grande variedade de locais, com uma maior prevalência de realização na Austrália (25%)<sup>21,23,25</sup>, Egito (16,66%)<sup>19,22</sup> e Estados Unidos (16,66%)<sup>17,26</sup>. Além disso, ocorreram alguns estudos em países europeus (Romênia<sup>18</sup>, França<sup>27</sup> e Ucrânia<sup>24</sup>), na África do Sul<sup>20</sup> e no Irã<sup>28</sup>.

As amostras dos estudos incluídos nessa revisão totalizam 2.050 mulheres, como exposto na tabela 1. Os dois maiores estudos analisados englobaram 450 mulheres cada um<sup>23,25</sup>, enquanto os menores estudos obtiveram uma amostra de 39<sup>20</sup>, 43<sup>26</sup> e 48<sup>18</sup> mulheres, respectivamente. Dentre os 12 estudos analisados, 50% apresentaram uma amostra superior a 100 mulheres<sup>17,22–25,28</sup>.

Dentre as amostras dos estudos analisados, a maioria das participantes se encontravam dentro da faixa etária de período reprodutivo (dentro da menacme). Dessa forma, conforme mostra a tabela abaixo (tabela 2), a faixa etária variou

predominantemente dos 18 aos 50 anos, sendo que em todos os estudos, a idade mínima era de 18 anos. Alguns estudos incluíam participantes até os 45 anos (33,33%)<sup>17,21,24,28</sup>, alguns até os 50 anos (25%)<sup>18,23,25</sup>, dois estudos até os 40 anos<sup>20,22</sup>, um até os 44 anos<sup>19</sup> e dois estudos (16,66%)<sup>26,27</sup> não reportaram a idade máxima das participantes.

**Tabela 02.** Descrição dos dados obtidos nos estudos avaliados

<b>Autor</b>	<b>Idade</b>	<b>Tempo de seguimento</b>	<b>Intervenção</b>
Cohen CR <i>et al.</i> <sup>17</sup>	18-45 anos	24 semanas	Lactin-V ( <i>Lactobacillus crispatus</i> ) x Placebo
Russo R <i>et al.</i> <sup>18</sup>	18-50 anos	6 meses	Lactoferrina bovina (Respecta) x Placebo
Bradshaw CS <i>et al.</i> <sup>25</sup>	18-50 anos	6 meses	Clindamicina em creme ou estriol x Placebo x Probiótico ( <i>Lactobacillus</i> )
Badawi NM <i>et al.</i> <sup>19</sup>	18-44 anos	3 meses	Gel vaginal de metronidazol com nano partículas lipídicas sólidas x Metron (gel vaginal de metronidazol comercializado)
Aguin TJ <i>et al.</i> <sup>26</sup>	Média: 33.9 anos	3 meses	Metronidazol 500mg x Metronidazol com Miconazol 100mg x Metronidazol 750mg x Metronidazol 750 mg com Miconazol 250mg
Bohbot JM <i>et al.</i> <sup>27</sup>	18 anos ou +	196 dias	<i>Lactobacillus crispatus</i> (Physiollor) x Placebo
Hakimi S <i>et al.</i> <sup>28</sup>	18-45 anos	102 dias	Prebiótico 5mg em gel vaginal com 3 tabletes de metronidazol 250mg x Placebo 5mg em gel vaginal com 3 tabletes de metronidazol 500mg

**Tabela 2 continuação-** Descrição dos dados obtidos nos estudos avaliados

Marcotte H <i>et al.</i> <sup>20</sup>	18-40 anos	190 dias	Probióticos x Antibióticos e Probióticos x Antibióticos
Vodstrcil LA <i>et al.</i> <sup>21</sup>	18- 45 anos	6 meses	Pílula contraceptiva oral combinada x Práticas contraceptivas não hormonais
Elsharkawy I <i>et al.</i> <sup>22</sup>	18-40 anos	9 meses	Clindamicina com probióticos contínuos x Clindamicina com probióticos descontínuos
Bradshaw CS <i>et al.</i> <sup>23</sup>	18-50 anos	6 meses	Metronidazol oral com creme de Clindamicina via vaginal x Metronidazol com probióticos via vaginal x Metronidazol com Placebo
Reznichenko H <i>et al.</i> <sup>24</sup>	18-45 anos	4 meses	Verum ( <i>Lactobacillus crispatus</i> , <i>Lactobacillus brevis</i> e <i>Lactobacillus acidophilus</i> ) x Placebo

Já em relação ao tempo de seguimento dos estudos, ouve uma variância quanto as suas durações. Como visto na tabela 2, os menores estudos (16,66%)<sup>19,26</sup> possuem 3 meses de seguimento, enquanto o maior estudo durou 9 meses<sup>22</sup>. Dentre os estudos, 7 (58,33%) apresentaram um tempo de seguimento de cerca de 6 meses<sup>17,18,20,21,23,25,27</sup>.

