U.PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Tratamentos da Vaginose Bacteriana

Inês Maria de Sousa Trindade

M

2022



Tratamentos da vaginose bacteriana

Artigo de Revisão Bibliográfica

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Inês Maria de Sousa Trindade

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: up201604236@up.pt

Orientadora: Professora Doutora Célia Amorim Costa

Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia, Centro Materno Infantil do Norte,

Centro Hospitalar Universitário do Porto

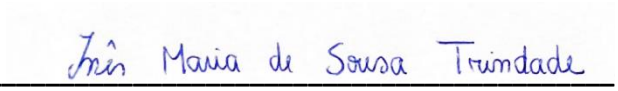
Professora Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar,

Universidade do Porto

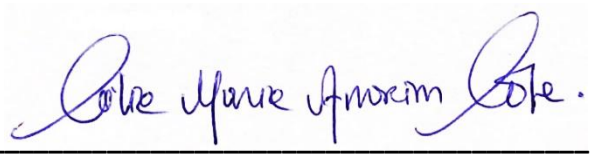
Endereço: cmcosta@icbas.up.pt

Maio, 2022

Porto, maio de 2022



(Estudante, Inês Maria de Sousa Trindade)



(Orientadora, Professora Doutora Célia Amorim Costa)

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Célia Amorim Costa, por ter aceite sê-lo, pelo apoio prestado na elaboração desta dissertação, e pela amabilidade e disponibilidade demonstradas ao longo de todo o processo.

Resumo

Introdução: A vaginose bacteriana (VB) é a disbiose vaginal mais comum e a principal causa de corrimento e mau odor vaginal, afetando muitas mulheres. Tem repercussões na autoestima e vida sexual, e está associada a aumento do risco de infeções sexualmente transmissíveis e complicações obstétricas. Embora os esquemas terapêuticos atualmente recomendados sejam eficazes no tratamento a curto prazo, a recorrência da infeção é muito frequente e um problema sem uma solução fácil.

Objetivo: Efetuar uma revisão bibliográfica sobre as abordagens terapêuticas na VB, com particular foco em estratégias alternativas, que visem melhorar a eficácia do tratamento a longo prazo, reduzindo o risco de recorrência.

Metodologia: Revisão de artigos indexados na base de dados PubMed®, obtidos utilizando termos *MeSH*, publicados entre Janeiro de 2000 e Fevereiro de 2022, escritos em inglês e/ou português. Outras referências bibliográficas foram obtidas através de referenciação cruzada.

Desenvolvimento: O tratamento padrão recomendado é metronidazol ou clindamicina, por via vaginal, ou oral. Vários tratamentos alternativos têm sido usados, isoladamente ou em conjunto com os anteriores, e têm mostrado ser, pelo menos, tão eficazes como o tratamento padrão, mas com menos efeitos adversos e melhor recuperação da microbiota vaginal saudável. Alguns exemplos são péptidos antimicrobianos, antissépticos, surfactantes, compostos naturais, agentes acidificantes, probióticos, prebióticos e os anéis intravaginais de poliuretano termoplástico. A evidência científica atual suporta a viabilidade do transplante de microbiota vaginal como tratamento eficaz a longo prazo da VB recorrente.

Conclusão: Nas últimas duas décadas, não houve nenhum grande avanço terapêutico que produzisse melhorias significativas nas taxas de cura a longo prazo da VB. O transplante de microbiota vaginal parece promissor como tratamento eficaz da VB recorrente, embora ainda sejam necessários mais estudos.

Palavras-chave: *Female, Bacterial Vaginosis, Microbiota, Lactobacillus, Bacterial Vaginosis Therapy, Anti-Bacterial Agents, Probiotics, Transplantation*.

Abstract

Introduction: Bacterial vaginosis (BV) is the most common state of dysbiosis and the main cause of vaginal discharge and bad odor, affecting many women. It has repercussions on self-esteem and sex life, and is associated with an increased risk of sexually transmitted infections and obstetric complications. Although the currently recommended treatment regimens are effective in the short term, recurrence is very frequent and is a problem without an easy solution.

Objective: To conduct a literature review on the treatment of bacterial vaginosis, focusing mainly on alternative strategies aiming to improve the long term effectiveness and reduce the risk of recurrence.

Methodology: Search of articles in PubMed® database, using *MeSH* terms, published between January 2000 and February 2022, written in English and/or Portuguese. Other bibliographic references were obtained by cross-referencing.

Development: The recommended standard treatment is metronidazole or clindamycin, either vaginally or orally. Several alternative treatments have been used, alone or combined with the above, and have shown to be, at least, as effective as the standard treatment, but with fewer adverse effects and better recovery of the healthy vaginal microbiota. Some examples are antimicrobial peptides, antiseptics, surfactants, natural compounds, acidifying agents, probiotics, prebiotics and thermoplastic polyurethane intravaginal rings. Current scientific evidence supports the feasibility of vaginal microbiota transplantation as an effective long term treatment for recurrent BV.

Conclusion: In the last two decades, there have been no major therapeutic advances that have produced significant improvements in the long term cure rates of BV. Vaginal microbiota transplantation seems promising as an effective treatment for recurrent BV, although further studies are still needed.

Keywords (*MeSH* from *Index Medicus*): *Female, Bacterial Vaginosis, Microbiota, Lactobacillus, Bacterial Vaginosis Therapy, Anti-Bacterial Agents, Probiotics, Transplantation*.

Lista de abreviaturas

AIVs	Anéis intravaginais
BAVB	Bactérias associadas à vaginose bacteriana
CDC	*Centers for Disease Control and Prevention*
CDQ	Cloreto de dequalínio
CLIN	Clindamicina
CST	*Community State Types*
CU	Colite ulcerosa
FOS	Frutooligossacarídeos
GOS	Galactooligossacarídeos
H_2O_2	Peróxido de hidrogénio
HPV	Vírus do papiloma humano
IST	Infeção sexualmente transmissível
IUSTI	*European International Union against sexually transmitted infections*
MET	Metronidazol
NSS	*Nugent Scoring System*
PPT	Parto pré-termo
SCV	Secreções cervicovaginais
TIN	Tinidazol
TMF	Transplante de microbiota fecal
TMV	Transplante de microbiota vaginal
TPU	Poliuretano termoplástico
VB	Vaginose bacteriana
VIH	Vírus da imunodeficiência humana
WHO	*World Health Organisation*

ÍNDICE

Agradecimentos i
Resumo ii
Abstract iii
Lista de abreviaturas iv
INTRODUÇÃO / OBJETIVOS 1
METODOLOGIA 2
VAGINOSE BACTERIANA 3
Epidemiologia e Fatores de Risco 3
Fisiopatologia 3
Apresentação clínica 5
Diagnóstico 6
Tratamento padrão 7
Recorrências 9
TRATAMENTOS ALTERNATIVOS 10
1. Outros antimicrobianos 11
Rifaximina 11
Secnidazol 11
2. Probióticos 12
3. Prebióticos 14
4. Antissséticos 16
Cloreto de dequalínio 16
Clorexidina 17
Octenidina e Fenoxietanol 17
5. Agentes Acidificantes 18
Ácido bórico 18
Ácido lático 18
6. Vitaminas 19
Vitamina C 19
Vitamina D 19
7. Carvão ativado 20
8. Fitoterapia 21
9. Péptidos antimicrobianos 22
Retrociclinas 22
Subtilosina 23

10. Surfactantes 23
11. Transplante de microbiota vaginal 23
VIA DE ADMINISTRAÇÃO ALTERNATIVA 27
Anel intravaginal de poliuretano termoplástico 27
DISCUSSÃO E CONCLUSÃO 29
BIBLIOGRAFIA 30

INTRODUÇÃO / OBJETIVOS

A vaginose bacteriana (VB) é a disbiose vaginal mais comum, causada pela substituição da microbiota vaginal saudável, que contém bactérias anaeróbias e aeróbias, das quais 95% correspondem a *Lactobacillus spp*. Na VB, há uma diminuição da prevalência de *Lactobacillus spp* e, consequentemente, proliferação de bactérias anaeróbias.[1] Classicamente, é caracterizada por corrimento abundante, associado a um odor intenso a peixe, contudo cerca de 50% das mulheres são assintomáticas. É a infeção vaginal mais comum em mulheres em idade reprodutiva, entre os 15 e os 44 anos.[1,2]

Embora o tratamento da VB seja eficaz a curto prazo, com taxas de cura de cerca de 80%, a recorrência da infeção aos 6 a 12 meses é frequente e independente da terapêutica usada, constituindo este um dos principais problemas associados a esta entidade.[2,3] A recorrência da VB pode ser explicada de várias formas: uma falha da antibioterapia usada em erradicar o biofilme e os patogénios responsáveis pela infeção; uma falha em restabelecer a microbiota vaginal saudável; ou uma combinação de ambas, entre outras.[3]

O objetivo desta dissertação é abordar a vaginose bacteriana e o seu impacto na saúde da mulher, com particular ênfase nas estratégias terapêuticas, nomeadamente abordagens alternativas, que visem melhorar a eficácia a longo prazo, superando uma das maiores limitações dos tratamentos atualmente recomendados, que é a elevada taxa de recorrência.

METODOLOGIA

Revisão bibliográfica, com recurso à base de dados PubMed®, utilizando os termos *MeSH do Index Medicus*: *Female, Bacterial Vaginosis, Microbiota, Lactobacillus, Bacterial Vaginosis Therapy, Anti-Bacterial Agents, Probiotics, Transplantation*, isolados ou combinados entre si. Foram selecionados artigos publicados entre Janeiro de 2000 e Fevereiro de 2022, escritos em inglês e/ou português. A partir destes artigos foram ainda obtidos outros artigos através das ferramentas *Cited by* e *Similar articles*. Quando conveniente, foram consultadas as referências bibliográficas dos artigos selecionados para completar a informação. Foram avaliados com base no título e resumo, tendo sido excluídos todos os artigos que não se enquadravam no tema do trabalho. No total, foram incluídos 53 artigos.

