The role of the association of probiotics with antibiotics in the treatment of bacterial vaginosis – what is the evidence?

O papel da associação de probióticos a antibioterapia no tratamento de vaginose bacteriana – qual a evidência?

Vitor Nogueira Rego[1], Teresa Vaz[1]
USF Nova Via, ACeS Grande Porto VIII – Espinho/Gaia

Abstract

Bacterial vaginosis (BV) is a frequent cause of genital discomfort. It is characterized by an imbalance in the vaginal microbiota, with a decrease of *Lactobacillus*. The hypothesis was raised that the administration of *Lactobacillus* probiotics could restore flora balance, reducing risk and recurrence of BV. The purpose of this review is to evaluate the short and long-term efficacy of probiotic therapy, when associated with antibiotics, in BV. The authors concluded that the association of probiotics does not seem to significantly improve the effectiveness of standard antibiotic therapy. Despite not being advised, this association also has not prove to be harmful.

Keywords: Vaginosis; Bacterial; Probiotics.

INTRODUÇÃO

A Vaginose Bacteriana (VB) é um dos motivos mais frequentes de desconforto genital em mulheres em idade reprodutiva, sendo a causa mais frequente de disbacteriose vaginal nesta faixa etária[1,2]. A sua incidência é muito baixa em mulheres pré-púberes e pós-menopáusicas[2].

Caracteriza-se por um desequilíbrio na microbiota vaginal normal, ocorrendo substituição das espécies de *Lactobacillus* por bactérias anaeróbias patogénicas (*Prevotella spp., Mobiluncus spp.* e *Atopobium vaginae*) e outros microrganismos, como *Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum*[1,2].

A flora vaginal normal em idade reprodutiva é dominada por *Lactobacillus* e a combinação de diferentes estirpes tem variação interindividual.[2] Os *Lactobacillus* produzem e libertam peróxido de hidrogénio e ácido láctico, promovendo um meio com pH ácido, impedindo, assim, a multiplicação de bactérias patogénicas[1,2].

Apesar de poder ser assintomática, a VB predispõe a maior risco de aquisição de infeções sexualmente transmissíveis (*Herpes simplex tipo 2, Neisseria gonorrhoeae* ou *Chlamydia trachomatis*) e urinárias, bem como ao desenvolvimento de complicações ginecológicas e obstétricas (doença inflamatória pélvica, endometrite, aborto tardio, corioamniotite e parto pré-termo)[1-3].

A VB pode diagnosticar-se clínica e/ou microbiologicamente[4]. O diagnóstico clínico baseia-se nos critérios de Amsel, requerendo a presença de pelo menos três dos seguintes: corrimento vaginal homogéneo de cor branco-acinzentado; pH vaginal superior a 4,5; corrimento com odor a peixe; presença de *clue cells* ao exame microscópio a fresco[1,5,6].

O exame Gram do fluido vaginal é o método laboratorial *gold standard* para o diagnóstico[6]. A avaliação pode ser efetuada através do score de Nugent (normal se score 0-3; intermédio se 4-6; VB se 7-10) ou dos critérios de Hay/Ison simplificado (Quadro I).[7]

O tratamento está recomendado para mulheres sintomáticas e nas assintomáticas que vão ser submetidas a cirurgia ginecológica[1,6]. Baseia-se na administração oral e/ou tópica de metronidazol ou clindamicina[3,5]. Outros antibióticos, como o tinidazol oral, foram estudados como alternativa na Europa e Estados Unidos da América[6].

A recidiva é um problema frequente da VB: 15-30% das mulheres apresentam recidivas sintomáticas 30 a 90

1. Interno de Formação Especifica de MGF, USF Nova Via, ACeS Grande Porto VIII – Espinho/Gaia.

QUADRO I. CRITÉRIOS DE HAY/ISON SIMPLIFICADO.

Grau	
1 (Normal)	Predomínio de *Lactobacillus*
2 (Intermédio)	Flora mista com presença de alguns *Lactobacillus,* mas também *Gardnerella* ou *Mobiluncus*
3 (Vaginose bacteriana)	Predomínio de *Gardnerella* e/ou *Mobiluncus.* Poucos ou nenhuns *Lactobacillus*

QUADRO II. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE ARTIGOS.

	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
População	Mulheres adultas pré-menopausa com VB (VB definida por 1 dos seguintes critérios: 1. Amsel; 2. Hay/Ison simplificado; e/ou 3. Score Nugent)	Grávidas; Idade inferior a 18 anos; Ausência de critérios diagnósticos de VB; Estudos não realizados em humanos
Intervenção	Probióticos (uma ou várias estirpes) em qualquer dosagem, via de administração ou tipo de preparação, utilizados com ou após antibioterapia	Ingestão de comida como preparação contendo probióticos (ex: iogurte); Estudos que incluam tratamento do parceiro sexual; Utilização concomitante de lactoferrina e/ou estrogénio; Estudos que apenas avaliem a eficácia de probióticos utilizados isoladamente no tratamento de VB, sem administração concomitante ou prévia de antibióticos
Comparação	Grupo controlo que utilize antibioterapia isolada ou antibioterapia e placebo	
Outcome	Taxa de cura após um ciclo menstrual regular e após dois ou mais ciclos menstruais, definida de acordo com os critérios de Amsel, de Hay/Ison simplificado ou *score* de Nugent	
Tipo de estudo	Meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos controlados (ECC), *guidelines* e normas de orientação clínica (NOC)	Estudos com menos de 20 participantes; Artigos duplicados ou incluídos em RS ou MA recentes

dias após o fim do tratamento; e até 50-70% recidivam em 12 meses[2,5].

