

## Cytolytic vaginosis: an underdiagnosed pathology that mimics vulvovaginal candidiasis

### Vaginose citolítica: uma entidade subdiagnosticada que mimetiza a candidíase vaginal

Ricardo Soares\*, Pedro Vieira-Baptista\*\*, Sara Tavares\*\*\*

Centro Hospitalar de São João

#### Abstract

«*Vulvovaginitis*» are one of the main reasons that lead women to visit their gynecologist. Most physicians in this area tend to base their diagnostic evaluation on the signs, symptoms and physical examination of the patient, overlooking the microscopic evaluation of the vaginal discharge. This practice leads to a high percentage of underdiagnosed «vulvovaginitis». Cytolytic vaginosis is one of these rarely diagnosed pathologies, due to the fact that it mimics vulvovaginal candidiasis.

**Keywords:** Cytolytic vaginosis; Vulvovaginitis; *Lactobacillus*; Cytolysis; Vulvovaginal candidiasis.

#### INTRODUÇÃO

A vagina é um órgão que, para assegurar a integridade do seu ecossistema, necessita de uma interação equilibrada entre a flora vaginal, o estado hormonal, os produtos do metabolismo microbiano e a resposta imune do hospedeiro<sup>1,2</sup>. O pH vaginal, que normalmente, em idade fértil, se situa entre 3,8 e 4,5, é produto destas interações, funcionando como primeira linha de defesa contra a proliferação de microrganismos patogénicos na flora vaginal<sup>3-5</sup>. De facto, a composição da flora não é estática, variando ciclicamente e de mulher para mulher, em resposta a fatores tanto intrínsecos (ciclo menstrual, alterações hormonais ou doenças), como extrínsecos (antibióticos, uso de contraceptivos, atividade sexual ou traumatismo)<sup>2,6-8</sup>. A alteração do balanço da flora pode levar ao aparecimento de «vulvovaginites», que são caracterizadas por sintomatologia vulvar e vaginal, como prurido, dor, corrimento, disúria e dispareunia. Sendo as «vulvovaginites» um dos principais motivos de consulta em ginecologia, torna-se crucial o seu diagnóstico preciso, evitando, assim,

possíveis implicações psicológicas, financeiras e sexuais da paciente<sup>1,9-11</sup>.

A vaginose bacteriana (ou bacteriose vaginal), a candidíase (ou candidose vaginal) e a tricomoníase constituem aproximadamente 90% de todos os diagnósticos de «vulvovaginite»<sup>12</sup>. Embora a grande maioria dos casos se enquadre nestas 3 patologias, é nos restantes 10% que reside o verdadeiro desafio diagnóstico. De facto, existe um número considerável de pacientes com uma apresentação clínica em tudo semelhante a um quadro de candidose vaginal que sofrem de uma patologia denominada vaginose citolítica<sup>13</sup>.

#### MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura nas bases de dados MEDLINE e PubMed. Utilizando os termos «*cytolytic vaginosis*», «*Döderlein cytolysis*» e «*Lactobacillus overgrowth syndrome*» e selecionados os artigos em inglês e português que se revelaram adequados ao tema.

#### VAGINOSE CITOLÍTICA: UMA ENTIDADE SUBDIAGNOSTICADA

##### Ecossistema vaginal e lactobacilos

Um grande número de microrganismos patogénicos e

\*Mestrado integrado em Medicina

\*\*Médico Especialista em Ginecologia/Obstetrícia, Médico especialista no Centro Hospitalar de São João

\*\*\*Médica no Internato de Ginecologia/Obstetrícia, Médica no Centro Hospitalar de São João

não patogénicos pode ser observado na vagina, entre os quais lactobacilos, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis* e *Candida albicans*. Os lactobacilos são os microrganismos mais prevalentes no ambiente vaginal, sendo que já foram identificadas mais de 80 espécies<sup>6,10,13,14</sup>. Em termos microbiológicos, trata-se de uma bactéria gram-positiva, pleomórfica, anaeróbia facultativa, microaerófila e não formadora de esporos<sup>13,15</sup>. Estes têm um papel fundamental na manutenção do pH ácido da vagina, através da conversão do glicogénio em ácido láctico<sup>16</sup>. Outros produtos do metabolismo desta bactéria incluem o peróxido de hidrogénio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), produzido por espécies como o *L. crispatus* e o *L. jensenii* e bacteriocinas como a *Gassericina A*<sup>17,18</sup>.