VAGINOSE BACTERIANA

Epidemiologia e Fatores de Risco

A prevalência de VB varia intra e internacionalmente. De acordo com vários estudos, a taxa de prevalência de VB é superior no continente Africano (45-55%), seguido do Asiático (20-30%) e, por fim, do Europeu (5-15%). Por outro lado, as mulheres brancas são menos propensas à infeção por VB em comparação com as mulheres negras.[1–3] A VB é mais prevalente em idade reprodutiva e são considerados fatores de risco: a existência de múltiplos parceiros sexuais, a mudança recente de parceiro sexual, a gravidez, os duches vaginais e o uso de dispositivos intrauterinos. Embora esteja associada à atividade sexual, a VB não é considerada uma infeção sexualmente transmissível (IST), podendo ocorrer em mulheres sem atividade sexual prévia. Ainda assim, a VB parece aumentar o risco de ISTs, nomeadamente por *Trichomonas vaginalis, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis,* HSV-2 e HIV-1. Mulheres que tenham relações sexuais com outras mulheres partilham os mesmos tipos de *Lactobacillus*, apresentando padrões concordantes de microbiota vaginal e risco aumentado de VB.[1,2,4]

Vários estudos sugerem que o uso de contracetivos hormonais diminui o risco de recorrência da VB e de disbiose vaginal. Esta associação pode ser explicada de, pelo menos, duas maneiras. Por um lado, níveis adequados de estrogénio aumentam a produção de glicogénio, nas células epiteliais da vagina, que serve como fonte de carboidratos para os *Lactobacillus*. Estes produzem ácido láctico, que auxilia na manutenção do pH vaginal e previne o crescimento excessivo de bactérias associadas à VB (BAVB). Por outro lado, a menstruação influencia negativamente a microbiota vaginal, pelo que a contraceção hormonal, ao diminuir a hemorragia uterina durante a menstruação, diminui a variação da flora vaginal ao longo do ciclo menstrual. Este efeito é particularmente notado com os progestativos.[5,6]

Fisiopatologia

O microbioma vaginal é um microecossistema complexo e dinâmico que sofre, constantemente, flutuações durante o ciclo menstrual e durante toda a vida da mulher. A mucosa vaginal é composta por um epitélio escamoso estratificado não queratinizado coberto por secreções cervicovaginais. A mucosa obtém oxigénio, glicose e outros nutrientes por difusão dos tecidos submucosos subjacentes, devido ao suprimento sanguíneo limitado que recebe. Por conseguinte, o habitat estabelecido é relativamente anaeróbio. A vagina abriga uma comunidade microbiana complexa que subsiste numa relação simbiótica com o hospedeiro.[7]

O hospedeiro fornece um habitat húmido, nutritivo e quente, ótimo para a proliferação bacteriana, enquanto a microbiota residente produz fatores antimicrobianos e anti-inflamatórios, constituindo assim a primeira linha de defesa contra microrganismos oportunistas. Contudo, este equilíbrio pode ser quebrado quer por fatores internos, quer por fatores externos, levando a um estado de disbiose.[7]

Atualmente, sabe-se que o microbioma vaginal de mulheres saudáveis e assintomáticas pode ser dominado por outras espécies que não *Lactobacillus*, contrariando assim a ideia previamente existente. A *Candida albicans*, entre outras bactérias e fungos, pode coexistir em microbiotas vaginais saudáveis, em quantidades variáveis, embora o seu papel no ecossistema vaginal não esteja esclarecido, e, por isso, ainda seja apontada como um microrganismo oportunista.[8]

Definiram-se cinco tipos de *Community State Types* (CST) em termos de microbioma vaginal, tendo por base a constituição e quantidade relativa das espécies bacterianas vaginais presentes em mulheres saudáveis em idade reprodutiva. Os CSTs I, II, III e V são dominados por *L. crispatus, L. gasseri, L. iners* e *L. jensenii*, respetivamente. O CST IV refere-se a uma comunidade microbiana altamente diversificada, caracterizada por bactérias anaeróbias estritas. Embora este CST seja considerado normal, está associado a um maior risco de disbiose, nomeadamente da disbiose mais comum, a VB.[7,8]

As espécies de *Lactobacillus* proliferam no ambiente anaeróbio vaginal e produzem vários compostos antimicrobianos, como o ácido lático, o peróxido de hidrogénio (H_2O_2) e bacteriocinas.[7]

O ácido lático é responsável pela acidificação da vagina, mantendo um pH vaginal de 3,5-4,5, que impede a colonização por agentes patogénicos. É constituído por dois isómeros, o isómero "ácido D-lático" e o isómero "ácido L-lático", sendo que o primeiro desempenha um papel antimicrobiano mais importante que o segundo. Os *Lactobacillus spp* são a principal fonte de ácido D-lático e ácido L-lático, enquanto as células epiteliais contribuem com cerca de 20% do ácido L-lático. Consoante a espécie de *Lactobacillus*, a produção destes isómeros varia, determinando assim a extensão da proteção do ecossistema vaginal. As espécies *L. crispatus* e *L. gasseri* produzem ambos os isómeros, estando associadas a eubiose e alta estabilidade do microbioma vaginal. Contrariamente, *L. iners* produz somente o isómero L, estando associada a estados de disbiose e instabilidade do microbioma vaginal. O ácido lático tem ainda ação bactericida e propriedades imunomoduladores importantes.[7,8]

O papel do H_2O_2 permanece controverso. Alguns estudos demonstraram que tem efeitos positivos na inibição do crescimento excessivo de microrganismos patogénicos. Contudo, outros

estudos mostraram que em níveis elevados, apresenta maior capacidade antimicrobiana contra os *Lactobacillus spp*, afetando negativamente a homeostasia do microbioma vaginal.[7]

Os *Lactobacillus spp* também sintetizam bacteriocinas, capazes de permeabilizar a membrana celular de microrganismos patogénicos, impedindo o seu crescimento e multiplicação. Além disso, conseguem aderir às células epiteliais vaginais e competir com outros microrganismos pelos locais de ligação.[7]

Há ainda produção de um outro grupo de proteínas com ação antimicrobiana, os surfactantes, que alteram a tensão à superfície, dificultando a adesão bacteriana, evitando a formação de biofilmes.[8]

A VB carateriza-se por uma alteração do microbioma vaginal fisiológico com depleção de *Lactobacillus spp,* e consequente diminuição da produção de ácido lático e alcalinização do pH vaginal, promovendo o sobrecrescimento de bactérias anaeróbias potencialmente patogénicas. Sabe-se que este processo envolve a formação de um biofilme, isto é, um agregado estruturado de bactérias que possuem interações sinérgicas, capazes de aderir a um tecido biológico.[8,9]

Embora polimicrobiano, tal como mencionado anteriormente, o biofilme é constituído principalmente por aglomerados de *Gardnerella vaginalis*. Esta foi a primeira bactéria e a mais frequentemente associada á VB e possui uma notável capacidade de aderir fortemente às células epiteliais vaginais, facilitando a adesão e o crescimento de outros anaeróbios associados à VB, como *Atopobium vaginae, Mobiluncus mulieris, Prevotella bivia, Fusobacterium nucleatum* e *Peptoniphilus spp*. A *G. vaginalis* ao aderir às células epiteliais vaginais dá origem às *clue cells*. Estas correspondem a células epiteliais da vagina cobertas por cocobacilos, o que lhes confere o seu aspeto pontilhado, e o seu nome advém do facto de serem um achado muito sugestivo para o diagnóstico da VB. O biofilme representa assim um evento chave para o estabelecimento da doença, mas também na falência do seu tratamento e consequente recorrência, uma vez que a estrutura do biofilme impede a penetração dos antimicrobianos na matriz e o contacto com os microrganismos.[9]

Apresentação clínica

A VB é a causa mais comum de corrimento e mau odor vaginal, juntamente com a candidíase vulvovaginal. Ainda que aproximadamente 50% das mulheres sejam assintomáticas, a VB carateriza-se classicamente por corrimento vaginal abundante, branco-acinzentado, fluido e homogéneo, aderente à parede vaginal, associado a um odor intenso a peixe. Este odor

caraterístico é originado pela produção de aminas pelas bactérias anaeróbias. Essas aminas volatilizam mais com o aumento do pH, pelo que as doentes frequentemente referem que esse odor se torna mais intenso após as relações sexuais e durante a menstruação, visto que o pH vaginal fica mais alcalino nestas situações devido à presença de sémen e de sangue, respetivamente.[2,10]

Um estudo desenvolvido em 2013 sobre o impacto da VB recorrente em vários domínios da vida da mulher, concluiu que o sintoma mais perturbador para a maioria das mulheres era o odor intenso e que o maior impacto se verificava na vida sexual e intimidade, devido à forte preocupação de que os seus parceiros sexuais notassem "o cheiro". Algumas mulheres referiram também evitar situações sociais, atividades recreativas, ficar em pé ou sentar-se muito perto de outras pessoas com medo de que reparassem no odor.[11]

A VB está ainda associada a várias complicações obstétricas e ginecológicas, incluindo aborto espontâneo, rotura prematura de membranas, parto pré-termo (PPT), endometrite pós-aborto ou pós-parto, doença inflamatória pélvica e infeções pélvicas pós-operatórias.[9,12] Num grande estudo de coorte de 2020, foi possível estabelecer uma associação entre a VB e o parto pré-termo e baixo peso à nascença, sendo que as grávidas com VB no 2º trimestre, apresentavam 40% mais probabilidade de ter um PPT e um recém-nascido com baixo peso, em comparação com as grávidas sem VB. Esta associação foi independente de outros fatores de risco para PPT. Uma possível explicação para esta complicação é a progressão da inflamação vaginal para as membranas fetais, com corioamnionite e consequente rutura prematura das membranas, levando assim a PPT. Adicionalmente, neste mesmo estudo, o risco de endometrite pós-parto foi 6,1% superior em mulheres com VB. Assim, perante a suspeita de endometrite no período pós-parto recomenda-se a pesquisa ativa de VB, de modo que esta seja diagnosticada e tratada atempadamente, reduzindo assim a morbilidade associada à infeção pós-natal.[13]

Diagnóstico

O diagnóstico da VB pode ser feito tendo por base critérios clínicos, o exame microscópico a fresco e a coloração de esfregaço vaginal por *Gram*, sendo este atualmente o *gold standard*.[2]

Os Critérios de *Amsel* para o diagnóstico de VB baseiam-se em quatro pontos: (1) corrimento homogéneo, acinzentado, aquoso, aderente; (2) pH > 4,5; (3) presença de *clue cells* no exame a fresco; (4) teste das aminas positivo. O teste das aminas é realizado adicionando uma gota de KOH a 10% às secreções vaginais e caso resulte no odor a peixe característico da VB é considerado positivo. Se estiverem presentes pelo menos 3 destes 4 critérios, podemos afirmar o

diagnóstico de VB. Contudo, os critérios de *Amsel* apresentam algumas limitações.[1,2,9] A presença de sémen pode levar a um teste das aminas falsamente positivo e a um pH vaginal > 4,5, as secreções produzidas por *Candida* e *Trichomoniasis* podem simular a aparência do corrimento da VB e a presença de clue cells pode dever-se, por exemplo, a células degenerativas ou pus.[1]

Existem outros scores, baseados na técnica de coloração por *Gram*, como é o caso do *Nugent Scoring System (NSS)*. A pontuação é obtida com base na quantificação dos diferentes morfotipos presentes: bastonetes Gram positivos (*Lactobacillus*), cocobacilos Gram variáveis (*G. vaginalis, Prevotella, Peptostreptococcus, Bacteroides*) e bacilos curvos Gram variáveis. A VB é diagnosticada em amostras que apresentem uma substituição de *Lactobacillus* por microrganismos anaeróbios, que se traduz numa pontuação ≥ 7. Com uma sensibilidade de 89% e especificidade de 83%, o *NSS* permanece o gold standard do diagnóstico da VB. Contudo, a técnica da coloração de Gram pode demorar 1 a 2 dias a confirmar o diagnóstico, pelo que os critérios de *Amsel* continuam a ser muito utilizados na prática clínica. [9,14]

Ambos os métodos estão sujeitos à variabilidade interobservador, pelo que, uma combinação dos critérios clínicos de *Amsel* e a pontuação laboratorial de *Nugent* pode ser benéfica para um diagnóstico mais preciso.[15]