O facto de os *Lactobacillus* dominarem a microbiota vaginal normal e estarem ausentes na VB, levantou a hipótese de que a administração de *Lactobacillus* probióticos poderia restaurar o equilíbrio da flora, reduzindo o risco de VB ou da sua recorrência[1,5]. Diversos estudos procuraram avaliar a eficácia dos probióticos quando usados isoladamente ou em combinação com a terapêutica antibiótica clássica, no tratamento da VB.[1]

O objetivo desta revisão é avaliar a eficácia a curto (1 ciclo menstrual) e longo-prazo (2 ou mais ciclos menstruais) da terapêutica com probióticos, quando associada a antibioterapia, em mulheres com VB.

MÉTODOS

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica no dia 15 de julho de 2020, nas bases de dados *The Cochrane Library,* PubMed, DARE, *Guidelines Finder, Canadian Medical Association Practice Guidelines Infobase, National Guideline Clearinghouse, Bandolier* e *Evidence-Based Medicine Online*. Utilizaram-se os termos MeSH *vaginosis, bacterial* e *probiotics,* pesquisando-se artigos publicados desde 1 de janeiro de 2015 nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

Os critérios de seleção dos artigos estão descritos no Quadro II.

Aplicou-se a escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT), da *American Academy of Family*

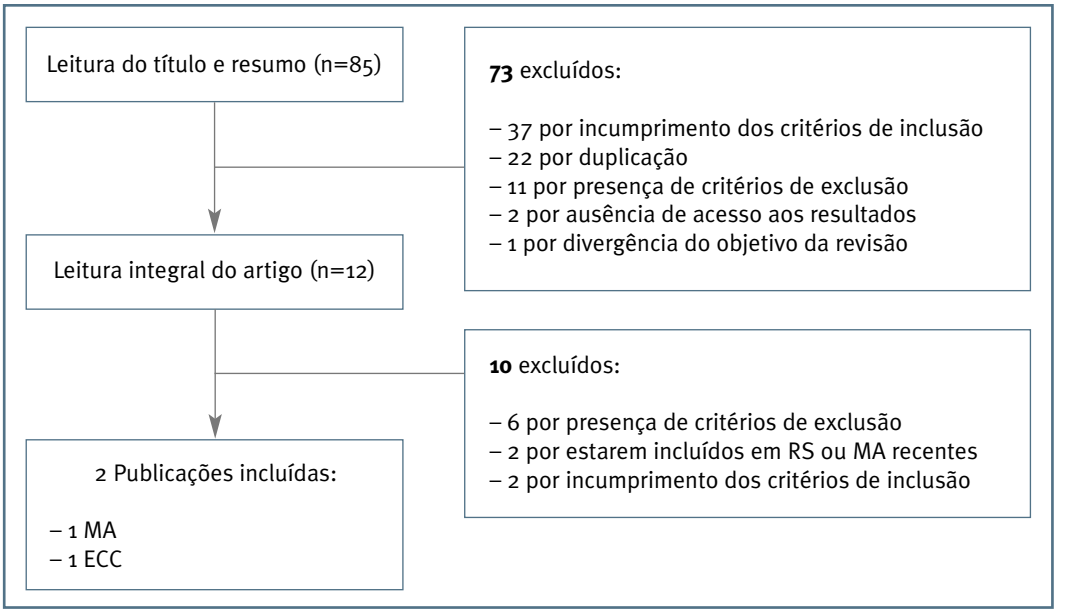


FIGURA 1. Esquema de seleção dos artigos incluídos.
ECC – Ensaio clínico controlado; MA – Meta-análise; RS – Revisão sistemática.

Physicians, para classificar os artigos em níveis de evidência (NE) e forças de recomendação (FR).

RESULTADOS

Dos 85 artigos encontrados, excluíram-se 73 após leitura do título e resumo e 10 após leitura integral do artigo. Deste modo, selecionaram-se 2 artigos para esta revisão: uma meta-análise (MA) e um ensaio clínico controlado (ECC) – Figura 1.

Wang Z, He Y, Zheng Y. *Probiotics for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Meta-Analysis*[8]

Esta meta-análise de 2019 teve como objetivo determinar a eficácia e segurança da terapêutica com probióticos na VB, explorando as potenciais fontes de heterogeneidade nos estudos.