Os lactobacilos também inibem o crescimento excessivo de microrganismos como *Gardnerella vaginalis*, *E. coli*, *Candida albicans* e *Mobiluncus spp.*<sup>16</sup>. De facto, foi demonstrado que a presença de lactobacilos no corrimento vaginal poderá ser um fator de proteção contra a candidose vaginal<sup>19</sup>. De entre os mecanismos que promovem esta proteção por parte dos lactobacilos enumeram-se: produção de substâncias antimicrobianas (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e bacteriocinas), inibição da aderência de fungos às células epiteliais da parede vaginal, competição por recetores e por nutrientes<sup>20-22</sup>.

Para além disso, a importância de uma população normal de lactobacilos parece ir além do universo das «vulvovaginites», tendo a sua depleção sido associada a maior incidência de doença inflamatória pélvica, infeção pós-cirúrgica, maior probabilidade de infeção pelo vírus da imunodeficiência humana, de displasia cervical e de corioamnionites<sup>23-26</sup>.

### Definição e fisiopatologia

Algumas mulheres, em idade reprodutiva, podem ter uma proliferação anómala de lactobacilos na sua vagina. A etiologia deste aumento de carga bacteriana não foi ainda devidamente esclarecida, sendo que, a influência hormonal é uma das teorias ainda não comprovadas<sup>13,27,28</sup>. Nessas mulheres, o número excessivo de lactobacilos, isoladamente ou em associação a outras bactérias, pode promover uma extensa citólise das células da camada intermédia da vagina, culminando numa entidade denominada vaginose citolítica (VC)<sup>6,13,29</sup>. Uma possível explicação para a ocorrência desta citólise é a de que a excessiva glicólise, como consequência deste aumento da carga bacteriana, leve à produção de uma grande quantidade de ácido láctico, que se traduz num pH mais ácido que o normal. De

facto, mulheres que têm elevados níveis séricos de glicose (p.e. *diabetes mellitus*) poderão estar mais propensas a desenvolver VC, dado haver maior disponibilidade de substrato para o metabolismo dos lactobacilos<sup>30</sup>.

Como foi referido, as células da camada intermédia da vagina são as mais acometidas pela citólise, porque são as mais propícias a ter um sobre crescimento de lactobacilos na sua superfície. Isto deve-se ao facto de serem as células epiteliais vaginais que captam mais glicogénio/glicose<sup>13,28,31</sup>. O papel destas células foi reforçado por um estudo que concluiu que a citólise era mais frequente em situações que cursavam com o seu predomínio: fase pré-menstrual, durante a gravidez e no início da menopausa<sup>32</sup>. Nomelini *et al.* acrescentaram que uma flora citolítica (número elevado de lactobacilos) era mais prevalente na segunda fase do ciclo menstrual (fase lútea)<sup>10,14</sup>. Ainda dentro desta linha de pensamento, o facto de os estrogénios influenciarem a deposição de glicogénio nas células epiteliais da vagina, levou à estipulação, ainda não confirmada, que houvesse uma influência hormonal na fisiopatologia da VC<sup>33</sup>.

Em relação ao ácido láctico, há evidência da existência de dois tipos no ecossistema vaginal: o ácido láctico-L (AL-L) e o ácido láctico-D (AL-D)<sup>4,34</sup>. O AL-L é produzido pelas células epiteliais das paredes vaginais, lactobacilos e outras bactérias. Este, não só mantém a acidez vaginal, como também participa em atividades do sistema imunitário: ativa a subclasse Th17 dos linfócitos T, estimula as células epiteliais da vagina a libertar citocinas pró-inflamatórias na presença de ARN viral e é um potente inibidor das bactérias associadas à vaginose bacteriana<sup>4,35</sup>. Já o AL-D é quase exclusivamente produzido pelos lactobacilos. Destes, salientam-se: *L. crispatus*, *L. gasseri* e *L. jensenii*<sup>34</sup>. A função desta variante do ácido láctico ainda não foi devidamente esclarecida. No entanto, é sugerido que o *ratio* AL-L/AL-D pode regular a produção local de um indutor da metaloproteinase da matriz extracelular (EMMPRIN) pelas células epiteliais<sup>34</sup>. Este, é um cofator essencial para o transportador de monocarboxilato-1, o recetor responsável pela regulação dos níveis intracelulares de ácido láctico e prevenção da morte celular mediada pelo ácido<sup>36</sup>. Foi demonstrado que na VC o nível de AL-L está elevado, mas os níveis de AL-D não, sugerindo assim que não serão as espécies de lactobacilos produtoras de AL-D a provocar o desequilíbrio<sup>37</sup>. Foi também proposto que a citólise das células epiteliais seria devida ao excesso de AL-L que, na ausência de um aumento concomitante de AL-D, levaria

a uma redução do pH intracelular e à indução de necrose celular<sup>37</sup>.