Há testes rápidos de diagnóstico comercializados há vários anos e caraterizam-se pela sua simplicidade e rapidez, podendo ser executados por qualquer profissional de saúde ou mesmo pela própria doente. A maioria determina o pH vaginal, no entanto existem também testes rápidos que estimam os níveis de aminas ou detetam a presença de determinadas enzimas envolvidas na VB, que também demonstraram altos níveis de especificidade e sensibilidade. O uso de um teste rápido simples e acessível que combine a determinação do pH vaginal e o teste das aminas num só teste tem sido sugerida como potencial método diagnóstico, principalmente em ambientes com recursos limitados.[15]

Tratamento padrão

O tratamento está indicado apenas em mulheres sintomáticas, com exceção das mulheres assintomáticas que vão ser submetidas a procedimentos invasivos ginecológicos. Não está recomendado o tratamento dos parceiros sexuais.[2]

As guidelines internacionais propõem o tratamento com antibióticos, preferencialmente metronidazol (MET) ou clindamicina (CLIN), ou alternativamente tinidazol (TIN), por via oral ou intravaginal. O MET continua a ser o antimicrobiano mais comummente usado para o tratamento

da VB. Uma revisão sistemática de ensaios clínicos concluiu que o MET e a CLIN têm igual eficácia, comparando as formulações orais e vaginais. Contudo, a CLIN apresentou uma menor taxa de efeitos adversos. O TIN é um nitroimidazol de 2ª geração, com uma semivida de 12 a 14h, superior à do MET, de cerca de 6 a 7h, e com um melhor perfil de efeitos adversos.[9]

Segundo as recomendações do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), existem 3 opções de 1ª linha para o tratamento da VB:

- MET, 500mg, via oral, 2 vezes por dia durante 7 dias;
  OU
- MET tópico 0,75% 5g, via intravaginal, 1 vez por dia durante 5 dias;
  OU
- CLIN tópica 2% 5g, via intravaginal, 1 vez por dia durante 7 dias.

Como esquema alternativo estão recomendados o TIN, *per os*, ou a CLIN, oral ou intravaginal.[9]

As orientações da Revisão dos Consensos em Infeções Vulvovaginais, realizada em 2012, pela Sociedade Portuguesa de Ginecologia, assemelham-se às recomendações do CDC, apenas com uma exceção nos esquemas alternativos, que segue as guidelines da *European International Union against sexually transmitted infections* (IUSTI) / *World Health Organisation* (WHO), que introduziram o cloreto de dequalínio como opção terapêutica alternativa.[2]

É aconselhada a abstinência sexual ou o uso de preservativo durante o tratamento. De salientar que as formulações tópicas de CLIN, em creme ou óvulos, reduzem a eficácia dos preservativos devido aos óleos minerais que contêm.[2]

O tratamento de mulheres grávidas assintomáticas é controverso. Uma revisão sistemática da *Cochrane*, realizado em 2013, sobre o uso de antibioterapia no tratamento da VB durante a gravidez, concluiu que apesar deste tratamento ser eficaz na erradicação da doença, o risco de PPT não foi significativamente menor. Esta revisão fornece fraca evidência de que o rastreio e tratamento da VB em todas as gestantes, incluindo as assintomáticas, conseguirá prevenir o PPT e as suas consequências.[16]

O tratamento da VB é recomendado nas grávidas sintomáticas, seguindo um dos seguintes esquemas terapêuticos:

- MET, 500 mg, via oral, 2 vezes por dia durante 7 dias;
  OU

- MET, 250 mg, via oral, 3 vezes por dia durante 7 dias;
  OU
- CLIN, 300 mg, via oral, 2 vezes por dia durante 7 dias.[2]

Um estudo de revisão mostrou haver uma redução do risco de rutura prematura de membranas e baixo peso ao nascimento após o tratamento com MET oral, contudo sem redução do risco de PPT. Estes efeitos não foram observados com o tratamento tópico. Embora não esteja completamente esclarecido porque é que a via oral parece ser superior à via intravaginal, acredita-se que o tratamento oral erradica os microrganismos do trato genital superior e inferior, em comparação com o tratamento vaginal que atua apenas no trato genital inferior.[13] Ainda assim, e uma vez que a terapêutica tópica não é inferior à terapêutica oral na cura da VB ou prevenção de PPT, o CDC recomenda quer a via oral, quer a via tópica para o tratamento das gestantes sintomáticas.[17]

O MET pode ser utilizado durante toda a gravidez, visto que não foram demonstrados efeitos teratogénicos no feto. Não obstante, deve considerar-se a suspensão da amamentação durante o tratamento com MET e nas 12 a 24h após a última toma do fármaco, de modo a reduzir a exposição do bebé ao mesmo. Por outro lado, o uso de TIN não está recomendado, dado que a sua segurança na gravidez não está comprovada.[2]

Recorrências

As taxas de cura da VB a curto prazo após a terapia recomendada como primeira linha aproximam-se dos 80%, contudo, e é aqui que reside o maior desafio desta patologia, as taxas de recorrência aos 6 a 12 meses são superiores a 50%.[1,3]

A VB recorrente ainda não tem uma definição universalmente estabelecida. No entanto, é globalmente aceite que a existência de casos repetidos de VB após o tratamento seja indicativa de VB recorrente.[3]

Independentemente do esquema terapêutico prescrito, muitas mulheres têm recorrência da infeção dentro de 3 a 12 meses. Para o tratamento das recorrências está recomendado MET tópico, 2 vezes por semana, durante 4 a 6 meses. Porém, estudos com a terapêutica de manutenção com MET tópico, na posologia recomendada, *versus* grupo placebo revelaram que, no total, apenas 35% das mulheres estavam livres de recorrência aos 12 meses após terminarem o tratamento e que no grupo do MET houve mais episódios de candidíase vulvovaginal.[2]

Diferentes estudos sugerem que a falta de eficácia dos tratamentos antimicrobianos convencionais e as altas taxas de recorrência da VB se devem à sua incapacidade em erradicar completamente o biofilme vaginal e/ou aos impactos negativos da antibioterapia na microbiota vaginal saudável. Um estudo recente concluiu que o MET não é capaz de desintegrar os biofilmes de *G. vaginalis* existentes, sendo que estes permaneceram totalmente intactos após 40h sob a ação do MET em concentrações iguais ou superiores a 0,1 mg/mL.[9]

A evidência disponível sugere que a VB recorrente pode ser causada por reinfeção por um parceiro sexual colonizado por microrganismos associados à VB. A literatura apoia esta hipótese, uma vez que vários estudos mostraram que as taxas de recorrência são menores entre mulheres que se abstiveram da prática sexual ou usaram preservativo consistentemente, em comparação com mulheres que tiveram relações sexuais desprotegidas. Contudo, vários ensaios clínicos controlados por placebo, incluindo ensaios duplamente cegos, determinaram que não houve melhorias nas taxas de recorrência da VB após o tratamento dos parceiros sexuais. Muitos outros ensaios controlados sobre o tratamento do parceiro sexual masculino demonstraram que este método não é adequado para o tratamento da VB.[1,3] Um estudo de coorte desenvolvido ao longo de 12 meses apurou que mulheres jovens que tinham relações sexuais com penetração vaginal eram mais propensas a ter uma microbiota vaginal dominada por *G. vaginalis*, do que mulheres abstinentes, sugerindo que há transmissão sexual de microrganismos comensais e potencialmente patogénicos. No entanto, o tratamento dos parceiros sexuais não está, atualmente, recomendado.[18]

Ainda não está claro se a recorrência da VB é predominantemente devido à falha dos atuais regimes de antibioterapia em erradicar as BAVB e o biofilme, à incapacidade de algumas mulheres em restabelecer uma microbiota vaginal saudável dominada por *Lactobacillus spp*, à reinfeção pelos parceiros sexuais ou a uma combinação destes fatores.[19]

TRATAMENTOS ALTERNATIVOS

Uma vez que é pertinente encontrar novas abordagens para a VB, que promovam um microbioma vaginal com predominância de *Lactobacillus* e destruam o biofilme vaginal e, assim, previnam a recorrência, será discutido de seguida o potencial de várias estratégias terapêuticas alternativas.

1. Outros antimicrobianos

Rifaximina

A Rifaximina, um derivado da rifamicina, que apresenta atividade antibacteriana de amplo espectro cobrindo bactérias Gram positivas, Gram negativas, aeróbias e anaeróbias, é habitualmente usada no tratamento de infeções gastrointestinais. A formulação oral deste antimicrobiano é sistemicamente pouco absorvida, pelo que possui um bom perfil de segurança.[20,21]

Dado que a Rifaximina também apresenta atividade contra muitos dos microrganismos responsáveis por infeções genitais, tem sido proposto o seu uso no tratamento da VB. Para analisar esta hipótese, foi realizado um estudo com o objetivo de avaliar a eficácia e tolerabilidade de 2 doses e 2 durações de tratamento (100 mg por 5 dias, 25 mg por 5 dias e 100 mg por 2 dias) de comprimidos vaginais de Rifaximina versus placebo no tratamento da VB. Observou-se então que a toma de Rifaximina 25 mg durante 5 dias apresentou uma taxa de cura de 48%, 7-10 dias após o término do tratamento, significativamente maior do que a do placebo (19%). Os comprimidos vaginais contendo 25 mg de Rifaximina foram mais eficazes do que os de 100 mg na eliminação de morfotipos bacterianos anormais e no aumento da deteção de *Lactobacillus*, sugerindo que uma dose mais elevada pode comprometer a restauração da eubiose vaginal. Em relação à duração do tratamento, a posologia de 100 mg durante 5 dias apresentou uma menor taxa de recorrência, comparativamente com a dose de 100 mg durante 2 dias. Conclui-se que um regime de tratamento com comprimidos vaginais de Rifaximina 25 mg, administrados durante 5 dias, aparenta ter taxas de cura iguais às do tratamento standard da VB com MET ou CLIN, mas com efeitos adversos insignificantes e menor efeito deletério sobre os *Lactobacillus* vaginais.[20]

Para além disso, o tratamento da VB com Rifaximina foi associado a um aumento da proporção de espécies de *Lactobacillus*, bem como a um aumento na concentração de ácido lático e uma diminuição dos metabolitos tipicamente produzidos pelas BAVB.[9]

Secnidazol

O Secnidazol é um 5-nitroimidazol de 2ª geração, estruturalmente semelhante ao MET e TIN, mas com uma semivida mais longa, e, portanto, com o potencial para tratar a VB com uma toma oral única. O Secnidazol é utilizado não só no tratamento da VB, mas também para tratar uma variedade de infeções, incluindo tricomoníase, giardíase e amebíase.[9,22,23]

Uma dose oral única de 2 g de Secnidazol resulta em concentrações plasmáticas deste fármaco mantidas acima da concentração inibitória mínima para BAVB por mais de 72h.[9] Um estudo

randomizado duplamente cego que pretendia comparar a eficácia deste antimicrobiano à do MET, demonstrou que uma única dose de Secnidazol 2g resulta numa resposta terapêutica semelhante à obtida com o esquema MET, 500 mg, via oral, 2 vezes por dia durante 7 dias.[22,23]