Sobre as intervenções realizadas nos estudos avaliados, diferentes terapias e métodos foram utilizados, conforme a tabela 2. A maioria dos estudos analisou o uso de probióticos como intervenção (75%)<sup>17,18,20,22-25,27,28</sup>, enquanto outros estudos analisaram outros tipos de fármacos, como o uso de pílula contraceptiva oral combinada, quando comparada a práticas contraceptivas não hormonais<sup>21</sup>. Além disso, um dos estudos avaliou a eficácia de uma nova terapia com gel vaginal de

Metronidazol com nanopartículas lipídicas sólidas (NLSs), comparada ao uso de gel de Metronidazol comercializado habitualmente<sup>19</sup>. Ademais, houve um estudo que analisou o uso de Metronidazol e suas dosagens, associada ou não ao Miconazol<sup>26</sup>. Como a tabela 2 expõe, alguns estudos compararam a intervenção, única ou múltiplas, com o grupo placebo (58,33%)<sup>17,18,25,27,28,23,24</sup>, enquanto outros testaram intervenções nos grupos avaliados (41,66%)<sup>19-22,26</sup>.

Durante o curso dos estudos, para o diagnóstico da VB durante o seguimento, alguns critérios foram utilizados, conforme apresentado pela tabela abaixo (tabela 3). A maioria dos estudos utilizou a escala de Amsel (58,33%)<sup>17,19,21,22,24,26,28</sup>, sendo que desses, um utilizou 4 critérios de Amsel como diagnóstico (14,28%)<sup>26</sup>, um utilizou no mínimo 3 de 4 critérios de Amsel associado a sintomas típicos de VB (14,28%)<sup>24</sup>, dois utilizaram no mínimo 3 de 4 critérios (28,57%)<sup>19,22</sup> e três utilizaram a escala de Amsel associada ao escore de Nugent (42,86%)<sup>17,21,28</sup>. Além disso, os estudos restantes usaram como critério apenas o escore de Nugent, com 7 de 10 critérios (41,66%)<sup>18,20,23,25,27</sup>.

**Tabela 03.** Desfechos reportados nos estudos avaliados

<b>Autor</b>	<b>Critério para diagnóstico de VB</b>	<b>Desfecho</b>
Cohen CR <i>et al.</i> <sup>17</sup>	No mínimo 3/4 critérios de Amsel e escore de Nugent no mínimo 4/10	O uso de Lactin-V depois do tratamento com metronidazol resultou em uma significante menor incidência de recorrência do que o placebo.
Russo R <i>et al.</i> <sup>18</sup>	Escore de Nugent no mínimo 7/10	O uso de probióticos associados ao Respecta são eficazes na prevenção de recorrências da VB.
Bradshaw CS <i>et al.</i> <sup>25</sup>	Escore de Nugent no mínimo 7/10	O risco de recorrência da VB foi aumentado em pacientes com o mesmo parceiro antes e após o tratamento e em uso de contraceptivos contendo estrogênio.
Badawi NM <i>et al.</i> <sup>19</sup>	No mínimo 3/4 critérios de Amsel	Taxas de recorrência foram significativamente menores no grupo intervenção (16,66% x 33,33%).
Aguin TJ <i>et al.</i> <sup>26</sup>	4 critérios de Amsel	Doses maiores de metronidazol resultaram em ótimos resultados a curto prazo e melhoraram os resultados a longo prazo da VB.