Incluiu dez ECC (n=2321) com risco de viés baixo-moderado: sete em que os participantes foram inicialmente tratados com antibioterapia seguida de probióticos (n=1376); e três em que foram apenas utilizados probióticos (n=675).

Os estudos apresentados incluíram mulheres adultas, pré-menopausa, não-grávidas, cujo diagnóstico de VB foi efetuado segundo um dos seguintes critérios de diagnóstico: Amsel, Nugent ou Hay/Ison simplificado.

Apesar de alguns estudos não irem de encontro à questão PICO desta revisão baseada na evidência (RBE), a meta-análise reporta uma investigação estatística com discussão por subgrupos que são relevantes. Assim, apresentam-se os dados dos sete ECC em que as participantes foram tratadas com antibioterapia e probiótico.

O *outcome* primário consistiu na taxa de cura clínica após um ciclo menstrual regular (curto-prazo) ou mais de dois ciclos menstruais (longo-prazo), definida através da ausência de critérios de Amsel, score de Nugent < 4 ou classificação de Hay/Ison grau 1.

A análise estatística incluiu a avaliação da heterogeneidade, utilizando o teste Q de Cochran e a estatística I^2 de Higgins para cada meta-análise. Para heterogeneidade moderada-alta, diversas análises de subgrupo foram conduzidas para determinar possíveis motivos, nomeadamente as características das participantes e o desenho da intervenção.

Embora os autores da meta-análise tenham efetuado análise dos subgrupos quanto ao tipo de intervenção, critérios de diagnóstico, etnia das participantes, via de administração, dosagem e número de estirpes de *Lactobacillus* administrada, as únicas variáveis em que encontraram significância estatística foram uso de antibioterapia e a etnia.

Os autores dividiram as etnias em dois grupos: um cuja proporção de participantes caucasianas era

superior a 50% (4 ECC, n=1163); e outro maioritariamente constituído por participantes de raça negra, com uma proporção de caucasianas ≤50% (3 ECC, n=213).

Eficácia da associação de probióticos a antibioterapia a curto-prazo na VB

Pela avaliação dos sete ECC (n=1376 participantes), a meta-análise não mostrou um benefício estatisticamente significativo da utilização de probióticos com antibioterapia, comparativamente a placebo (Risk Ratio (RR)=1,11; Intervalo de confiança (IC)95%=0,94 a 1,31; p=0,22). No entanto, evidenciou-se uma heterogeneidade estatística moderada (I^2=69%).

Da análise de subgrupos, encontrou-se evidência de que o tratamento com probióticos beneficia as pacientes do grupo cuja proporção de caucasianas era ≤50%, com significância estatística (RR=1,72; IC95%=1,34 a 2,21, p<0,0001) e sem heterogeneidade entre os resultados (I^2=0%) – Quadro III. Esta diferença não se verificou no grupo cuja proporção de participantes caucasiana era superior a 50% (RR=0,98; IC95%=0,89 a 1,07, sem significância estatística (p=0,63) e sem heterogeneidade entre os resultados (I^2=0%)).

De notar que o tamanho amostral foi superior nos estudos incluídos no subgrupo cuja proporção de caucasianas era superior a 50%, sendo o maior de 578 e o menor de 100 participantes. Os três estudos incluídos no subgrupo cuja proporção de caucasianas era ≤50%, utilizaram amostras pequenas, sendo a maior de 125 participantes e a menor de apenas 24.

Utilizaram-se diferentes regimes de antibioterapia (metronidazol, clindamicina e tinidazol) e estirpes de *Lactobacillus* (dosagem, número de tomas, duração e via de administração).

Num dos estudos (Bradshaw 2011), a formulação com probiótico incluía uma dose reduzida de estriol, pelo que não se pode ignorar o potencial efeito deste nos resultados. Contudo, de todos os estudos incluídos na MA, o de Bradshaw 2011 foi aquele cujo *RR* do *outcome* mais se aproximou de 1,00, antecipando-se uma influência reduzida da utilização de estriol no resultado global dos *outcomes*.

Avaliação do *score* de Nugent após um ciclo menstrual

Não se encontrou uma redução significativa do *score* de Nugent pelo trigésimo dia, no grupo a quem foi administrada antibioterapia com probióticos (Diferença média (MD) de 968 participantes em 4 estudos=-1,20; IC95%=-2,68 a 0,27).

Consistente com a análise de subgrupos da taxa de cura clínica, o *score* de Nugent não modificou muito no grupo cuja proporção de caucasianas era superior a 50%, sem significância estatística e com reduzida heterogeneidade entre os estudos (MD de 795 participantes de 2 estudos=0,04; IC95%=-0,39 a 0,46, p=0,87, I^2=17%). Mas evidenciou-se uma marcada melhoria no *score* de Nugent no grupo cuja proporção de caucasianas era ≤50%, com significância estatística e sem heterogeneidade (MD de 173 participantes de 2 estudos =-2,71; IC95%=-3,41 a -2,00, p<0,00001, I^2=0%).