Quando comparado com o MET ou TIN, o Secnidazol tem atividade in vitro semelhante contra a variedade de microrganismos relacionados com a VB. Contudo, e aqui reside a grande vantagem deste antimicrobiano, não tem ou tem atividade prejudicial mínima contra *Lactobacillus spp*, possibilitando a recolonização pelos mesmos após o tratamento.[9,22,23]

Adicionalmente, o facto de se tratar de um esquema terapêutico de dose única pode melhorar a adesão ao tratamento.[24]

2. Probióticos

Os probióticos são conhecidos como bactérias "boas".[25] A administração de probióticos tem sido utilizada para a conservação e restabelecimento de um microbioma vaginal saudável. Os *Lactobacillus* desempenham um papel crucial na manutenção do pH vaginal, na inibição de microrganismos anaeróbios e na sua adesão às paredes epiteliais da vagina. As espécies de *Lactobacillus* mais frequentemente usadas como probióticos são *L. reuteri* RC 14, *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus* GR-1, *L. brevis*, *L. acidophilus*, *L. crispatus* e *L. plantarum*.[1,9]

Os *Lactobacillus* podem ser administrados por via oral ou intravaginal, sob a forma de comprimidos, cápsulas, tampões, aplicadores e géis.[1] Enquanto a aplicação vaginal é entendida como uma estratégia direta de reequilíbrio da microbiota vaginal, a administração oral representa uma via indireta para que os microrganismos protetores beneficiem o ambiente vaginal. No caso da formulação oral, os probióticos têm de resistir às condições do trato gastrointestinal e acredita-se que ou estabilizam o ambiente intestinal no que concerne aos microrganismos protetores ou têm a habilidade de atingir a vagina após a sua excreção retal.[9]

Muitos estudos sobre probióticos mostraram efeitos positivos significativos no tratamento da VB e inibição da sua recorrência. Consoante a espécie de *Lactobacillus*, estes exibem propriedades fenotípicas de superfície específicas, nomeadamente de agregação, adesão e formação de biofilmes. É então pertinente perceber quais as espécies mais vantajosas e que, por isso, devem integrar os probióticos vaginais.[1,9]

Um estudo desenvolvido que incidiu sobre as características fenotípicas e genéticas de *Lactobacillus* isolados da vagina humana, concluiu que *L. reuteri* CRL 1324 e *L. reuteri* CRL 1327

apresentaram alta autoagregação, adesão à mucina e capacidade de formação de biofilme. Quando os *Lactobacillus* formam coagregados com patogénios, a homeostase vaginal pode ser restabelecida, permitindo a eliminação dos patogénios, explicando assim, parcialmente, a eficácia dos probióticos no tratamento de infeções vaginais.[26]

Um outro estudo cujo objetivo era comparar o potencial probiótico entre diferentes espécies de *Lactobacillus*, determinou que a maioria das estirpes de *L. crispatus* e *L. jensenii* produz H_2O_2, enquanto os melhores produtores de ácido lático foram *L. gasseri*, *L. crispatus* e *L. jensenii*. Além disso, apuraram ainda que não havia uma diferença significativa na atividade antagónica contra *G. vaginalis* entre estirpes dessas três espécies de *Lactobacillus*. *L. crispatus* apresentou melhor atividade contra *E. coli* e *Candida spp*.[27]

Um outro projeto pretendia avaliar o potencial probiótico *in vitro* de 23 *Lactobacillus* isolados do ecossistema vaginal de mulheres saudáveis. A maioria das estirpes apresentou altas taxas de coagregação com *G. vaginalis*, sendo que *L. fermentum* 137 apresentou a melhor capacidade de coagregação entre todos (97,5%). Esta característica reflete a capacidade das espécies de *Lactobacillus* para cercar *G. vaginalis* e evitar que esta adira ao epitélio vaginal. Além disso, os *Lactobacillus* conseguem formar biofilmes, que promovem a colonização e impedem a adesão de microrganismos patogénicos ao epitélio por competição direta com os mesmos.[28]

O iogurte é uma fonte reconhecida de probióticos, pelo que tem sido alvo de vários estudos no que concerne o seu potencial terapêutico. Num trabalho de investigação, avaliou-se o efeito de uma bebida de iogurte contendo várias estirpes de Lactobacillus, denominada de *Verum*. O *Verum* consiste em 125 g de iogurte contendo estirpes vivas de *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri* e *Lactobacillus jensenii*. O placebo correspondia a 125 g de leite quimicamente acidificado. De acordo com os critérios de *Amsel*, foi diagnosticada VB a 36 mulheres, que foram todas tratadas com MET oral durante 7 dias. Adicionalmente, metade do grupo consumiu *Verum* duas vezes por dia, enquanto a outra metade recebeu o placebo, durante um período de 4 semanas. Os resultados obtidos mostraram que houve uma redução sintomática mais pronunciada no grupo do *Verum*, assim como nos critérios de *Amsel* correspondentes ao corrimento vaginal e ao odor no teste das aminas. As taxas de cura, avaliadas pelos critérios de *Amsel*, no grupo do *Verum* e no grupo controlo foram de 100% e 64,7%, respetivamente. Foram relatados efeitos adversos em 11 mulheres do grupo do *Verum* em comparação com 12 mulheres do grupo placebo, nomeadamente, gastroenterites e dor abdominal. Assim, os resultados indicam que a administração de um iogurte contendo *L. crispatus*, *L. gasseri* e *L. jensenii*, em adição ao tratamento com MET é bem tolerado e pode melhorar a taxa de cura e a resolução dos sintomas da VB.[29]

Existe ainda alguma controvérsia em relação ao uso de probióticos como tratamento isolado ou adjuvante, em combinação com agentes antimicrobianos, de infeções vaginais. Uma meta-análise recente concluiu que as evidências atuais são limitadas e não suportam que o tratamento com MET combinado com suplementação de probióticos seja mais eficaz do que o uso de MET apenas. No entanto, há um número crescente de estudos que provam que o uso de probióticos, administrados por via oral ou vaginal, é eficaz na prevenção e tratamento de infeções vaginais, como a VB, e foi descrito que a administração de probióticos é útil para a recuperação de *Lactobacillus* vaginais, substituindo competitivamente, bioquimicamente e imunologicamente os patogénios e restabelecendo a homeostase vaginal. A menor taxa de recorrência a longo prazo observada em mulheres tratadas adjuvantemente com probióticos pode ser atribuída à sua capacidade de restabelecer a eubiose vaginal de forma constante.[25]

3. Prebióticos

Os prebióticos são definidos como substratos que são usados seletivamente por microrganismos hospedeiros protetores e que conferem um benefício à saúde. Geralmente, estes correspondem a compostos alimentares, como é o caso dos frutooligossacarídeos (FOS), sacarose, galactooligossacarídeos (GOS), lactulose e rafinose, que são exemplos de prebióticos que promovem o crescimento seletivo de *Lactobacillus spp*. A administração de prebióticos, ao promover o crescimento seletivo de microrganismos benéficos, permite o restabelecimento de uma flora vaginal saudável.[9,30]

Um estudo de 2017 pretendia explorar a hipótese de que os compostos prebióticos poderiam estimular os *Lactobacillus* à custa das BAVB, de modo a manter a homeostasia vaginal. Para tal, foram testadas monoculturas de *Lactobacillus crispatus* comensal, *Lactobacillus vaginalis*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus jensenii* e *Lactobacillus iners*, além de microrganismos associados à VB e *Candida albicans*, quanto à sua capacidade para utilizar um grupo representativo de prebióticos que consistia em lactitol, lactulose, rafinose e oligofrutose. Verificou-se então que a lactulose estimula de forma mais ampla e específica os *Lactobacillus* vaginais, sem estimular as BAVB ou *C. albicans*. Adicionalmente, no caso *L. crispatus*, a estimulação com lactulose não foi específica da estirpe, indicando que esse prebiótico poderia ser útil para muitas mulheres. Embora a lactulose não tenha melhorado a viabilidade de *L. iners*, o pH médio foi drasticamente reduzido, sugerindo que a lactulose foi fermentada por *L. iners* de modo a produzir metabolitos ácidos. A diminuição do pH reflete o aumento da produção de ácido lático, um produto da fermentação da lactulose. É importante realçar que o ácido lático e o pH baixo são indicadores de

saúde vaginal e inibem o desenvolvimento de VB e outras disbioses. Estes resultados suportam a realização de mais estudos sobre o potencial da lactulose como prebiótico na VB, nomeadamente a realização de um ensaio clínico randomizado para comprovar a sua eficácia in vivo, uma vez que o meio vaginal artificial não é seletivo contra aeróbios como *Staphylococcus spp* e *Enterococcus spp*, podendo estar presentes como artefactos da amostragem. Em última análise, este seria um composto de baixo custo, que poderia reduzir a necessidade de antibioterapia, evitar os seus efeitos adversos e prevenir recorrências disbióticas.[30]

Dos outros compostos prebióticos avaliados, o lactitol também foi fermentado pelos *Lactobacillus* vaginais em monocultura e aumentou a quantidade de *Lactobacillus spp* nas amostras vaginais. No entanto este composto não restaurou o pH ácido, sugerindo que a produção de ácido lático foi insuficiente. O lactitol administrado em conjunto com *Lactobacillus* após o tratamento com CLIN demonstrou melhorar a recuperação, mas o seu papel isolado não foi delineado, deixando dúvidas sobre a sua contribuição para o tratamento da VB.[30]

Em cultura, a rafinose foi fermentada por várias estirpes de *Lactobacillus*, contudo pareceu antagonizar *L. iners*, um comensal vaginal comummente encontrado em mulheres saudáveis. A ausência de produtos da fermentação e os altos níveis de rafinose remanescentes nas amostras vaginais, sugerem que a rafinose não será promissora como prebiótico no tratamento da VB. Além disso, num outro estudo observou-se que a rafinose pode ser utilizada pela *Trichomonas vaginalis*, o que reforça ainda mais a sua inadequação como um agente eficaz de saúde vaginal.[9,30]

Já a oligofrutose foi utilizada por *L. gasseri* e *L. jensenii* 25258 neste estudo e por *Lactobacillus acidophilus* numa investigação anterior. No entanto, a oligofrutose não aumentou a proporção de *Lactobacillus* e antagonizou *L. iners* AB-1 em cultura. Para além disso, a oligofrutose também estimulou o crescimento de *C. albicans* e não acidificou a amostra. Tendo em conta que os oligossacarídeos polimerizados, como é o caso da oligofrutose, são fermentados mais lentamente e em menor grau do que os oligossacarídeos curtos, estes podem levar mais do que as 48h estabelecidas neste estudo a fermentar e dar origem a metabolitos suficientes para diminuir o pH. Ainda assim, noutras investigações observou-se que os FOS com menor grau de polimerização do que a oligofrutose são usados por *Lactobacillus spp* e não por *C. albicans* ou *G. vaginalis*, pelo que o seu potencial uso no tratamento da VB não pode ser completamente excluído.[9,30]