**Tabela 3 continuação-** Desfechos reportados nos estudos avaliados

Bohbot JM <i>et al.</i> <sup>27</sup>	Escore de Nugent no mínimo 7/10	O uso repetido de <i>Lactobacillus crispatus</i> (Physiolor) é eficiente na prevenção de recorrência da VB, com primeiras recorrências significativamente mais tarde do que o grupo controle.
Hakimi S <i>et al.</i> <sup>28</sup>	No mínimo 3/4 critérios de Amsel; ou escore de Nugent no mínimo 4-6/10 com “ <i>clue cells</i> ” ou 7/10 sem “ <i>clue cells</i> ”	O tratamento com gel vaginal de prebióticos foi eficiente, adjuvante ao uso de metronidazol oral.
Marcotte H <i>et al.</i> <sup>20</sup>	Escore de Nugent no mínimo 7/10	O tratamento com uso de probióticos não resultou em taxas de cura da VB e não promoveu redução de recorrência da VB.
Vodstrcil LA <i>et al.</i> <sup>21</sup>	No mínimo 3/4 critérios de Amsel e escore de Nugent no mínimo 4/10	O tratamento com pílula contraceptiva oral combinada não promoveu redução da recorrência de VB.
Elsharkawy I <i>et al.</i> <sup>22</sup>	No mínimo 3/4 critérios de Amsel	O uso de creme vaginal de clindamicina, associado ao uso contínuo de probióticos é eficiente para a diminuição da recorrência de VB.
Bradshaw CS <i>et al.</i> <sup>23</sup>	Escore de Nugent no mínimo 7/10	O uso combinado de metronidazol oral com creme vaginal de clindamicina ou metronidazol oral com probiótico vaginal ( <i>L. acidophilus</i> ) não reduz as recorrências de VB.
Reznichenko H <i>et al.</i> <sup>24</sup>	No mínimo 3/4 critérios de Amsel e um sintoma ou uma combinação dos sintomas típicos de VB	O uso oral de próbióticos ( <i>L. crispatus</i> , <i>L. brevis</i> e <i>L. acidophilus</i> ) consegue diminuir significativamente as porcentagens de recorrência da VB em mulheres recém tratadas e prolongar as recorrências da VB.

Sobre o desfecho dos artigos, alguns consideram o tratamento eficiente e outros não consideraram os resultados promissores, como evidenciado na tabela 3. Cohen CR *et al.* (2020)<sup>17</sup> considerou que o uso de Lactin-V, um probiótico composto por *Lactobacillus crispatus*, após o tratamento com metronidazol, levou a uma menor incidência de recorrências de VB, quando comparado ao grupo placebo. Já Russo R *et al.* (2019)<sup>18</sup> considerou que o uso de probióticos, composto por *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus rhamnosus*, associados a lactoferrina (Respecta) são eficazes na prevenção de recorrências da VB. Bradshaw CS *et al.* (2013)<sup>25</sup> identificou que a recorrência não foi associada com o tratamento, mas que fatores como possuir

o mesmo parceiro antes e após o tratamento e o uso de contraceptivos contendo estrogênio aumentou o risco de recorrências.

Ainda sobre o desfecho dos estudos, Badawi NM *et al.* (2021)<sup>19</sup> concluiu que o uso de Metronidazol com NLSs reduziu as taxas de recorrência da VB. Aguin TJ *et al.* (2014)<sup>26</sup> identificou que maiores doses de metronidazol levaram a melhores resultados na recorrência. Bohbot JM *et al.* (2018)<sup>27</sup> identificou que o uso de Physiolor foi eficiente na prevenção de recorrências da VB, ao mesmo que Hakimi S *et al.* (2018)<sup>28</sup> relatou que o uso de gel vaginal com probióticos foi eficaz no tratamento. Já os estudos de Marcotte H *et al.* (2019)<sup>20</sup>, Vodstrcil LA *et al.* (2019)<sup>21</sup>, Bradshaw CS *et al.* (2021)<sup>23</sup> concluíram que os tratamentos propostos não foram eficientes na redução das recorrências de VB. Elsharkawy I *et al.* (2021)<sup>22</sup> relatou que o uso de creme vaginal de clindamicina com uso contínuo de probióticos conseguiu diminuir recorrências, como Reznichenko H *et al.* (2020)<sup>24</sup>, que demonstrou a diminuição pelo uso de probióticos orais.

## 6 DISCUSSÃO

A vaginose bacteriana é a principal causa de alterações vaginais em mulheres na menacme e sua recidiva ocorre em cerca de 50% das mulheres que são tratadas em menos de um ano<sup>1,3,5</sup>. Dessa forma, a busca por terapias farmacológicas para VB recidivante é fundamental, visando reduzir as taxas de reincidência e tratar efetivamente essas pacientes, uma vez que, se não tratadas corretamente, podem ocorrer uma série de complicações<sup>1,5</sup>. Os resultados encontrados nesse estudo demonstraram que a utilização de novas terapias, destacando-se o uso de probióticos associados a antibióticos, devem ser consideradas e avaliadas como forma de tratamento farmacológico, embora não haja um consenso sobre a eficácia dessas medicações.