Por fim, um dado que é comum na anamnese das doentes é a história de consumo de vários tipos de medicamentos antifúngicos. No entanto, não se sabe se esta medicação tem alguma influência na fisiopatologia da doença. Na verdade, esta coincidência pode atribuir-se ao facto de estas doentes serem inicialmente diagnosticadas com candidose vaginal, e medicadas para tal<sup>13,31,38</sup>.

### Epidemiologia e fatores de risco

Estima-se que a prevalência da VC seja de 1-7%, tendo um pico de incidência na idade reprodutiva (25-40 anos)<sup>6,13,28,31,39-42</sup>.

Está demonstrada a existência de diferenças raciais quanto à composição da flora vaginal. De facto, um estudo constatou que mulheres de raça branca têm uma prevalência superior de uma flora mais rica em lactobacilos, comparativamente a mulheres de outras raças<sup>40</sup>.

Para além disso, outro estudo comparou mulheres trabalhadoras do sexo, com 7 ou mais relações sexuais por semana e vários parceiros, com mulheres monogâmicas com menos de 7 relações sexuais por semana. Os investigadores concluíram que as mulheres com menos relações sexuais por semana tinham uma flora com mais lactobacilos e mais casos de VC. Por oposição, as trabalhadoras do sexo tinham a flora mais populada por outros tipos de bactérias, não tendo sido diagnosticado nenhum caso de VC<sup>2</sup>.

## DIAGNÓSTICO DE VAGINOSE CITOLÍTICA

### Diagnóstico diferencial

No que concerne aos sinais e sintomas, a VC assemelha-se muito a uma candidose vaginal. De facto, a maior parte das mulheres que têm VC são erradamente diagnosticadas com candidose vaginal complicada, refratária ao tratamento ou chegam mesmo, em alguns casos, a ser referenciadas para tratamento psiquiátrico<sup>13,31,43</sup>. Sendo a apresentação clínica em tudo semelhante, para um correto diagnóstico é necessário um elevado nível de suspeição, especialmente se doente com história de recorrência a especialistas de várias áreas pela mesma queixa, sintomatologia sistematicamente refratária a vários antifúngicos/antibióticos ou diagnóstico de candidose complicada<sup>13,31,42,44</sup>.

Para além da candidose vaginal, existe outra patologia cujos sinais e sintomas mimetizam os da VC: a lactobacilose de Döderlein. Nesta entidade, rara, existe um aumento do tamanho dos lactobacilos, que também é acompanhado por um aumento, mais modesto, da carga bacteriana. No entanto, não se verifica citólise celular<sup>27,43</sup>.

O exame microscópico do corrimento vaginal constitui o pilar do diagnóstico diferencial entre estas patologias, o qual se revela particularmente importante dado que o tratamento varia consoante a entidade em questão<sup>13,27,31,39,43</sup>. As principais diferenças microscópicas destas entidades estão descritas no Quadro I.

### Crítérios clínicos

Na avaliação da doente, deve-se proceder à recolha mi-

**QUADRO I. CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS DOS ESFREGAÇOS DE VC E DOENÇAS QUE MIMETIZAM OS SEUS SINAIS E SINTOMAS**<sup>6,13,27,28,40,48</sup>

	Vaginose citolítica	Candidose vaginal	Lactobacilose
Presença de lactobacilos	Elevado número de lactobacilos	Habitualmente presentes	Lactobacilos longos (40-60 microns - 6x o tamanho normal), segmentados, em quantidade aumentada
Células epiteliais da vagina	Presença de núcleos desnudados e fragmentos de citoplasma	Normais	Normais
Leucócitos	<10/cga	Aumentados ou normais	<10/cga
Outras características	Ausência de esporos, blastosporos ou hifas/pseudo-hifas. Ausência de outros microrganismos patogénicos	Presença de esporos, blastosporos ou hifas/pseudo-hifas	Ausência de esporos, blastosporos ou hifas/pseudo-hifas. Ausência de outros microrganismos patogénicos

Cga – campo de grande ampliação

nuciosa da história clínica da paciente e realização de exame ginecológico. Este deve incluir a recolha de amostras de corrimento vaginal para exame microscópico a fresco<sup>13</sup> e determinação do pH.