O gel de sacarose, ao promover o crescimento de *Lactobacillus spp*, é capaz de restaurar a flora vaginal saudável, pelo que tem sido apontado como uma nova opção terapêutica para a VB. Embora os estudos sobre o mesmo ainda sejam limitados, mostraram na sua generalidade um efeito positivo. Uma das vantagens mais apontadas é o facto de a sacarose não apresentar

propriedades antibióticas, logo não há a possibilidade do aparecimento de resistências. Foi desenvolvido um estudo em 2018 com o objetivo de comparar a eficácia do gel de sacarose com o MET tópico no tratamento da VB. Para tal, foram incluídas 70 mulheres pré-menopáusicas, sexualmente ativas, diagnosticadas com VB, cumprindo pelo menos 3 dos 4 critérios de *Amsel*. As participantes foram divididas em dois grupos de 35 mulheres cada, sendo que um recebeu o tratamento com gel vaginal de sacarose e o outro com MET tópico, ambos durante um período de 14 dias. A comparação dos resultados demonstrou que ambos os tratamentos foram eficazes na eliminação de pelo menos 3 dos 4 critérios de *Amsel*, não tendo sido encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto à resposta ao tratamento. Quanto aos efeitos adversos relatados, estes estiveram presentes em ambos os grupos e consistiram em três casos de secura vaginal e um caso de prurido no grupo do MET tópico e um caso de secura vaginal no grupo da sacarose em gel. Tendo em conta que as taxas de cura foram de 85,7% com o gel de sacarose e de 88,5% com o MET tópico, o gel de sacarose parece ser uma alternativa terapêutica promissora no tratamento da VB.[31]

A lactoferrina é uma glicoproteína multifuncional, capaz de se ligar a iões de ferro, com propriedades bacteriostáticas e bactericidas, que confere proteção contra infeções através da regulação do ferro necessário para a proliferação bacteriana e de processos imunológicos. Num estudo prospetivo randomizado, a administração de pessários vaginais contendo lactoferrina diminuiu significativamente a ocorrência de BAVB e aumentou a ocorrência de espécies de *Lactobacillus*.[9] Um outro ensaio clínico randomizado duplamente cego desenhado para avaliar a eficácia de uma mistura de *Lactobacillus acidophilus* GLA-14 e *Lactobacillus rhamnosus* HN001, em combinação com lactoferrina bovina, como terapia adjuvante ao MET em mulheres com VB recorrente, mostrou que os sintomas (corrimento e prurido vaginal), o *NSS* e a taxa de recorrência foram significativamente melhorados pela mistura de probióticos em associação com lactoferrina. A evidência científica atual apoia o benefício do uso da lactoferrina no tratamento da VB.[32]

4. Antisséticos

Desde há várias décadas, que o uso de antisséticos no tratamento de infeções vaginais é uma prática comum, uma vez que possuem atividade antibacteriana de largo espetro.[9]

Cloreto de dequalínio

O cloreto de dequalínio (CDQ) é usado há mais de 60 anos no tratamento empírico de várias infeções bacterianas orais e vaginais, pois é um antissético com ampla atividade bactericida e

fungicida e a sua absorção sistémica é muito baixa.[33] Anteriormente, foi demostrado que este composto é ativo contra uma ampla gama de patogénios vaginais, incluindo *Gardnerella spp.*, e foram descritos múltiplos modos de ação contra bactérias, nomeadamente a interrupção da permeabilidade celular e inativação enzimática, reduzindo assim o risco de surgirem resistências.[34]

Um estudo randomizado mostrou que os comprimidos vaginais de CDQ têm uma eficácia equivalente à da CLIN tópica no tratamento da VB, sendo que as taxas de cura 4 semanas após o fim do tratamento eram semelhantes. Adicionalmente, houve uma maior percentagem de mulheres com pH vaginal fisiológico no grupo tratado com CDQ do que no grupo tratado com CLIN, apontando para uma melhor recuperação da flora vaginal saudável aquando do tratamento com este antissético.[35] De ressalvar que o uso sistémico deste fármaco não está recomendado, pelo seu potencial efeito neurotóxico.[33]

Um outro estudo de 2021, pretendeu contribuir para o conhecimento sobre a eficácia do CDQ no tratamento da VB, particularmente sobre o seu papel na erradicação dos biofilmes. Utilizando métodos in vitro, testou-se a ação do mesmo nos biofilmes maioritariamente compostos por espécies de *Gardnerella*, muitas vezes associados à VB. Os resultados revelaram que o CDQ é particularmente eficaz contra os biofilmes de *Gardnerella spp*., reduzindo a sua biomassa e atividade metabólica. Embora ainda faltem dados científicos que comprovem esta hipótese, uma vez que o CDQ também demonstrou boa atividade contra células de *Atopobium vaginae* e *Candida albicans*, será de esperar um efeito semelhante em biofilmes combinados, como os que existem na mucosa vaginal.[34]

Clorexidina

A clorexidina é outro antissético universalmente usado, que foi estudado no tratamento da VB sob a forma de um gel vaginal de libertação prolongada. Quatro semanas após o tratamento, a taxa de cura no grupo tratado com clorexidina 0,5% gel vaginal foi de 93%, em comparação com 74% no grupo tratado com MET comprimidos vaginais 500 mg. A tolerância deste desinfetante foi classificada como boa ou muito boa em 90% das doentes, sendo que apenas 10% reportaram algum ardor vaginal transitório após a aplicação do gel. Não foram observados efeitos adversos sérios e nenhuma mulher apresentou corrimento vaginal após o tratamento. Ainda assim, são necessários mais estudos para avaliar a sua eficácia e tolerância a longo prazo e na recorrência da VB.[36]

Octenidina e Fenoxietanol

A octenidina e o fenoxietanol em spray de solução aquosa mostraram-se tão eficazes como o MET no tratamento da VB. Num estudo realizado sobre a octenidina no tratamento da VB, apesar

das taxas de cura a curto prazo parecerem promissoras após 7 dias de octenidina tópica (87,5%), a eficácia do tratamento prolongado e repetido foi baixa, com taxas de recorrência aos 6 meses de 66,6%, e aparecimento de resistência bacteriana numa porção significativa de mulheres.[9,19]

5. Agentes Acidificantes

Em mulheres saudáveis em idade reprodutiva, o pH vaginal fisiológico é definido como ácido (pH < 4,5). Uma vez que a VB cursa com diminuição da produção de ácido lático e, consequente, alcalinização do pH vaginal, o uso de agentes acidificantes para tratar a VB tem sido estudado. A falha em reverter o pH vaginal fisiológico após o tratamento standard pode estar associada à recorrência da VB. Adicionalmente, a acidez vaginal dificulta a formação e perturba a integridade dos biofilmes de *G. vaginalis*.[9]

Alguns acidificantes vaginais, como o ácido lático ou o ácido bórico, foram incorporados na forma de géis, supositórios ou comprimidos, embora a sua eficácia no tratamento e prevenção da VB seja controversa.[9]

Ácido bórico

O ácido bórico (H_3BO_3) tem propriedades antissépticas, antifúngicas e antivíricas moderadas. É usado há vários anos, sob a formulação de um pó, no tratamento da candidíase vulvovaginal e tricomoníase. Embora se saiba que o ácido bórico vaginal tem ação bacteriostática e fungistática, o seu mecanismo de ação é desconhecido. É considerado seguro, tendo pouca absorção vaginal e não parece causar alterações adversas na citologia cervico-vaginal. Uma minoria de mulheres descreveu queixas como ardor vulvovaginal, eritema, corrimento aquoso e dispareunia masculina. Num estudo em mulheres com VB recorrente, foi administrado nitroimidazol oral, seguido de 21 dias de ácido bórico (600mg/dia). Apesar de inicialmente ter sido relatada uma melhoria sintomática, a taxa de recorrência foi de 50%, 38 semanas após o tratamento. Atualmente, estão a ser investigados tratamentos à base de ácido bórico, aprimorados com um excipiente de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) para aumentar a sua atividade antimicrobiana deste composto, que poderá ser ativo contra o biofilme vaginal e, assim, um forte candidato para o tratamento da VB.[19]

Ácido lático

Tal como mencionado anteriormente neste trabalho, o ácido lático, e consequente acidificação vaginal, são fatores antimicrobianos major. Por essa razão, pensa-se que a administração de ácido lático possa reverter a disbiose vaginal.[9] Foi desenvolvido um estudo com

o intuito de determinar a recorrência da VB após o uso de ácido lático incorporado num sabonete íntimo líquido iniciado imediatamente após o tratamento com MET. Verificaram que o uso de um sabonete contendo ácido lático na higiene íntima externa após o tratamento com MET oral pode reduzir a recorrência da VB, sendo que a taxa de recorrência foi de 19,0%, 24,2% e 7,1%, 30, 60 e 90 dias após o início do tratamento, respetivamente. Além disso, observou-se que a candidíase vaginal secundária ao tratamento da VB ocorreu significativamente mais no grupo de mulheres tratadas apenas com MET e, embora tenha sido o efeito adverso mais comum, ocorreu em apenas 6% das mulheres tratadas conjuntamente com um sabonete líquido de ácido lático. Apesar de serem necessários mais estudos para recomendar o uso deste tipo de soluções de lavagem contendo ácido lático como tratamento da VB, estes resultados foram promissores para a prevenção da recorrência da VB após o tratamento com MET.[37]

6. Vitaminas

Vitamina C

Estudos anteriores sugeriram que a vitamina C (ácido ascórbico) pode ser útil no tratamento da VB, reduzindo as taxas de recorrência. A vitamina C está disponível em comprimidos vaginais revestidos de silicone contendo 250 mg de ácido ascórbico, possibilitando a sua libertação ao longo de horas, e é capaz de aumentar a acidificação vaginal e, assim, compensar a diminuição do H_2O_2 resultante da redução do número de espécies de *Lactobacillus* presentes. Com base nas considerações acima, foi realizado um estudo que pretendia avaliar o efeito da vitamina C na profilaxia das recorrências da VB. Este estudo mostrou que o uso de comprimidos vaginais de ácido ascórbico 250 mg, durante 6 dias por mês com duração total de 6 meses, após o tratamento inicial da VB com MET ou CLIN, diminuiu para metade o risco de recorrência, sendo que a taxa de recorrência no grupo placebo foi de 32,4% e para o grupo da vitamina C foi de 16,2%.[9,38]

Vitamina D

Vários estudos referem que níveis séricos baixos de vitamina D estão associados à VB. A vitamina D é essencial para o bom funcionamento do sistema imunológico, estimulando os mecanismos associados à eliminação de patogénios e regulando a resposta imune.[39]

Um estudo desenvolvido em 2014 procurou esclarecer se o aumento do nível sérico de vitamina D, a par do tratamento com MET, levaria ou não à redução da recorrência de VB. Os resultados sugeriram que a suplementação com vitamina D em alta dose a curto prazo não reduz a recorrência de VB.[39] Por outro lado, um outro estudo de 2015, que avaliou 208 mulheres

diagnosticadas com VB e défice de vitamina D, obteve resultados contraditórios. As participantes foram distribuídas aleatoriamente por dois grupos, que ou receberam uma cápsula de óleo de vitamina D ou uma cápsula placebo contendo óleo de sésamo, diariamente, durante 105 dias. Os resultados mostraram que o grupo que recebeu suplementação com vitamina D teve uma taxa de cura de 63,5%, em oposição à taxe de cura de 19,2% do grupo controlo. A evidência científica apoia a hipótese de que a VB pode resolver espontaneamente numa percentagem significativa de casos, o que poderia explicar a taxa de cura de quase 20% do grupo controlo. Ainda assim, as investigações desenvolvidas para estudar o possível efeito da vitamina D na VB foram baseadas em metodologias muito diferentes, dificultando a interpretação das várias conclusões tiradas.[40]