A eficácia específica na etnia teve em consideração um reduzido número de ensaios clínicos, o que pode ser encarado como uma limitação. Contudo, os resultados foram muito consistentes quanto ao *outcome* taxa de cura clínica e *score* de Nugent, o que fortalece a força das conclusões.

Eficácia da associação de probióticos a antibioterapia a longo-prazo na VB

Incluiram-se nesta análise os quatro estudos que avaliaram a eficácia da associação de probióticos a antibioterapia a longo-prazo (n=1188). Em todos eles verificou-se um predomínio de participantes caucasianas (Eriksson 2005; Larsson 2008; Bradshaw 2011 e Heczko 2015). A longo-prazo, o efeito do tratamento do probiótico com antibioterapia foi similar ao do grupo tratado com placebo e antibioterapia (RR=0,97%; IC95%=0,84 a 1,11), sem heterogeneidade (I^2=0%) e sem significância estatística (p=0,63) – Quadro IV.

Em suma, a MA sugere que a administração de probióticos após antibioterapia na VB apenas se revela efetiva a curto-prazo, mas com heterogeneidade e sem significância estatística. A curto-prazo, a análise de subgrupos revelou resultados distintos de acordo com a etnia das participantes. No grupo constituído maioritariamente por caucasianas, os dados não se mostraram benéficos. No grupo constituído minoritariamente por caucasianas, os resultados sugeriram que o tratamento com probióticos após antibioterapia é benéfico, apresentando significância estatística e reduzida heterogeneidade. Esta disparidade é atribuída à possibilidade de existir uma diferença significativa entre a microbiota vaginal nas mulheres com VB, consoante a etnia. São necessários mais estudos sobre a especificidade da eficácia da associação de probióticos à antibioterapia na VB, no que à etnia das participantes diz respeito.

Os autores da presente RBE atribuem NE 3 à presente meta-análise.

QUADRO III. EFICÁCIA DOS PROBIÓTICOS VS PLACEBO, APÓS UM CICLO MENSTRUAL (CERCA DE 30 DIAS APÓS INTERVENÇÃO, DIVIDIDAS POR GRUPOS ÉTNICOS), QUANDO UTILIZADOS COM ANTIBIOTERAPIA NA VB

População	Intervenção/controlo	Resultados
Grupo com proporção de caucasianas superior a 50% (4 ECC, n=1163)		Não benéfico (RR=0,98; IC95%=0,89 a 1,07). Não estatisticamente significativo (p=0,63) e sem heterogeneidade estatística (I^2=0%)
	– Eriksson 2005 (n=217): 1. Grupo probiótico: tratamento inicial com óvulos vaginais de clindamicina 100mg, id, 3 dias. Tampão impregnado com *Lactobacillus gasseri, L. casei var rhamnosus* e *L.Fermentum* (10^8/tampão) e gordura de coco durante a menstruação seguinte; 2. Grupo controlo: mesmo regime inicial de clindamicina. Uso de tampões placebo na menstruação seguinte	Não benéfico (RR=0,89; IC95% 0,69 a 1,16)
	– Larsson 2008 (n=100): 1. Grupo probiótico: Clindamicina creme vaginal 2% id 7 dias, seguido de capsulas vaginais contendo probióticos (*L.gasseri* no mínimo de 10^{8-9}CFU/cápsula; e *L.rhamnosus* no mínimo 10^{8-9}CFU/cápsula) id 10 dias; 2. Grupo controlo: Clindamicina creme vaginal 2% id 7 dias, seguido de cápsulas vaginais contendo placebo	Não benéfico (RR=0,95; IC95% 0,76 a 1,18)
	– Bradshaw 2011 (n=268): 1. Grupo probiótico: metronidazol 400mg *per os* bid 7 dias, com pessário vaginal contendo pelo menos 10^7CFU de *L.acidophilus KS400* e 0,03mg de estriol id 12 dias; 2. Grupo controlo: a mesmo esquema metronidazol 7 dias, com pessário vaginal contendo placebo id 12 dias	Benéfico (RR=1,03; IC95% 0,91 a 1,18)
	– Heczko 2015 (n=578): 1. Grupo probiótico: metronidazol 500mg bid 7 dias seguido de preparação oral contendo L.gasseri 57C, L.fermentum 57A e L.plantarum 57B ≥10^8CFU/dose bid 10 dias; 2. Grupo controlo: mesmo esquema de metronidazol seguido de preparação oral contendo placebo bid 10 dias	Não benéfico (RR=0,91; IC95% 0,73 a 1,14)
Grupo com proporção de caucasianas igual ou inferior a 50% (3 ECC, n= 213)		Benéfico (RR=1,72; IC95%=1,34 a 2,21). Com significância Benéfico (RR=1,73; estatística (p<0,0001) e sem heterogeneidade estatística (I^2=0%)
	– Anukam 2006 (n=125): 1. Grupo probiótico: metronidazol 500mg *per os* bid 7 dias e cápsulas orais contendo *L. rhamnosus GR-1* e *L.reuteri RC-14* bid 30 dias; 2. Grupo controlo: metronidazol 500mg *per os* bid 7 dias e cápsulas orais contendo placebo bid 30 dias	Benéfico (RR=1,73; IC95%= 1,20 a 2,49)