Uma revisão sistemática com metanálise, realizada em 2022, analisou 18 estudos que utilizaram probióticos para o tratamento da vaginose bacteriana e obteve como resultados a diminuição da ocorrência de VB em pacientes que utilizaram probióticos associados a antibióticos, quando comparados ao uso isolado de antibióticos. Ademais, o uso de probióticos isolados, comparados ao grupo placebo, apresentou uma redução significativa das taxas de recorrência da VB no período de tempo de 1 a 3 meses, o que pode ser explicado por um aumento progressivo de resistência medicamentosa da flora vaginal, levando a uma redução da eficiência de terapias tradicionais com antibióticos (principalmente metronidazol e clindamicina)<sup>29</sup>.

Uma vez que a vaginose bacteriana é decorrente de distúrbios na composição da flora vaginal, que ocorrem pela redução da colonização dos lactobacilos, o uso de probióticos é fundamentado na restauração dessa flora<sup>1,30</sup>. Isso ocorre diante da premissa que os probióticos promovem uma homeostasia, além de redução de bactérias hostis, prevenção de novas infecções e regulação do sistema imune, sendo utilizados como alternativas em casos de patologias vaginais, como candidíase vaginal, tricomoníase e clamídia<sup>30</sup>. Por isso, em casos de VB recorrente, o uso de probióticos vem se mostrando como uma alternativa para o tratamento, em associação com o uso de antibióticos, que são a recomendação habitual, todavia, não há uma concordância para esses casos de VB recidivante<sup>4</sup>.

Ademais, a via de administração dos probióticos interfere na eficácia e nos resultados do tratamento, embora grande parte dos estudos realizados sobre o tema utilizem probióticos orais. Quando administrados por via oral, é necessário que as bactérias



dos probióticos sejam transferidas para o local de colonização para viabilizar o resultado específico esperado, sendo preciso que resistam o pH ácido presente trato gastrointestinal. Dessa forma, nas situações de disbiose, os probióticos preferencialmente devem ser transferidos para o local de colonização, que, nos casos de vaginose bacteriana, devem ser administrados preferivelmente por via vaginal, evitando necessidades de transferência para o local de ação e poupando preocupações a respeito da sobrevivência das bactérias<sup>31</sup>.

Todavia, embora não haja recomendações absolutas a respeito do tratamento das recidivas, o tratamento com antibióticos se mantém como principal orientação. Um grande foco de estudos com antibióticos para o tratamento das recorrências são alterações nas dosagens, vias de administração e combinações dos antibióticos utilizados nos regimes terapêuticos para VB não recidivante, sendo sugerido que em casos de recidivas não frequentes, o mesmo esquema terapêutico da VB habitual seja utilizado<sup>2,32</sup>. Outra sugestão é que em casos de diversas recorrências, um tratamento mais agressivo com os antibióticos seja feito, aumentando a frequência do metronidazol 500mg para duas vezes ao dia, durante 7 a 14 dias, ou ainda utilizando o gel intravaginal de metronidazol duas vezes por semana, durante 4 a 6 meses<sup>13,32</sup>. Porém, mesmo com essas alterações no esquema, a recorrência da VB ainda ocorre frequentemente<sup>1,2,13</sup>.

Outra medida de tratamento que já foi analisada com o objetivo de reduzir as recorrências da VB é o tratamento do parceiro sexual de mulheres com VB recidivante, embora a evidência acerca dessa intervenção seja inconclusiva e não existam recomendações formais acerca do tema. Essa opção terapêutica é baseada em estudos que propõem que bactérias associadas a VB podem ser carregadas pela genitália masculina e que VB recidivante é menos recorrente em mulheres que usam preservativos regularmente<sup>2,33</sup>, entretanto, há estudos demonstraram que não existe benefícios no tratamento do parceiro<sup>34</sup>.

Além de tratamentos farmacológicos, existem medidas a respeito de hábitos de vida que podem influenciar em redução de casos de recidivas da vaginose bacteriana. Sendo assim, medidas de higiene como evitar o uso de duchas vaginais e mudança de práticas no banho podem reduzir essas recorrências, além de parar de fumar<sup>2</sup>. Hábitos relacionados a atividades sexuais também influenciam na redução das

recorrências, como o uso regular de preservativos e diminuição do número de parceiros sexuais<sup>1,2</sup>.