Tendo em conta a ambivalência de resultados obtidos, o papel da vitamina D na prevenção da recorrência da VB permanece incerto.[40]

7. Carvão ativado

Há séculos que o carvão natural tem sido usado no tratamento de doenças e lesões, uma vez que é útil na remoção de bactérias e toxinas produzidas pelas mesmas. A administração de doses repetidas de carvão ativado reduz a absorção gastrointestinal de muitos fármacos, aumentando a sua eliminação.[41]

Realizou-se um estudo baseado na hipótese de o carvão ativado ser um meio eficaz para preservar o ecossistema microbiano vaginal saudável. O objetivo do estudo foi determinar os resultados clínicos e estimar as alterações microbiológicas após 10 dias de tratamento com este composto. Para tal, foi estabelecido como grupo controlo o tratamento com comprimidos vaginais de cloranfenicol 100 mg. Ambos os grupos apresentaram uma melhoria significativa dos sintomas clínicos, particularmente do odor intenso a peixe e do corrimento vaginal, após o tratamento. O carvão ativado diminuiu significativamente o pH vaginal, sem grande repercussão nas espécies de *Lactobacillus*, sendo que apenas 3,1% das mulheres apresentaram uma perda total de *Lactobacillus spp*, ao invés do que ocorreu com o cloranfenicol vaginal 100mg, que resultou em danos importantes na população de *Lactobacillus* vaginais em 84,3% das mulheres.[1,41]

É importante enfatizar que a restauração e preservação de um ecossistema dominado por *Lactobacillus spp* na flora vaginal é essencial para prevenir a recorrência após o tratamento. Por essa mesma razão, esta nova abordagem usando carvão ativado pode representar uma alternativa promissora para o tratamento da VB, sem quaisquer efeitos adversos.[41]

8. Fitoterapia

Nas últimas décadas, têm sido desenvolvidos inúmeros esforços para selecionar, extrair e encontrar o mecanismo de ação de alguns compostos naturais contra patogénios associados a ISTs.[42]

As terapias baseadas em extratos de plantas como *Prangos ferulacea, Myrtus communis, Berberis vulgaris* e *Zataria multiflora*, podem ser usadas em combinação com o MET no tratamento da VB, melhorando a eficácia do agente antimicrobiano e reduzindo a recorrência da doença.[9]

A murta (*Myrtus communis*) é uma planta facilmente encontrada em toda a bacia Mediterrânica, que tem sido usada por populares para tratar várias doenças desde há muitos anos devido às suas propriedades antibacterianas e antifúngicas. De forma semelhante, a raiz de bérberis (*Berberis vulgaris*) é uma planta nativa do Irão e tem sido usada há séculos pelas suas propriedades curativas. Esta contém vários fitoquímicos com ação antifúngica e antibacteriana, o que a poderá tornar útil no tratamento da VB. Ambas as plantas foram estudadas individualmente no mesmo estudo e comparadas com o MET. Assim, as 120 mulheres diagnosticadas com VB que foram incluídas nesta investigação, foram divididas em 3 grupos: (1) MET 0,75% gel vaginal; (2) MET 0,75% gel vaginal + *M. communis* 2%; (3) MET 0,75% gel vaginal + *B. vulgaris* 5%. O tratamento foi administrado durante 5 dias e as participantes foram avaliadas 7 dias após a conclusão do mesmo. Os resultados mostraram uma diferença significativa entre os tratamentos com *M. communis* e *B. vulgaris*, comparativamente com o MET isolado, sendo que 3 semanas após o tratamento nenhuma das mulheres tratadas com qualquer um dos extratos de plantas apresentou recaída, enquanto a taxa de recorrência no grupo que recebeu MET isoladamente foi de 30%.[40]

Estes compostos também podem ser associados a probióticos, sendo que um estudo recente comprovou que a administração de cápsulas vaginais contendo *Thymus vulgaris, Syzygium aromaticum, Lactobacillus fermentum* LF10 e *Lactobacillus plantarum* LP02, para além da melhoria sintomática, conseguiu restabelecer a microbiota vaginal saudável em 80,0% das mulheres, indicando que estes extratos têm ação seletiva contra BAVB, poupando as espécies de *Lactobacillus*.[43] Um outro ensaio randomizado determinou que o creme à base de extrato de *C. officinalis* é uma alternativa eficaz ao tratamento antimicrobiano standard, não tendo sido relatados efeitos adversos.[44]

Vulgarmente conhecida como erva de São João ou hipericão, o *Hypericum perforatum* é amplamente utilizado no tratamento de vários distúrbios, sendo conhecido particularmente pelas suas propriedades antibacterianas, ansiolíticas e antidepressivas. Um estudo randomizado duplamente cego, analisou as taxas de cura e de recorrência da VB após o tratamento com MET

tópico *versus* um gel vaginal contendo 3% de *H. perforatum*. Após 12 dias de tratamento, as taxas de cura não diferiram significativamente entre os dois grupos, contudo, 30 a 35 dias após o tratamento, a taxa de recorrência foi significativamente menor no grupo do *H. perforatum* (cerca de 9%) comparando com o grupo do MET (cerca de 13%). Não foram descritos efeitos adversos significativos.[40]

Inúmeros óleos essenciais mostraram ter potencial no tratamento da VB dirigido à erradicação dos biofilmes vaginais. O óleo essencial de *Thymbra capitata* e seu principal composto, o carvacrol, apresentaram uma potente ação antibacteriana *in vitro* contra *G. vaginalis*. A atividade antibiofilme foi mais evidente com o óleo essencial do que com o carvacrol. Além disso, os *Lactobacillus* vaginais foram significativamente mais tolerantes ao óleo essencial.[45] Da mesma forma, o óleo essencial de *Artemisia princeps Pamp.* e os seus constituintes, nomeadamente o eucalipto e α-terpineol, evidenciaram inibir o crescimento de *G. vaginalis*. Por fim, o timol, presente no óleo essencial de tomilho, demonstrou ter, *in vitro*, um efeito inibitório sobre os biofilmes vaginais, prejudicando os mecanismos da fase inicial de fixação ao substrato e organização dos mesmos.[9]

9. Péptidos antimicrobianos

Vários estudos se debruçaram sobre o potencial dos péptidos antimicrobianos para o tratamento da VB.

Retrociclinas

As retrociclinas são péptidos antimicrobianos cíclicos com atividade antibacteriana e antivírica de largo espectro. Contudo, o gene da retrociclina humana não gera um produto final funcional devido a um codão de terminação prematuro. Por esta razão, têm sido desenvolvidas retrociclinas sintéticas, com o intuito de estudar a sua utilidade na profilaxia da VB. Num estudo *in vitro*, a retrociclina sintética (RC-101) conseguiu inibir a formação do biofilme vaginal, mas não o sobrecrescimento de *G. vaginalis*. Para além disso, o RC-101 também inibiu a atividade da vaginolisina, uma toxina produzida pela *G. vaginalis* que lisa células epiteliais e eritrócitos e que se acredita que desempenhe um papel importante na patogénese da VB. Estes resultados apoiam a hipótese de que o RC-101, já em desenvolvimento como profilaxia tópica de ISTs, possa ser útil na profilaxia da VB.[9,46]

Subtilosina

A subtilosina é um peptídeo aniónico cíclico produzido por *Bacillus subtilis* e *Bacillus amyoliquifaciens*. Em estudos não clínicos, foi estudada a viabilidade da incorporação da subtilosina em hidrogéis à base de polietilenoglicol. Os hidrogéis com subtilosina apresentaram uma libertação do péptido antimicrobiano em duas fases, com uma fase inicial rápida (4,0 g/h) seguida de uma fase de liberação lenta (0,26 g/h) ao longo de vários dias. Os hidrogéis contendo subtilosina mostraram inibir o crescimento de *G. vaginalis*, sem inibirem de forma significativa as espécies de *Lactobacillus*. A subtilosina leva à formação de poros na membrana celular, resultando num efluxo de ATP e, consequentemente, na morte de *G. vaginalis*. Coletivamente, os resultados acima sugerem a potencial aplicação de hidrogéis contendo subtilosina como microbicidas vaginais para a profilaxia de VB.[9,47]

10. Surfactantes

Os surfactantes são caraterizados por possuírem uma porção hidrofílica e uma porção hidrofóbica, que lhes conferem propriedades antibacterianas.[9]

Num ensaio clínico controlado randomizado, a administração de um pessário recém desenvolvido contendo um surfactante anfotérico (cocoanfopropionato), após o tratamento com MET, desintegrou os biofilmes vaginais, contudo não evitou a recorrência da VB. Após o tratamento, os sintomas clínicos desapareceram, a pontuação do *NSS* alterou-se, com predomínio de *Lactobacillus spp*, os biofilmes desapareceram e a diversidade microbiana foi reduzida na maioria das mulheres. Mulheres com alta diversidade após o tratamento mostraram maior propensão para desenvolver recorrência.[48]

11. Transplante de microbiota vaginal

Atualmente, sabemos que tanto o intestino como a vagina estão repletos de microrganismos comensais, que desempenham um papel importante na nutrição e fisiologia humana. A rutura deste equilíbrio microbiano pode levar a doenças gastrointestinais graves, pelo que o transplante de microbiota fecal (TMF) tem sido apontado como um tratamento eficiente e fiável para várias patologias.[49]

O TMF consiste na transferência de microbiota saudável (toda a comunidade microbiana), separada do material fecal do dador, para o trato gastrointestinal do recetor, de modo a restaurar

a diversidade microbiana e a estabilidade nos intestinos do mesmo. Até ao momento, o TMF tem sido amplamente utilizado no tratamento da diarreia refratária por *Clostridium difficile*, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória intestinal e colite pseudomembranosa. O primeiro caso de sucesso de TMF no tratamento da colite ulcerosa (CU) remonta a Janeiro de 1989 e, desde então, este procedimento foi realizado mais de 1 milhão de vezes, com evidência crescente de ser uma opção terapêutica de sucesso.[49]

Um estudo qualitativo realizado no Centro de Doenças Inflamatórias Intestinais da Universidade de Chicago (IL, EUA), que pretendia avaliar a recetividade dos doentes com CU a serem submetidos a TMF, concluiu que a maioria dos doentes mostrou interesse e queria ser tratada com recurso ao TMF, descrevendo esta opção terapêutica como "mais segura e mais fácil" do que outras terapêuticas atuais, nomeadamente os corticosteroides e a terapêutica com biológicos.[49]