(continua)

QUADRO III. EFICÁCIA DOS PROBIÓTICOS VS PLACEBO, APÓS UM CICLO MENSTRUAL (CERCA DE 30 DIAS APÓS INTERVENÇÃO, DIVIDIDAS POR GRUPOS ÉTNICOS), QUANDO UTILIZADOS COM ANTIBIOTERAPIA NA VB *(continuação)*

População	Intervenção/controlo	Resultados
Continuação		
	– Martinez 2009 (n=64): 1. Grupo probiótico: toma única de tinidazol 2g e 2 cápsulas *per os* contendo L.rhamnosus GR-1 e L.reuteri RC-14 id 28 dias; 2. Grupo controlo: toma única de tinidazol 2g e 2 cápsulas *per os* contendo placebo id 28 dias	Benéfico (RR=1,75; IC95%= 1,21 a 2,53)
	– Hemmerling 2010 (n=24): 1. Grupo probiótico: metronidazol tópico 0,75% (gel vaginal) durante 5 dias, seguido de aplicação vaginal de *L.crispatus CTV-05* id nos dias 1,2,3,4,5, 12 e 19; 2. Grupo controlo: metronidazol tópico 0,75% (gel vaginal) durante 5 dias, seguido de aplicação vaginal de placebo id nos dias 1,2,3,4,5,12 e 19	Benéfico (RR=1,56; IC95%=0,67 a 3,59)

Marcotte H, et al. An exploratory pilot study evaluating the supplementation of standard antibiotic therapy with probiotic lactobacilli in south african women with bacterial vaginosis[9]

O ensaio clínico realizado na África do Sul por Marcotte e colaboradores, foi publicado em 2019 na revista *BMC Infectious Diseases*.

Trata-se de um estudo piloto exploratório, cujos objetivos foram determinar se a administração vaginal de cápsulas contendo probióticos em mulheres com VB resultava numa colonização vaginal por *L. gasseri* DSM 14869 e *L. rhamnosus* DSM 14870 e numa melhoria da eficácia do tratamento antibiótico *standard* da VB. O segundo objetivo mencionado coaduna-se com o da presente RBE.

A amostra de 39 mulheres foi estratificada por faixa etária: 18-29 anos (n=20) e 30-40 anos (n=19). As participantes saudáveis (sem VB; n=13) foram alocadas ao grupo 1. As restantes, diagnosticadas com VB (n=26), foram aleatoriamente distribuídas pelos grupos 2 (n=12) e 3 (n=14). O diagnóstico de VB foi realizado segundo o *score* de Nugent e os critérios de Hay/Ison simplificados.

Focaram-se apenas os aspetos relacionados com os grupos 2 e 3. A todas as participantes com VB foi administrada uma combinação de 3 antibióticos orais para o tratamento da "síndrome de corrimento vaginal", de acordo com as *guidelines* Sul Africanas, à qual se seguiu a administração de probióticos no grupo 2 – Quadro V.

Durante os 6 meses de *follow-up,* as participantes foram avaliadas 1 vez por mês (visitas 2 a 7). Em cada visita avaliou-se o efeito da suplementação de probióticos ao tratamento antibiótico nas taxas de cura e prevenção de recidivas. A taxa de cura a 1 mês foi definida como a percentagem de mulheres com um *score* de Nugent < 7 na visita 2. Já a taxa de cura a 6 meses foi calculada como a proporção de mulheres com *score* de Nugent <7 durante todo o *follow-up*. A taxa de recidiva foi definida como a proporção de mulheres com recidiva (*score* de Nugent ≥7) em qualquer visita após terem tido critérios de cura na visita 2.

Durante o *follow-up,* 2 participantes do grupo 3 abandonaram o seguimento, pelo que 24 completaram o estudo (grupo 2 n=12; grupo 3 n=12).

Os processos de aleatorização e de administração de tratamento foram expostos de forma clara. Contudo, não existiu ocultação na administração do tratamento probiótico, o que limita o desenho do estudo.

Não se verificou uma diferença estatisticamente significativa nas taxas de cura e de recidiva entre as participantes a receber a combinação de antibiótico e probiótico (grupo 2) comparativamente às que foram tratadas com antibiótico isoladamente (grupo 3) – Quadro V.

Os autores da presente RBE atribuem NE 3 à presente meta-análise.