A presente revisão possui como limitações uma quantidade restrita de estudos incluídos, com amostras insuficientes para estabelecer associações fundamentadas entre a utilização das terapias farmacológicas e a redução das reincidências de VB. Ademais, a restrição de idiomas dos estudos e o número limitado de bases de dados também se apresentam como limitações na presente revisão, de forma que estudos fora dessas restrições não foram incluídos na análise. Da mesma forma, a possibilidade de vieses de publicação nos estudos incluídos pode levar a uma superestimação dos resultados encontrados.

## **7 CONCLUSÃO**

A partir da análise dos resultados desse estudo, foi possível concluir que novos tratamentos farmacológicos para vaginose bacteriana recidivante tornam-se imprescindíveis, diante da alta prevalência da doença entre mulheres no período reprodutivo. Destaca-se, entre as terapias analisadas, o uso de probióticos como terapia emergente e complementar para os tratamentos habitualmente utilizados, por demonstrarem, em parte, resultados positivos na restauração da flora vaginal e redução de repetições da doença. Ademais, alterações nas dosagens e vias de administração dos antibióticos utilizados podem ser benéficas na tentativa de reduzir recidivas da VB.

Portanto, novos estudos acerca de inovações no tratamento da VB de repetição são necessários em virtude da prevalência da doença na população feminina, por meio de análises em maiores populações, maior tempo de seguimento para rastrear e analisar as recidivas da VB, busca por novas terapias farmacológicas e não farmacológicas, além de maiores investigações a respeito da eficácia de probióticos, quando comparados a outras terapias. Por fim, torna-se necessário a realização de estudos em países da América Latina, incluindo o Brasil, para análise das variáveis nessas populações, visando comparar os diversos tratamentos e a prevalência de resultados.

## 8 REFERÊNCIAS

1. Abou Chacra L, Fenollar F, Diop K. Bacterial Vaginosis: What Do We Currently Know? Vol. 11, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
2. Bagnall P, Rizzolo D. Bacterial vaginosis: A practical review. *J Am Acad Physician Assist*. 2017 Dec 1;30(12):15–21.
3. Allsworth JE, Peipert JF. Prevalence of Bacterial Vaginosis National Health and Nutrition Examination Survey Data. Vol. 109, *Obstet Gynecol*. 2007.
4. Joseph RJ, Ser HL, Kuai YH, Tan LTH, Arasoo VJT, Letchumanan V, et al. Finding a balance in the vaginal microbiome: How do we treat and prevent the occurrence of bacterial vaginosis? Vol. 10, *Antibiotics*. MDPI AG; 2021.
5. Bradshaw CS, Pirotta M, de Guingand D, Hocking JS, Morton AN, Garland SM, et al. Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis: Randomised placebo-controlled double-blind trial. *PLoS One*. 2012 Apr 3;7(4).
6. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 15;108(SUPPL. 1):4680–7.
7. Sobel JD. Is There a Protective Role for Vaginal Flora? 1999; *Curr Infect Dis Rep*. 1999; 1(4):379-383.
8. Larsson PG, Stray-Pedersen B, Rytting KR, Larsen S. Human lactobacilli as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis reduce the recurrence rate; a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BMC Womens Health*. 2008 Jan 15;8.
9. Donders GG, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Vereecken A, Van Bulck B, Spitz B. Pathogenesis of abnormal vaginal bacterial flora. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182(4):872-878.
10. Sobel JD. Vaginitis, Vulvitis, Cervicitis and Cutaneous Vulval Lesions. In: *Infectious Diseases, 2-Volume Set*. Elsevier; 2017. p. 483-491.e1.
11. Bautista CT, Wurapa E, Saterren WB, Morris S, Hollingsworth B, Sanchez JL. Bacterial vaginosis: A synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhoea infections. Vol. 3, *Military Medical Research*. BioMed Central Ltd.; 2016.
12. De Carvalho NS, Eleutério J, Travassos AG, Santana LB, Miranda AE. Protocolo Brasileiro para Infecções de Transmissão Sexual 2020: Infecções que causam fluxo vaginal. *Epidemiologia e Serviços de Saude*. 2021;30(Special issue 1).
13. Garcia AB, Lopes A, Filho S, Celeste M, Wender O, Fernandes CE, et al. Flavio Lucio Pontes Ibiapina Hilka Flávia Barra do E. Santo. 2016.