O uso de probióticos isoladamente no tratamento de algumas patologias intestinais parece ser insuficiente, enquanto o TMF é capaz de tratar essas mesmas patologias com altas taxas de cura. Do mesmo modo, os probióticos também têm sido usados no tratamento de infeções vaginais, na maioria dos casos e com melhores resultados, como terapêutica adjuvante, não conseguindo resultados promissores quando utilizados isoladamente. Assim, a reposição do sistema ecológico microbiano como um todo aparenta ser muito mais eficaz no tratamento de doenças provocadas por disrupções do equilíbrio microbiano.[49,50]

As mucosas intestinal e vaginal possuem semelhanças na sua fisiopatologia e constituem os moduladores e guardiões do sistema imunológico humano, impedindo a invasão por patogénios e mantendo a homeostasia. Idêntica à microbiota vaginal, a microbiota intestinal é extremamente dinâmica e variada, razão pela qual compõe o ecossistema microbiano mais densamente habitado do corpo humano. A microbiota intestinal é responsável por digerir alimentos, metabolizar fármacos, facilitar o crescimento e modulação do sistema imunológico, competir com patogénios e estimular a angiogénese intestinal. Da mesma forma, a microbiota vaginal constitui um sistema ecológico equilibrado, condicionando a homeostasia vaginal.[50]

Considerando a similaridade entre o ambiente fisiológico do trato intestinal e vaginal, bem como a patogénese das infeções intestinais e vaginais, provocadas pelo crescimento excessivo de patogénios, surgiu o conceito de transplante de microbiota vaginal (TMV), como possível tratamento da VB, entre outras infeções vaginais.[49–51]

O TMV envolveria a colheita e posterior transferência para outra mulher de bactérias vaginais de uma dadora previamente selecionada, usando secreções cervicovaginais (SCV). As SCV

podem ser colhidas autonomamente através de um dispositivo não absorvente de colheita, semelhante a um copo menstrual, e posteriormente recuperadas deste após centrifugação.[51]

A aplicação do TMV no tratamento e prevenção da VB implica o transplante de espécies de *Lactobacillus*. Há evidência epidemiológica significativa que apoia este procedimento. Mulheres que têm relações sexuais com outras mulheres partilham as mesmas estirpes de *Lactobacillus*, sugerindo que a microbiota vaginal é transferida entre estas mulheres através da prática sexual. Num estudo com 58 casais femininos monogâmicos, 95% apresentaram concordância para a presença ou ausência de VB. Um outro estudo em casais homossexuais femininos constatou que a probabilidade intracasal de partilharem os mesmos *Lactobacillus* estava associada à partilha de brinquedos sexuais e lubrificantes vaginais, mas não à idade, prática sexual prévia com parceiros do sexo masculino, frequência ou *timing* dos comportamentos sexuais. Um estudo mais recente aferiu ainda que casais femininos monogâmicos de longa data, tinham uma incidência de VB baixa e uma microbiota vaginal predominantemente dominada pelos mesmos Lactobacillus, que permaneceu estável por longos períodos de tempo.[51]

Em 2015, um grupo de investigadores gerou um modelo de disbiose vaginal em ratos e procurou saber qual o papel do TMV no tratamento da mesma. Um total de 100 mulheres em idade reprodutiva, seguidas em consultas de rotina de Ginecologia foram inscritas para a colheita de SCV. Nenhuma das participantes estava grávida, a amamentar ou a menstruar. A partir da cultura das secreções vaginais, foram isoladas 10 bactérias vaginais, entre as quais, *Lactobacillus helveticus* KP764141.1, *L. crispatus* KU991816.1, *Lactobacillus acidophilus* AB289016.1, *L. gasseri* JQ805634.2 e *Lactobacillus salivarius* FJ751787.1, pelo seu potencial efeito probiótico, com alta tolerância a ácidos, forte atividade antioxidante, boa aderência às células vaginais e alta inibição da adesão de patogénios ao epitélio vaginal. De seguida, as SCVs juntamente com a combinação de probióticos descrita acima foram transplantadas para o trato vaginal dos ratos com disbiose. O grupo controlo foi tratado com MET.[52]

Os resultados obtidos indicaram que o TMV e a combinação de probióticos foram bem sucedidos na redução da inflamação e na restauração da diversidade microbiana vaginal, em comparação com o grupo controlo. Objetivou-se uma redução significativa das lesões da mucosa vaginal, dos fatores de apoptose e fatores pró-inflamatórios, bem como um aumento na expressão de IL-4. Adicionalmente, confirmou-se que o TMV e a combinação de probióticos foram capazes de aumentar significativamente o número de *Lactobacillus spp* e reduzir o crescimento excessivo de potenciais agentes patogénicos, como *Enterobacter* e *Enterococcus*.[52]

Em 2019 foi realizado um primeiro estudo exploratório, com o objetivo de testar o TMV como alternativa terapêutica em doentes com VB recorrente refratária à antibioterapia. Para o efeito, foram incluídas 5 mulheres diagnosticadas com VB intratável, definida como quatro ou mais episódios sintomáticos de VB durante o ano anterior, com recidivas após cursos prolongados e repetidos de antibioterapia, exigindo terapêutica de manutenção contínua. Todas referiram um impacto negativo substancial da VB na sua qualidade de vida, com consequências nos seus relacionamentos, atividade sexual e autoestima. Foram selecionadas 3 dadoras voluntárias saudáveis, pré-menopáusicas e sem diagnóstico de VB nos últimos 5 anos ou história de VB recorrente; as dadoras não podiam ter relações sexuais uma semana antes da doação. [50]

Antes do transplante, as recetoras cumpriram um esquema de antibioterapia intravaginal com CLIN ou MET, consoante qual no passado tinha resultado num maior período de tempo livre de sintomas. O TMV foi realizado 7 dias após a conclusão do tratamento antibiótico, independentemente da fase do ciclo menstrual em que a recetora se encontrava, exceto durante a menstruação.[50]

De entre as 5 mulheres submetidas a TMV, 4 delas apresentaram remissão completa a longo prazo, isto é, até ao final do seguimento, correspondendo a um período de 5 a 21 meses após o TMV. A remissão completa foi definida como uma melhoria acentuada dos sintomas, dos critérios de *Amsel*, do exame microscópico do corrimento vaginal e pela reconstituição de um microbioma vaginal dominado por *Lactobacillus*. De notar que em 3 destas mulheres, foi necessário repetir o TMV de modo a atingir a remissão a longo prazo, sendo que num dos casos implicou a mudança de dadora. A principal alteração objetivada após o TMV foi a proliferação de *Lactobacillus spp*, com uma diminuição de BAVB. Uma participante apresentou remissão incompleta das manifestações clínicas e laboratoriais.[50]

Apesar de não ter sido observado qualquer efeito adverso nas 5 recetoras, não se podem menosprezar os riscos e dúvidas associadas a este tratamento experimental. O risco de gravidez indesejada, devido à transferência de esperma, e o risco de infeção, por transferência de microrganismos patogénicos não detetados na amostra de SCV, não são negligenciáveis. Deste modo, o uso de métodos contracetivos pelas recetoras como critério obrigatório em estudos futuros, associado ao desenvolvimento de um banco de SCV no qual serão mantidas amostras de dadoras saudáveis por um período de tempo que permita a repetição do rastreio e a verificação da ausência de seroconversão do HIV antes do TMV, pode estar recomendada.[50]

Antes de implementar o TMV como uma opção terapêutica eficaz no tratamento da VB, são necessários mais estudos que determinem não só a eficácia e segurança desta técnica, mas também

que antecipem possíveis complicações, infeções ou rejeições imunológicas. Em termos de segurança do TMV, são necessários estudos longitudinais que estabeleçam uma área mais ampla de sequenciamento genómico de amostras de dadores e recetores previamente ao TMV, com o intuito de determinar o melhor efeito terapêutico desta técnica e, até mesmo, indicar o melhor *timing* para a realizar. As dadoras devem ser criteriosamente selecionadas, de modo a diminuir os riscos do transplante, nomeadamente através da análise de uma amostra de SCV para exclusão de ISTs e presença de HPV. Uma boa opção seria recorrer a dadoras da mesma família da recetora, que compartilhem a mesma herança genética e hábitos de vida e que, em princípio, conheçam o estado de saúde uma da outra. Quanto à eficácia do TMV, é necessário confirmar se este resulta na restauração da eubiose vaginal ou não, através, por exemplo, da monitorização da composição da microbiota vaginal das recetoras após a realização do procedimento.[49]

VIA DE ADMINISTRAÇÃO ALTERNATIVA

Anel intravaginal de poliuretano termoplástico

Tal como explorado anteriormente neste trabalho, já estão disponíveis no mercado sabonetes e géis contendo ácido lático, que mostraram ser eficazes na profilaxia da VB. No entanto, a necessidade de uso / administração frequente resulta, muitas vezes, numa má adesão à terapêutica, diminuindo a eficácia da mesma. Para mais, este tipo de formulação está sujeito a algum vazamento, ou seja, o composto acaba por permanecer menos tempo e em menor quantidade do que o desejável na vagina. Em contraste, surgem os dispositivos intravaginais poliméricos, que são fáceis de inserir e permitem uma melhor adesão terapêutica. Tendo por base os anéis intravaginais (AIVs) já existentes, poderão ser desenvolvidos dispositivos intravaginais, contendo altas doses de fármacos, a partir de polímeros como o poliuretano termoplástico (TPU).[53]

Um estudo realizado de 2017 projetou dois tipos de AIVs, contendo ácido lático e MET, para a profilaxia e tratamento da VB. Com o objetivo de prevenir a VB, ponderou-se uma libertação prolongada de ácido lático por um período de 28 dias, correspondente a 1 ciclo menstrual. Já para fins curativos em casos de infeções agudas, o objetivo seria uma libertação de MET mantida por 4 a 7 dias após a inserção do anel. Os resultados deste estudo demonstraram que o TPU pode ser utilizado de diversas formas no desenvolvimento de anéis intravaginais contendo altas doses farmacológicas. Enquanto determinados TPUs hidrofóbicos foram particularmente promissores para o desenvolvimento de dispositivos contendo ácido lático, os TPUs hidrofílicos garantiram uma libertação completa de MET após 7 dias e, por isso, serão os mais apropriados para o tratamento da VB. Ambos os AIVs mostraram não ser irritantes para a mucosa vaginal, com uma produção de

muco mínima durante o período de contato com os mesmos. Muito provavelmente, esta abordagem dupla será capaz de melhorar a prevenção e o tratamento da VB.[1,53]

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Nas últimas duas décadas, não houve nenhum grande avanço terapêutico que produzisse melhorias significativas nas taxas de cura a longo prazo da VB. Ainda se está a começar a compreender a importância do microbioma vaginal e o modo como as suas alterações quer na composição, quer na função, afetam a saúde vaginal das mulheres.[19]

Embora ainda não se conheça exatamente qual o mecanismo responsável pela recorrência da VB, há várias hipóteses já avançadas. Para alcançar a cura a longo prazo é possível, e até provável, que seja necessária uma abordagem multifatorial, como o uso de antibióticos associado a agentes disruptores do biofilme e ao tratamento dos parceiros.[9,19]

Entre os tratamentos alternativos abordados destacam-se a rifaximina, o secnidazol, o cloreto de dequalínio, os probióticos e prebióticos, o ácido lático, as vitaminas C e D, o carvão ativado e a fitoterapia, uma vez que, isoladamente ou como terapêutica adjuvante, mostraram ser, pelo menos, tão eficazes como o tratamento padrão atual, mas com menos efeitos adversos e melhor recuperação da microbiota vaginal saudável.