### HISTÓRIA CLÍNICA – SINTOMATOLOGIA

Ao serem inquiridas sobre os seus sintomas, as mulheres com VC referem, habitualmente, corrimento excessivo, prurido e/ou ardor vulvovaginais, dispareunia e disúria<sup>6,13</sup>. Os sintomas e a sua intensidade podem ter um carácter cíclico, sendo mais pronunciados na fase lútea do ciclo menstrual (devido ao aumento do número de lactobacilos) e atingindo um pico antes da menstruação. É ainda comum existir um alívio temporário dos sintomas durante a menstruação, devido ao aumento pronunciado do pH vaginal<sup>6,13,19,31,43</sup>.

### EXAME GINECOLÓGICO - SINAIS

No exame ginecológico pode ser evidente algum grau de edema e eritema, nomeadamente no vestíbulo vulvar. O «Q-tip test» (teste do cotonete) vulvar será negativo (ausência de dor vulvar)<sup>6,13</sup>.

Um dos principais sinais presentes nas infeções do trato genital inferior é o corrimento vaginal que, quando fisiológico, tem uma coloração transparente, esbranquiçada ou acinzentada, um pH de 3,8 a 4,5 e é composto por células epiteliais descamadas e lactobacilos, podendo ainda incluir outros componentes (fungos, outras bactérias em menores proporções, leucócitos em pequenas proporções)<sup>5,45,46</sup>. Na VC, o pH vaginal é inferior a 4,2 e o corrimento é abundante, esbranquiçado, sem odor, leitoso e grumoso<sup>6,13</sup>.

Para visualização ao microscópio, deve ser realizado um esfregaço de corrimento, recolhido das paredes laterais da vagina, do fórnix posterior ou de ambos. Deve ser evitado tocar o cérvix aquando da colheita desta amostra<sup>13</sup>.

É de salientar que se a doente tiver fatores de risco para uma infeção sexualmente transmissível deverá ser excluída a presença de *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoea*, idealmente por técnicas de reação em cadeia de polimerase. É também fundamental efetuar um exame cultural micológico para exclusão da presença de *Candida albicans*<sup>13,47,48</sup>.

### CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA

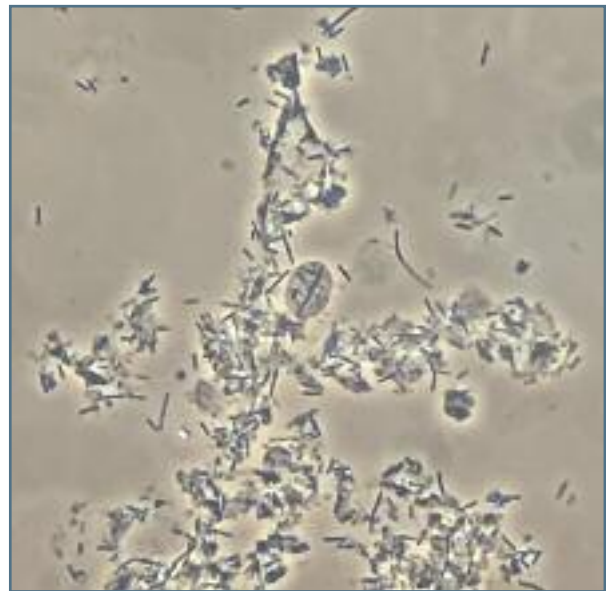
Os sinais e sintomas são insuficientes para estabelecer um diagnóstico correto de VC; o facto de habitualmente os clínicos se basearem exclusivamente nestes explica os erros diagnósticos frequentes. Como tal, o

padrão para a deteção de VC é a análise microscópica de amostras de corrimento vaginal, usando preferencialmente o contraste de fase<sup>13,28</sup>.