14. Amsel R, Patricia Totten MA, Carol Spiegel MA, S Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific Vaginitis Diagnostic Criteria and Microbial and Epidemiologic Associations. 1983.
15. Food and Agriculture Organization of the United Nations., World Health Organization. Probiotics in food : health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2006. 50 p.
16. Walensky RP, Jernigan DB, Bunnell R, Layden J, Kent CK, Gottardy AJ, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021 Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff (Serials) MMWR Editorial Board. 2021.
17. Cohen CR, Wierzbicki MR, French AL, Morris S, Newmann S, Reno H, et al. Randomized Trial of Lactin-V to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis. *New England Journal of Medicine*. 2020 May 14;382(20):1906–15.
18. Russo R, Karadja E, De Seta F. Evidence-based mixture containing *Lactobacillus* strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: A double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *Benef Microbes*. 2019;10(1):19–26.
19. Badawi NM, Elkafrawy MA, Yehia RM, Attia DA. Clinical comparative study of optimized metronidazole loaded lipid nanocarrier vaginal emulgel for management of bacterial vaginosis and its recurrence. *Drug Deliv*. 2021;28(1):814–25.
20. Marcotte H, Larsson PG, Andersen KK, Zuo F, Mikkelsen LS, Brandsborg E, et al. An exploratory pilot study evaluating the supplementation of standard antibiotic therapy with probiotic lactobacilli in south African women with bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis*. 2019 Sep 18;19(1).
21. Vodstrcil LA, Plummer ME, Fairley CK, Tachedjian G, Law MG, Hocking JS, et al. Combined oral contraceptive pill-exposure alone does not reduce the risk of bacterial vaginosis recurrence in a pilot randomised controlled trial. *Sci Rep*. 2019 Dec 1;9(1).
22. Elsharkawy I, Noureldin E, Mohamed E, Mohamed A, Abdeldayem H, Mansour SAM. Continuous versus interrupted use of vaginal probiotics plus vaginal clindamycin cream for bacterial vaginosis: a randomized controlled study. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2021 Jan 2;34(1):58–65.
23. Bradshaw CS, Pirodda M, de Guingand D, Hocking JS, Morton AN, Garland SM, et al. Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis: Randomised placebo-controlled double-blind trial. *PLoS One*. 2012 Apr 3;7(4).
24. Reznichenko H, Henyk N, Maliuk V, Khyzhnyak T, Tynna Y, Filipiuk I, et al. Oral Intake of Lactobacilli Can Be Helpful in Symptomatic Bacterial Vaginosis: A Randomized Clinical Study. *J Low Genit Tract Dis*. 2020 Jul 1;24(3):284–9.

25. Bradshaw CS, Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M, Pirotta M, Garland SM, et al. Recurrence of bacterial vaginosis is significantly associated with posttreatment sexual activities and hormonal contraceptive use. *Clinical Infectious Diseases*. 2013 Mar 15;56(6):777–86.
26. Aguin TJ, Akins RA, Sobel JD. High-Dose Vaginal Metronidazole for Recurrent Bacterial VaginosisVA Pilot Study. 2014.
27. Bohbot JM, Daraï E, Bretelle F, Brami G, Daniel C, Cardot JM. Efficacy and safety of vaginally administered lyophilized *Lactobacillus crispatus* IP 174178 in the prevention of bacterial vaginosis recurrence. Vol. 47, *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. Elsevier Masson SAS; 2018. p. 81–6.
28. Hakimi S, Farhan F, Farshbaf-Khalili A, Dehghan P, Javadzadeh Y, Abbasalizadeh S, et al. The effect of prebiotic vaginal gel with adjuvant oral metronidazole tablets on treatment and recurrence of bacterial vaginosis: a triple-blind randomized controlled study. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Jan 1;297(1):109–16.
29. Liu HF, Yi N. A A systematic review and meta-analysis on the efficacy of probiotics for bacterial vaginosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022, 26(1); 90-98.
30. Han Y, Ren Q ling. Does probiotics work for bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. Vol. 61, *Current Opinion in Pharmacology*. Elsevier Ltd; 2021. p. 83–90.
31. López-Moreno A, Aguilera M. Vaginal probiotics for reproductive health and related dysbiosis: Systematic review and meta-analysis. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2021.
32. Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015 [Internet]. Available from: [www.cdc.gov/std/treatment/resources.htm](http://www.cdc.gov/std/treatment/resources.htm)
33. Nelson DE, Dong Q, van der Pol B, Toh E, Fan B, Katz BP, et al. Bacterial communities of the coronal sulcus and distal urethra of adolescent males. *PLoS One*. 2012 May 11;7(5).
34. Amaya-Guio J, Viveros-Carreño DA, Sierra-Barríos EM, Martínez-Velasquez MY, Grillo-Ardila CF. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2016.