CONCLUSÃO

A curto-prazo, conclui-se que não existe benefício claro e significativo da associação de probióticos à antibioterapia na VB. A eficácia específica de etnia

QUADRO IV. EFICÁCIA DOS PROBIÓTICOS VS PLACEBO, APÓS DOIS OU MAIS CICLOS MENSTRUAIS, QUANDO UTILIZADOS COM ANTIBIOTERAPIA NA VB

População	Intervenção/controlo	Resultados
Grupo com proporção de caucasianas superior a 50% (4 ECC, n=1163)		Não benéfico (RR=0,97; IC95%=0,84 a 1,11). Não estatisticamente significativo (p=0,63) e sem heterogeneidade estatística (I^2=0%)
	– Eriksson 2005 (n=217): 1. Grupo probiótico: tratamento inicial com óvulos vaginais de clindamicina 100mg id 3dias. Tampão impregnado com *Lactobacillus gasseri, L. casei var rhamnosus* e *L.Fermentum* (10^8/tampão) e gordura de coco durante os dois cataménios seguintes; 2. Grupo controlo: mesmo regime inicial de clindamicina. Uso de tampões placebo nos dois cataménios seguintes (follow-up total de 60 dias)	Não benéfico (RR 0,89; IC95%=0,73 a 1,09).
	– Larsson 2008 (n=125): 1. Grupo probiótico: Clindamicina creme vaginal 2% id 7 dias, seguido de capsulas vaginais contendo probióticos (*L.gasseri* no mínimo de 10^{8-9}CFU/cápsula; e *L.rhamnosus* no mínimo 10^{8-9}CFU/cápsula); 2. Grupo controlo: Clindamicina creme vaginal 2% id 7 dias, seguido de cápsulas vaginais contendo placebo. Administração de cápsulas vaginais contendo probióticos ou placebo id 10 dias no início do estudo e repetido ciclo de toma diária durante 10 dias após os 3 cataménios seguintes. Follow-up total de 180 dias (6 visitas após os 6 primeiros cataménios)	Benéfico (RR 1,23; IC95%=0,75 a 2,03)
	– Bradshaw 2011 (n=268): 1. Grupo probiótico: metronidazol 400mg *per os* bid 7 dias, com pessário vaginal contendo pelo menos 10^7CFU de *L.acidophilus KS400* e 0,03mg de estriol id 12 dias; 2. Grupo controlo: o mesmo esquema metronidazol 7 dias, com pessário vaginal contendo placebo id 12 dias. Follow-up total de 180 dias (5 visitas aos 0, 1, 2, 3 e 6 meses)	Benéfico (RR 1,03; IC95%= 0,80 a 1,33)
	– Heczko 2015 (n=578): 1. Grupo probiótico: metronidazol 500mg bid 7 dias seguido de preparação oral contendo L.gasseri 57C, L.fermentum 57A e L.plantarum 57B ≥10^8CFU/dose bid 10 dias; 2. Grupo controlo: mesmo esquema de metronidazol seguido de preparação oral contendo placebo bid 10 dias. 14 dias após o término do primeiro ciclo de probiótico ou placebo, as participantes foram avaliadas quanto à presença de sintomas e sinais de infeção vaginal e foi analisado o esfregaço vaginal – se sem infeção, repetiam novo ciclo de toma bidiária 10 dias de probiótico ou placebo durante o período peri-menstrual nos 3 meses seguintes; se infeção resistente ao metronidazol, era administrada clindamicina oral e as participantes eram reavaliadas – se sucesso do tratamento secundário, repetiam novo ciclo de toma bidiária 10 dias de probiótico ou placebo durante o período peri-menstrual nos 3 meses seguintes	Não benéfico (RR 0,96; IC95%=0,64 a 1,42)

QUADRO V. TAXA DE CURA E DE RECIDIVA DE VB, APÓS TRATAMENTO COM ANTIBIOTERAPIA ISOLADA (GRUPO CONTROLO) OU ASSOCIADA A PROBIÓTICOS (GRUPO INTERVENÇÃO)

População	Intervenção/controlo	Resultados
Mulheres com VB (n=26)	Grupo intervenção (n=12): combinação de 3 antibióticos orais (cefixima 400mg toma única, doxiciclina 100mg 2cp/dia durante 7 dias e metronidazol 2g toma única), seguida de terapêutica probiótica (cápsulas vaginais contendo >10^8 UFC/comprimido de *Lactobacillus gasseri* DSM 14869 e *Lactobacillus rhamnosus* DSM 14870) administrada segundo o esquema 1 cápsula/dia durante 30 dias, seguida de 1 cápsula/ /semana até ao 190º dia; Grupo controlo (n=14, com 2 a abandonar seguimento): mesmo esquema antibiótico utilizado no grupo intervenção	Diferença não estatisticamente significativa (p > 0,05) nas taxas de cura e de recidiva – Taxa de cura após 1 mês: 42% no grupo intervenção vs 36% no grupo controlo; – Taxa de cura aos 6 meses: 25% em ambos os grupos; – Taxa de recidiva: 40% no grupo intervenção vs 25% no grupo controlo

encontrada na meta-análise de Wang Z e colaboradores, com benefício na população não-caucasiana, deve interpretar-se com algumas reservas. Entre as limitações existentes destacam-se o reduzido número de ensaios e participantes envolvidos e a diferença de resultados com o estudo de Marcotte e colaboradores, apesar da baixa qualidade metodológica deste último.

Para se refletir sobre a diferença dos resultados encontrados entre etnias, importa considerar o papel da microbiota vaginal, que pode desempenhar um papel determinante na etiopatogenia da VB[8,9]. A VB caracteriza-se por um desequilíbrio na microbiota, ocorrendo redução de *Lactobacillus* e aumento da proporção de outros microrganismos[9]. Os *Lactobacillus* desempenham um efeito protetor contra infeções vaginais, podendo competir com outros microrganismos patogénicos por nutrientes e recetores das células epiteliais[9,10]. A sua ação também resulta da produção de peróxido de hidrogénio e ácido láctico, promovendo um pH vaginal ácido que impede a colonização por bactérias patogénicas[10,11]. Os estudos revelam a existência de diferenças significativas na microbiota vaginal entre etnias[11]. Nas mulheres caucasianas, verifica-se tendência para o predomínio de *Lactobacillus,* exibindo a microbiota uma menor diversidade[11]. Por sua vez, nas mulheres afroamericanas, é mais comum a existência de um grupo heterogéneo de anaeróbios, com menor proporção de *Lactobacillus*[9-11].

Os autores da presente revisão consideram que, como a microbiota vaginal das mulheres não-caucasianas tem tendencialmente uma menor proporção de *Lactobacillus,* a administração de uma mesma quantidade de *Lactobacillus* poderia justificar um retorno facilitado da microbiota ao seu estado *standard,* quando comparado com as mulheres caucasianas. Este mecanismo poderia explicar os resultados mais favoráveis encontrados na população não-caucasiana.

A meta-análise de Wang Z. e colaboradores sugere que a associação de probióticos à antibioterapia apenas se pode revelar efetiva a curto-prazo, apesar de haver heterogeneidade e os resultados não terem significância estatística[8]. A obtenção de melhores resultados com a adição de probióticos a curto-prazo, do que a longo--prazo, pode explicar-se pelo facto da microbiota vaginal ser influenciada por diversos fatores exógenos[2]. A microbiota não consiste numa população estática, mas antes num equilíbrio dinâmico, no qual as estirpes e respetivos níveis vão flutuando[2]. Tal como referido anteriormente, a VB surge do desequilíbrio desta microbiota, para o qual contribuem fatores como idade, tabagismo, duches vaginais, multiplicidade de parceiros sexuais, gravidez, entre outros[1,2]. Assim, para se atingirem bons resultados no tratamento a longo-prazo seria fundamental não só restabelecer a microbiota vaginal normal, como também controlar os fatores que a desequilibram e que, por isso, predispõem à VB recorrente[2].

A longo-prazo, os estudos são concordantes quanto à ausência de benefício significativo da associação de probióticos à antibioterapia no tratamento da VB.

Os autores da presente revisão concluem que não existe evidência científica robusta que suporte a prescrição por rotina da associação de probióticos à antibioterapia em mulheres com VB (Força de Recomendação C – escala SORT). Apesar de não estar aconselhada, os estudos sugerem que esta associação também não é prejudicial, sobretudo em mulheres não-caucasianas.

As conclusões descritas devem ser interpretadas com cautela. Por um lado, devido ao NE atribuído aos estudos incluídos (NE 3); por outro, devido ao reduzido número de estudos e à heterogeneidade verificada entre os mesmos. A administração de diferentes estirpes de *Lactobacillus,* por vias de administração e concentrações distintas, bem como a utilização de diferentes excipientes nas formulações, são fatores que introduzem heterogeneidade entre os estudos, podendo influenciar os resultados e comprometer a comparação entre eles. De facto, a administração de diferentes estirpes de *Lactobacillus* pode ter influência nos resultados. A literatura menciona seis estirpes de *Lactobacillus* que mais frequentemente colonizam a vagina: *L.crispatus, L.gasseri, L.jensenii, L.johnsonii, L.vaginalis* e *L.iners*[11]. Contudo, as estirpes não são exatamente iguais, distinguindo-se pela sua estabilidade e capacidade protetora[11]. A estabilidade garante que as estirpes não sejam facilmente deslocadas por mudanças no meio, que podem ser despoletadas por fatores como alterações hormonais ou flutuações no pH[11]. A proteção reflete a capacidade das estirpes para proteger a vagina da colonização por anaeróbios associados a VB[11]. O *L.crispatus* é altamente estável e aparentemente protetor contra as bactérias patogénicas, motivo pelo qual mulheres colonizadas com *L.crispatus* demonstraram ter um risco cinco vezes menor de desenvolverem VB[11]. Por outro lado, *L.iners,* que é a estirpe mais prevalente na microbiota de mulheres afroamericanas, parece ser a menos estável e menos protetora[11]. Alguns ensaios sugerem que esta falha do *L.iners* em inibir o crescimento de outros microrganismos resulta da sua baixa produção de ácido láctico, quando comparada com outras estirpes[11].

Outros fatores que contribuíram para uma maior heterogeneidade foram os esquemas de antibioterapia, que variaram entre os ensaios, bem como o período de *follow-up* a longo-prazo durante o qual as mulheres foram acompanhadas. Também os critérios de cura não foram homogéneos: na meta-análise de Wang Z e colaboradores, um *score* de Nugent < 4 era considerado critério de cura, enquanto que no ECC de Marcotte e colaboradores, a cura era considerada na presença de um *score* de Nugent < 7.

Apesar do objetivo desta revisão ser avaliar a eficácia da terapêutica com probióticos, quando associada a antibioterapia, durante a pesquisa verificou-se que alguns estudos sugerem que a administração isolada de probióticos pode ter uma eficácia terapêutica superior à sua administração após antibioterapia. Isto pode dever-se ao facto dos antibióticos usados no tratamento da VB poderem depletar as populações de *Lactobacillus* da microbiota vaginal[5]. De facto, alguns estudos mostraram que os *Lactobacillus* são sensíveis a altas concentrações de metronidazol[12,13]. Outros demonstraram que a clindamicina permanece na mucosa vaginal em baixas concentrações nos cinco dias após o término da antibioterapia, o que pode dificultar a colonização vaginal pelos *Lactobacillus* administrados topicamente[12,14,15].

Considera-se necessária a realização de ECC de elevada qualidade, com metodologias mais homogéneas, com menos fatores que induzam heterogeneidade e que envolvam maior número de participantes. Só assim se poderá obter conclusões mais robustas sobre o papel da associação de probióticos a antibioterapia em mulheres com VB.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Senok ACV, H.; Temmerman, M.; Botta, G.A. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. Cochrane Database Syst Rev 2009.

2. Domingo AA, Herrero DR. Vaginosis bacteriana. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2016;34:14-8.

3. Donders G. Diagnosis and management of bacterial vaginosis and other types of abnormal vaginal bacterial flora: a review. Obstet Gynecol Surv. 2010(7):462-73.

4. Van Schalkwyk J, Yudin M.H. Vulvovaginitis: Screening for and Management of Trichomoniasis, Vulvovaginal Candidiasis, and Bacterial Vaginosis. J Obstet Gynaecol Can. 2015;37:266-74.

5. Bagnall P, Rizzolo D. Bacterial vaginosis: A practical review. JAAPA. 2017(12):15-21.

6. Revisão dos Consensos em Infecções Vulvovaginais. Reunião da Sociedade Portuguesa de Ginecologia; Ericeira. 2012:40-3.

7. Hay P, Patel S, Daniels D. UK National Guideline for the management of Bacterial Vaginosis. British Association for Sexual Health and HIV. 2012.

8. Wang Z, He Y, Zheng Y. Probiotics for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2019;16.

9. Marcotte H, Larsson PG, Andersen K, Zuo F, Mikkelsen LS, Brandsborg, E, Gray G, Laher F, Otwombe K. An exploratory pilot study evaluating the supplementation of standard antibiotic therapy with probiotic lactobacilli in south African women with bacterial vaginosis. BMC Infectious Diseases 2019;19:824.

10. Odogwu NM, Olayemi OO, Omigbodun AO. The vaginal microbiome of sub-Saharan African women: revealing important gaps in the era of next-generation sequencing. PeerJ. 2020;8:e9684.

11. Fettweis JM, Brooks JP, Serrano MG, Sheth NU, Girerd PH, Edwards DJ, et al. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. Microbiology. 2014;160:2272-82.

12. Pendharkar S, Brandsborg E, Hammarstrom L, Marcotte H, Larsson PG. Vaginal colonisation by probiotic lactobacilli and clinical outcome in women conventionally treated for bacterial vaginosis and yeast infection. BMC Infect Dis. 2015;15:255.

13. Simoes J, Aroutcheva A, Shott S, Faro S. Effect of metronidazole on the growth of vaginal lactobacilli in vitro. Infect Dis Obstet Gynecol. 2001;9:5.

14. Eriksson K, Larsson PG, Nilsson M, Forsum U. Vaginal retention of locally administered clindamycin. APMIS. 2011;119:373-6.

15. Heczko PB, Tomusiak A, Adamski P, Jakimiuk AJ, Stefanski G, Mikolajczyk-Cichonska A, et al. Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. BMC Women s Health. 2015;15:115.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter quaisquer conflitos de interesse.

CONTRIBUIÇÃO INDIVIDUAL PARA O ARTIGO

Ambos os autores participaram ativamente em todas as fases de elaboração do presente artigo: pesquisa bibliográfica, seleção de artigos e redação da revisão.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Vitor Nogueira Rego
E-mail: vitornogueirarego@gmail.com

RECEBIDO EM: 03/11/2020
ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 04/09/2021