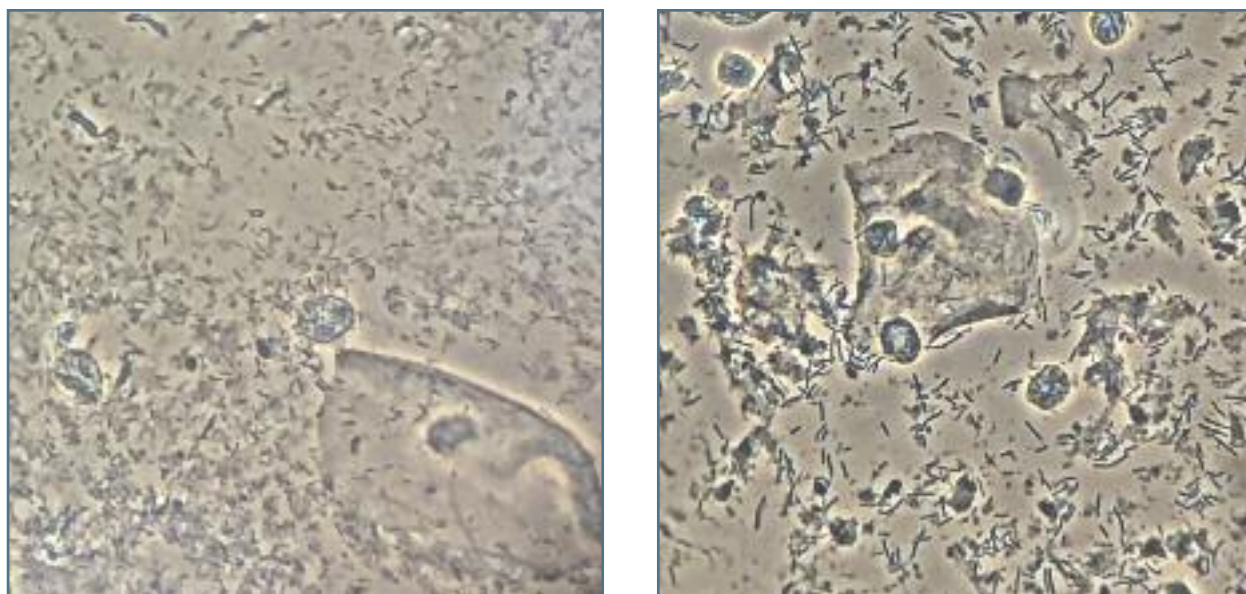
Assim, avaliando a proporção de lactobacilos e de outras bactérias presentes num esfregaço vaginal, pode-se categorizar a flora segundo a classificação de Donders:

- Tipo I – numerosos lactobacilos pleomórficos e sem outro tipo de bactérias
- Tipo II – flora mista, subdividindo-se em:
  - Tipo IIa – lactobacilos predominantes
  - Tipo IIb – redução de lactobacilos com predominância de outras bactérias
- Tipo III – lactobacilos ausentes, estando presentes outras bactérias<sup>49</sup>.

Num esfregaço vaginal de uma mulher com VC encontra-se uma flora de tipo I (Figura 1, 2 e 3), sendo esta a característica mais relevante da doença<sup>13,39</sup>. Note-se que nesta patologia, normalmente, não se observa crescimento de fungos, o que se traduz na observação microscópica pela ausência de blastóporos e de estruturas filamentosas (hifas ou pseudo-hifas). Outros microrganismos, como *Trichomonas vaginalis* e flora granular (típica de vaginose bacteriana), deverão também



**FIGURA 1.** Esfregaço de corrimento vaginal de mulher com VC observado em microscópio de contraste de fase (ampliação 400x). Observa-se um elevado número de lactobacilos. Evidenciam-se ainda alguns núcleos desnudados e fragmentos citoplasmáticos. Denota-se a ausência de esporos, blastosporos ou hifas/pseudo-hifas ou de quaisquer outros microrganismos patogénicos



**FIGURA 2 e 3.** Esfregaços de corrimento vaginal de mulher com VC observado em microscópio de contraste de fase (ampliação 400x). Observa-se um elevado número de lactobacilos. Evidenciam-se ainda alguns núcleos desnudados e fragmentos citoplasmáticos. Denota-se a ausência de esporos, blastosporos ou hifas/pseudo-hifas ou de quaisquer outros microrganismos patogénicos.

estar ausentes<sup>6,13,28</sup>.

A citólise constatada leva a que, nos esfregaços, sejam observados fragmentos citoplasmáticos e núcleos livres (muitas vezes confundidos com eritrócitos) (Figura 1, 2 e 3). São também visualizáveis lactobacilos aderentes aos fragmentos das células que, para observadores menos experientes, podem ser confundidos com *clue cells*, típicas de vaginose bacteriana, adquirindo neste caso a denominação de «*false clue cells*». Outra característica a apontar é o baixo número de leucócitos nos esfregaços vaginais<sup>6,13,39</sup>.

### Tratamento

O principal objetivo do tratamento é o alívio dos sintomas tentando-se, para tal, restaurar o equilíbrio vaginal através da redução do número de lactobacilos e, consequentemente, aumento do pH vaginal<sup>6,13</sup>.

### MEDIDAS COMPORTAMENTAIS

As medidas iniciais passam por alterações do comportamento, tais como: evitar o uso de roupa interior quando possível e, quando necessária, preferir tecidos naturais, evitar a utilização de sabonetes na limpeza da área genital e descontinuar do uso de tampões até que a paciente se encontre assintomática por um período mínimo de seis meses. Esta última medida é importante, uma vez que o fluxo menstrual por si só pode ser

suficiente para diminuir os sintomas, por promover um aumento do pH<sup>13,43,48</sup>.

### BANHOS DE ASSENTO/IRRIGAÇÕES VAGINAIS

Se a sintomatologia não diminuir com as alterações de comportamento, a literatura aponta dois possíveis tratamentos que propiciam um alívio sintomático rápido e eficaz, nomeadamente os banhos de assento e as irrigações vaginais com bicarbonato de sódio:

- Banho de assento: é aconselhado realizar 2-3 banhos de assento na primeira semana de tratamento e depois 1-2 vezes por semana para prevenir a recorrência sintomática. O paciente deve sentar-se no bidé duas vezes por dia durante 15 minutos. Deve-se misturar 30-60g de bicarbonato de sódio em 5 cm de água na bacia ou bidé. Este é considerado o tratamento de primeira linha<sup>6,13,48</sup>.
- Irrigações vaginais: irrigar a vagina com esta solução 2-3 vezes por semana e depois 1-2 vezes para prevenir a recorrência. Misturar 15-30g de bicarbonato de sódio em 0,5 L de água morna<sup>6,13</sup>.

É importante informar as pacientes com sintomas recorrentes que devem fazer o tratamento 24 a 48 horas antes do início previsível dos sintomas. Em caso de persistência ou agravamento dos sintomas após 2-3 semanas da instauração do tratamento, é necessário reavaliar a doente<sup>6,13</sup>.

## DESCONTINUAÇÃO DE OUTROS TRATAMENTOS

Outro aspeto importante do tratamento é descontinuar toda e qualquer terapêutica homeopática ou farmacológica erradamente administrada, incluindo antibióticos, antifúngicos, suplementos acidófilos ou tratamentos caseiros (como iogurtes ou outros probióticos naturais)<sup>48</sup>.

## TRATAMENTO DE DOENÇAS CONCOMITANTES

Por vezes, devido ao pH baixo, uma paciente com VC pode desenvolver candidose vaginal. Isto será notório no exame microscópico, em que coexistirão fungos com o aumento de lactobacilos. Nestes casos, deve administrar-se um antifúngico tópico durante 7 dias e irrigações com bicarbonato todas as manhãs<sup>48</sup>.

## CONCLUSÃO

A VC é uma patologia debilitante e incomodativa, podendo cursar com complicações psicológicas e sexuais. O seu quadro clínico é frequentemente confundido com outras patologias, exigindo o seu diagnóstico um elevado grau de suspeição. De facto, vários autores reconhecem que, sem o exame microscópico a fresco do corrimento vaginal, todas estas pacientes seriam diagnosticadas com candidose vaginal. Isto salienta a importância desse exame, que evitaria grande parte dos erros e omissões de diagnósticos verificados, e subseqüentemente quaisquer consequências para a doente decorrente de um tratamento inadequado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrist LC. Vaginal health and infections. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2001;30(3):306-315.
2. Giraldo PC, Amaral RLGD, Gonçalves AK, Vicentini R, Martins CH, Giraldo H, Fachini AM. Influência da frequência de coitos vaginais e da prática de duchas higiênicas sobre o equilíbrio da microbiota vaginal. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.* 2005;27:257-262.
3. Hickey RJ, Zhou X, Pierson JD, Ravel J, Forney LJ. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Transl Res.* 2012;160(4):267-282.
4. Linhares IM, Summers PR, Larsen B, Giraldo PC, Witkin SS. Contemporary perspectives on vaginal pH and lactobacilli. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(2):120 e1-5.
5. Tekoa L. King MCB. *The Vaginal Ecosystem.* Pharmacology for Women's Health: Jones & Bartlett Publishers; 2010.
6. Hutti MH, Hoffman C. Cytolytic vaginosis: an overlooked cause of cyclic vaginal itching and burning. *J Am Acad Nurse Pract.* 2000;12(2):55-57.
7. Mardh PA. The Vaginal Ecosystem. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(4):1163-1168.
8. Overman BA. The Vagina as an Ecologic System - Current Understanding and Clinical-Applications. *J Nurse-Midwifery.* 1993;38(3):146-151.
9. Kent HL. Epidemiology of vaginitis. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(4 Pt 2):1168-1176.
10. Nomelini RS, Pansani PL, Murta EF. Frequency of cervical intraepithelial neoplasia and infectious agents for vaginitis in menstrual cycle phase. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2007;28(5):389-393.
11. Ramirez-Santos A, Pereiro M, Jr., Toribio J. Recurrent vulvovaginitis: diagnostic assessment and therapeutic management. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99(3):190-198.
12. Ries AJ. Treatment of vaginal infections: candidiasis, bacterial vaginosis, and trichomoniasis. *J Am Pharm Assoc* 1997; Ns37(5):563-569.
13. Cibley LJ, Cibley LJ. Cytolytic vaginosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(4 Pt 2):1245-1249.
14. Redondo-Lopez V, Cook RL, Sobel JD. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev Infect Dis.* 1990;12(5):856-872.
15. Makarova K, Slesarev A, Wolf Y, Sorokin A, Mirkin B, Koonin E, Pavlov A, Pavlova N, Karamychev V, Polouchine N, Shakhova V, Grigoriev I, Lou Y, Rohksar D, Lucas S, Huang K, Goodstein DM, Hawkins T, Plengvidhya V, Welker D, Hughes J, Goh Y, Benson A, Baldwin K, Lee JH, Diaz-Muniz I, Dosti B, Smeianov V, Wechter W, Barabote R, Lorca G, Altermann E, Barrangou R, Ganesan B, Xie Y, Rawsthorne H, Tamir D, Parker C, Breidt F, Broadbent J, Hutkins R, O'Sullivan D, Steele J, Unlu G, Saier M, Klaenhammer T, Richardson P, Kozyavkin S, Weimer B, Mills D. Comparative genomics of the lactic acid bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(42):15611-15616.
16. Klebanoff SJ, Hillier SL, Eschenbach DA, Waltersdorff AM. Control of the microbial flora of the vagina by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-generating lactobacilli. *J Infect Dis.* 1991;164(1):94-100.
17. Pandey N, Malik RK, Kaushik JK, Singroha G. Gassericin A: a circular bacteriocin produced by lactic acid bacteria *Lactobacillus gasserii*. *World J Microbiol Biotechnol.* 2013;29(11):1977-1987.
18. Antonio MA, Hawes SE, Hillier SL. The identification of vaginal *Lactobacillus* species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species. *J Infect Dis.* 1999;180(6):1950-1956.
19. Osset J, Garcia E, Bartolome RM, Andreu A. Role of *Lactobacillus* as protector against vaginal candidiasis. *Med Clin (Barc).* 2001;117(8):285-288.
20. Boris S, Barbes C. Role played by lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens. *Microbes Infect.* 2000;2(5):543-546.
21. Lepargneur JP, Rousseau V. Protective role of the Doderlein flora. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2002;31(5):485-494.
22. Osset J, Bartolome RM, Garcia E, Andreu A. Assessment of the capacity of *Lactobacillus* to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells. *J Infect Dis.* 2001;183(3):485-491.
23. Soper DE. Gynecologic Complications of Bacterial Vaginosis: Fact or Fiction? *Curr Infect Dis Rep.* 1999;1(4):393-397.
24. Hawes SE, Hillier SL, Benedetti J, Stevens CE, Koutsky LA, Wolner-Hanssen P, Holmes KK. Hydrogen peroxide-produ-

cing lactobacilli and acquisition of vaginal infections. *J Infect Dis*. 1996;174(5):1058-1063.

25. Royce RA, Thorp J, Granados JL, Savitz DA. Bacterial vaginosis associated with HIV infection in pregnant women from North Carolina. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1999;20(4):382-386.

26. de Castro-Sobrinho JM, Rabelo-Santos SH, Figueiredo-Alves RR, Derchain S, Sarian LOZ, Pitta DR, Campos EA, Zeferino LC. Bacterial vaginosis and inflammatory response showed association with severity of cervical neoplasia in HPV-positive women. *Diagnostic Cytopathology*. 2016;44(2):80-86.

27. Horowitz BJ, Mardh PA, Nagy E, Rank EL. Vaginal lactobacillosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(3):857-861.

28. Demirezen S. Cytolytic vaginosis: examination of 2947 vaginal smears. *Cent Eur J Public Health*. 2003;11(1):23-24.

29. Demirezen S, Safi Z, Beksac S. The interaction of trichomonas vaginalis with epithelial cells, polymorphonuclear leucocytes and erythrocytes on vaginal smears: light microscopic observation. *Cytopathology*. 2000;11(5):326-332.

30. Galask RP. Vaginal colonization by bacteria and yeast. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158(4):993-995.

31. Cerikcioglu N, Beksac MS. Cytolytic vaginosis: misdiagnosed as candidal vaginitis. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2004;12(1):13-16.

32. Koss LG. Diagnostic accuracy in cervicovaginal cytology. *Arch Pathol Lab Med*. 1993;117(12):1240-1242.

33. Hillier SL, Krohn MA, Klebanoff SJ, Eschenbach DA. The relationship of hydrogen peroxide-producing lactobacilli to bacterial vaginosis and genital microflora in pregnant women. *Obstet Gynecol*. 1992;79(3):369-373.

34. Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM, Jayaram A, Ledger WJ, Forney LJ. Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implications for protection against upper genital tract infections. *MBio*. 2013;4(4).

35. Witkin SS, Alvi S, Bongiovanni AM, Linhares IM, Ledger WJ. Lactic acid stimulates interleukin-23 production by peripheral blood mononuclear cells exposed to bacterial lipopolysaccharide. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2011;61(2):153-158.

36. Wilson MC, Meredith D, Fox JE, Manoharan C, Davies AJ, Halestrap AP. Basigin (CD147) is the target for organomercurial inhibition of monocarboxylate transporter isoforms 1 and 4: the ancillary protein for the insensitive MCT2 is EMBIGIN (gp70). *J Biol Chem*. 2005;280(29):27213-27221.

37. Beghini J, Linhares I, Giraldo P, Ledger W, Witkin S. Differential expression of lactic acid isomers, extracellular matrix metalloproteinase inducer, and matrix metalloproteinase-8 in vaginal fluid from women with vaginal disorders. *BJOG*. 2014.

38. Hills RL. Cytolytic vaginosis and lactobacillosis. Consider these conditions with all vaginosis symptoms. *Adv Nurse Pract*. 2007;15(2):45-48.

39. Hu Z, Zhou W, Mu L, Kuang L, Su M, Jiang Y. Identification of cytolytic vaginosis versus vulvovaginal candidiasis. *J Low Genit Tract Dis*. 2015;19(2):152-155.

40. Nomelini RS, Carrijo AP, Adad SJ, Nunes AA, Murta EF. Relationship between infectious agents for vulvovaginitis and skin color. *Sao Paulo Med J*. 2010;128(6):348-353.

41. Amaral R, Giraldo PC, Goncalves AK, Junior JE, Santos-

-Pereira S, Linhares I, Passos MR. Evaluation of hygienic douching on the vaginal microflora of female sex workers. *Int J STD AIDS*. 2007;18(11):770-773.

42. Wathne B, Holst E, Hovelius B, Mardh PA. Vaginal discharge—comparison of clinical, laboratory and microbiological findings. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1994;73(10):802-808.

43. Paavonen J. Vulvodynia—a complex syndrome of vulvar pain. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1995;74(4):243-247.

44. Sobel JD. Candidal vulvovaginitis. *Clin Obstet Gynecol*. 1993;36(1):153-165.

45. Faro S. Bacterial vaginitis. *Clin Obstet Gynecol*. 1991;34(3):582-586.

46. Woods NF. Women's Bodies. In: Fogel CI, Woods NF, editors. *Women's health care: A comprehensive handbook*. Thousand Oaks, California: Sage; 1995. p. 32-59.

47. Korenek P, Britt R, Hawkins C. Differentiation Of The Vaginosis—Bacterial Vaginosis, Lactobacillosis, And Cytolytic Vaginosis. *J Adv Nurs*. 2002;6.

48. Secor RM. Cytolytic vaginosis: a common cause of cyclic vulvovaginitis. *Nurse Pract Forum*. 1992;3(3):145-148.

49. Donders GG, Vereecken A, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Salembier G, Spitz B. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG*. 2002;109(1):34-43.

#### ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Ricardo Soares  
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto  
Porto, Portugal  
E-mail: ricardo.santos.soares@gmail.com

RECEBIDO EM: 10/04/2016

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 26/07/2016