Os estudos desenvolvidos até à data suportam a viabilidade do TMV como tratamento eficaz a longo prazo da VB recorrente, refratária à antibioterapia. Contudo, a amostra populacional em que o TMV foi testado é muito pequena e, ainda que não se tenham observado efeitos adversos, não podemos excluir potenciais riscos e complicações inerentes a qualquer procedimento de transplantação de microbiota. São necessários mais estudos, de modo a obter uma evidência científica mais robusta, e também regulamentar as questões médicas e éticas relacionadas com o TMV. É de esperar que num futuro próximo, o TMV seja um método terapêutico ao dispor para a VB recorrente, quer como tratamento único ou adjuvante.[49,50]

BIBLIOGRAFIA

1. Javed A, Parvaiz F, Manzoor S. Bacterial Vaginosis: An insight into the prevalence, alternative regimen treatments and it's associated resistance patterns. *Microbial Pathogenesis*. 2019;127:21-30.
2. Revisão dos Consensos em Infecções Vulvovaginais, 2012. Reunião da Sociedade Portuguesa de Ginecologia; Ericeira, 2012; 40-43.).
3. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis—A brief synopsis of the literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;245:143-148.
4. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *International Journal of STD & AIDS*. 2018;29(13):1258-1272.
5. Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, et al. High Recurrence Rates of Bacterial Vaginosis over the Course of 12 Months after Oral Metronidazole Therapy and Factors Associated with Recurrence. *The Journal of Infectious Diseases*. 2006;193(11):1478-1486.
6. Rifkin SB, Smith MR, Brotman RM, Gindi RM, Erbelding EJ. Hormonal contraception and risk of bacterial vaginosis diagnosis in an observational study of women attending STD clinics in Baltimore, MD. *Contraception*. 2009;80(1):63-67.
7. Chen X, Lu Y, Chen T, Li R. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11.
8. Filipa A, Mouro P. *MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA O Microbioma Vaginal Na Saúde Ginecológica e Sexual*.; 2021.
9. Tomás M, Palmeira-de-Oliveira A, Simões S, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira R. Bacterial vaginosis: Standard treatments and alternative strategies. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;587:119659.
10. Livengood CH. Bacterial vaginosis: an overview for 2009. *Rev Obstet Gynecol*. 2009;2(1):28-37.
11. Bilardi JE, Walker S, Temple-Smith M, et al. The burden of bacterial vaginosis: women's experience of the physical, emotional, sexual and social impact of living with recurrent bacterial vaginosis. *PLoS One*. 2013;8(9):e74378.
12. Soper DE. Bacterial vaginosis and surgical site infections. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;222(3):219-223.
13. Jayaram PM, Mohan MK, Konje J. Bacterial vaginosis in pregnancy – a storm in the cup of tea. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;253:220-224.
14. Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol*. 2012;66:371-389.
15. Redelinghuys MJ, Geldenhuys J, Jung H, Kock MM. Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10.
16. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online January 31, 2013.
17. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recommendations and Reports*. 2021;70(4):1-187.
18. Vodstrcil LA, Twin J, Garland SM, et al. The influence of sexual activity on the vaginal microbiota and Gardnerella vaginalis clade diversity in young women. *PLOS ONE*. 2017;12(2):e0171856.
19. Bradshaw CS, Brotman RM. Making inroads into improving treatment of bacterial vaginosis – striving for long-term cure. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15(1):292.

20. Donders GGG, Guaschino S, Peters K, Tacchi R, Lauro V. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of rifaximin for the treatment of bacterial vaginosis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2013;120(2):131-136.
21. Cruciani F, Biagi E, Severgnini M, et al. Development of a Microarray-Based Tool To Characterize Vaginal Bacterial Fluctuations and Application to a Novel Antibiotic Treatment for Bacterial Vaginosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015;59(5):2825-2834.
22. Petrina MAB, Cosentino LA, Rabe LK, Hillier SL. Susceptibility of bacterial vaginosis (BV)-associated bacteria to secnidazole compared to metronidazole, tinidazole and clindamycin. *Anaerobe*. 2017;47:115-119.
23. Elghazaly SM, Hamam KM, Badawy MM, Yakoub Agha NA, Samy A, Abbas AM. Efficacy and safety of single dose of oral secnidazole 2 g in treatment of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019;238:125-131.
24. Schwebke JR, Morgan FG, Koltun W, Nyirjesy P. A phase-3, double-blind, placebo-controlled study of the effectiveness and safety of single oral doses of secnidazole 2 g for the treatment of women with bacterial vaginosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017;217(6):678.e1-678.e9.
25. Han Y, Ren Q ling. Does probiotics work for bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *Current Opinion in Pharmacology*. 2021;61:83-90.
26. Leccese Terraf MC, Mendoza LM, Juárez Tomás MS, Silva C, Nader-Macías MEF. Phenotypic surface properties (aggregation, adhesion and biofilm formation) and presence of related genes in beneficial vaginal *lactobacilli*. *Journal of Applied Microbiology*. 2014;117(6):1761-1772.
27. Hütt P, Lapp E, Štšepetova J, et al. Characterisation of probiotic properties in human vaginal lactobacilli strains. *Microb Ecol Health Dis*. 2016;27:30484.
28. Santos CMA, Pires MC v., Leão TL, et al. Selection of Lactobacillus strains as potential probiotics for vaginitis treatment. *Microbiology (N Y)*. 2016;162(7):1195-1207.
29. Laue C, Papazova E, Liesegang A, et al. Effect of a yoghurt drink containing *Lactobacillus* strains on bacterial vaginosis in women – a double-blind, randomised, controlled clinical pilot trial. *Beneficial Microbes*. 2018;9(1):35-50.
30. Collins SL, McMillan A, Seney S, et al. Promising Prebiotic Candidate Established by Evaluation of Lactitol, Lactulose, Raffinose, and Oligofructose for Maintenance of a Lactobacillus-Dominated Vaginal Microbiota. *Applied and Environmental Microbiology*. 2018;84(5).
31. Khazaeian S, Navidian A, Navabi-Rigi S dokht, Araban M, Mojab F, Khazaeian S. Comparing the effect of sucrose gel and metronidazole gel in treatment of clinical symptoms of bacterial vaginosis: a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):585.
32. 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. *Beneficial Microbes*. 2019;10(1):19-26.
33. Bailly C. Medicinal applications and molecular targets of dequalinium chloride. *Biochemical Pharmacology*. 2021;186:114467.
34. Gaspar C, Rolo J, Cerca N, Palmeira-de-Oliveira R, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira A. Dequalinium Chloride Effectively Disrupts Bacterial Vaginosis (BV) Gardnerella spp. Biofilms. *Pathogens*. 2021;10(3):261.
35. Weissenbacher ER, Donders G, Unzeitig V, et al. A Comparison of Dequalinium Chloride Vaginal Tablets (Fluomizin®) and Clindamycin Vaginal Cream in the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Single-Blind, Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2012;73(1):8-15.
36. Molteni B, D'Antuono A, Bandini P, et al. Efficacy and tolerability of a new chlorhexidine-based vaginal gel in vaginal infections. *Current Medical Research and Opinion*. 2004;20(6):849-853.

37. Valeria Bahamondes M, Portugal PM, Brolazo EM, Simões JA, Bahamondes L. Use of a lactic acid plus lactoserum intimate liquid soap for external hygiene in the prevention of bacterial vaginosis recurrence after metronidazole oral treatment. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2011;57(4):415-420.
38. Krasnopolsky. Efficacy of Vitamin C Vaginal Tablets as Prophylaxis for Recurrent Bacterial Vaginosis: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of Clinical Medicine Research*. Published online 2013.
39. Turner AN, Carr Reese P, Fields KS, et al. A blinded, randomized controlled trial of high-dose vitamin D supplementation to reduce recurrence of bacterial vaginosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014;211(5):479.e1-479.e13.
40. Falconi-McCahill A. Bacterial Vaginosis: A Clinical Update with a Focus on Complementary and Alternative Therapies. *Journal of Midwifery & Women's Health*. 2019;64(5):578-591.
41. Tominaga K, Sato S, Hayashi M. Activated charcoal as an effective treatment for bacterial vaginosis. *Personalized Medicine Universe*. 2012;1(1):54-57.
42. Abdali K, Jahed L, Amooee S, Zarshenas M, Tabatabaee H, Bekhradi R. Comparison of the Effect of Vaginal *Zataria multiflora* Cream and Oral Metronidazole Pill on Results of Treatments for Vaginal Infections including Trichomoniasis and Bacterial Vaginosis in Women of Reproductive Age. *BioMed Research International*. 2015;2015:1-7.
43. 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):220-224.
44. Pazhohideh Z, Mohammadi S, Bahrami N, Mojab F, Abedi P, Maraghi E. The effect of Calendula officinalis versus metronidazole on bacterial vaginosis in women: A double-blind randomized controlled trial. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2018;9(1):15.
45. Machado D, Gaspar C, Palmeira-de-Oliveira A, et al. *Thymbra capitata* essential oil as potential therapeutic agent against *Gardnerella vaginalis* biofilm-related infections. *Future Microbiology*. 2017;12(5):407-416.
46. Hooven TA, Randis TM, Hymes SR, Rampersaud R, Ratner AJ. Retrocyclin inhibits Gardnerella vaginalis biofilm formation and toxin activity. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67(12):2870-2872.
47. Sundara Rajan S, Cavera VL, Zhang X, Singh Y, Chikindas ML, Sinko PJ. Polyethylene Glycol-Based Hydrogels for Controlled Release of the Antimicrobial Subtilosin for Prophylaxis of Bacterial Vaginosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58(5):2747-2753.
48. Gottschick C, Deng ZL, Vital M, et al. Treatment of biofilms in bacterial vaginosis by an amphoteric tenside pessary-clinical study and microbiota analysis. *Microbiome*. 2017;5(1):119.
49. Ma D, Chen Y, Chen T. Vaginal microbiota transplantation for the treatment of bacterial vaginosis: a conceptual analysis. *FEMS Microbiology Letters*. 2019;366(4).
50. Lev-Sagie A, Goldman-Wohl D, Cohen Y, et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nature Medicine*. 2019;25(10):1500-1504.
51. DeLong K, Zulfiqar F, Hoffmann DE, Tarzian AJ, Ensign LM. Vaginal Microbiota Transplantation: The Next Frontier. *Journal of Law, Medicine & Ethics*. 2019;47(4):555-567.
52. Chen T, Xia C, Hu H, et al. Dysbiosis of the rat vagina is efficiently rescued by vaginal microbiota transplantation or probiotic combination. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2021;57(3):106277.
53. Verstraete G, Vandenbussche L, Kasmi S, et al. Thermoplastic polyurethane-based intravaginal rings for prophylaxis and treatment of (recurrent) bacterial vaginosis. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;529(1-2):218-226.

INSTITUTO DE **CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR**