

Vaginose citolítica: revisão de escopo

Cytolytic vaginosis: scoping review

Vaginosis citolítica: revisión de escopo

Recebido: 07/09/2022 | Revisado: 16/09/2022 | Aceitado: 18/09/2022 | Publicado: 25/09/2022

Marcela Inoue Coutinho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7373-9418>
Hospital Getúlio Vargas, Brasil
E-mail: marcela.inoue@gmail.com

José Claudio Garcia Lira Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2777-1406>
Universidade de Ribeirão Preto, Brasil
E-mail: jlira@live.com

Breno de Oliveira Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0979-3911>
Universidade Federal do Amazonas, Brasil
E-mail: breno.oli@hotmail.com

Resumo

Esse estudo teve como objetivo identificar as características clínicas e morfológicas de vaginose citolítica. Trata-se de uma *scoping review* (análise de escopo), realizada em três bases de dados, com os descritores “*Cytolytic vaginosis*”, “*Bacterial, vaginosis*” e “*Vaginosis*”. Dentre os critérios de elegibilidade, foram incluídos os artigos publicados em periódicos indexados na área da saúde, disponíveis de forma online e na íntegra, entre 2012 e 2022, que respondessem ao objetivo da pesquisa. Inicialmente, 39 trabalhos foram identificados, e após a triagem deles, foram selecionadas sete publicações. Os resultados indicaram que as principais características da vaginose citolítica são aumento dos lactobacilos, o desgaste de células escamosas, a ausência de leucócitos e citólise. Ademais, há presença de corrimento esbranquiçado – semelhante ao corrimento gerado pela candidíase, um pH vaginal entre 3,5 e 4,5, hiperemia e ardor vulvovaginal. Em relação ao tratamento, evidências apontam para o uso de bicarbonato de sódio e a regulação da microbiota vaginal. Sugere-se a ampliação de estudos acerca da temática, especialmente, sobre a detecção e o tratamento.

Palavras-chave: Vaginose citolítica; Vaginose bacteriana; Ginecologia; Revisão; Ensino.

Abstract

This study aimed to identify the clinical and morphological features of cytolytic vaginosis. This is a scoping review, carried out in three databases, with the descriptors “*Cytolytic vaginosis*”, “*Bacterial, vaginosis*” and “*Vaginosis*”. Among the eligibility criteria, articles published in indexed journals in the health area, available online and in full text, between 2012 and 2022, which responded to the research aim, were included. Initially, 39 articles were identified, and after screening them, seven publications were selected. The results indicated that the main features of cytolytic vaginitis are increased lactobacillus, squamous cell attrition, absence of leukocytes and cytolysis. In addition, there is the presence of whitish discharge - like the discharge generated by candidiasis, a vaginal pH between 3.5 and 4.5, hyperemia and vulvovaginal burning. Regarding treatment, evidence points to the use of sodium bicarbonate and the regulation of the vaginal microbiota. We suggest the expansion of studies on the subject, especially on detection and treatment.

Keywords: Cytolytic vaginosis; Bacterial vaginosis; Gynecology; Review; Teaching.

Resumen

Este estudio tuvo como objetivo identificar las características clínicas y morfológicas de la vaginitis citolítica. Se trata de una revisión de alcance (scope analysis), realizada en tres bases de datos, con los descriptores “*Cytolytic vaginosis*”, “*Bacterial, vaginosis*” y “*Vaginosis*”. Entre los criterios de elegibilidad, se incluyeron artículos publicados en revistas indexadas del área de la salud, disponibles en línea y en su totalidad, entre 2012 y 2022, que respondieran al objetivo de la investigación. Inicialmente, se identificaron 39 investigaciones, y luego de la selección de los mismos, se seleccionaron siete publicaciones. Los resultados indicaron que las principales características de la vaginitis citolítica son el aumento de lactobacilos, el desgaste de células escamosas, la ausencia de leucocitos y la citólisis. Además, existe la presencia de flujo blanquecino - similar al flujo generado por la candidiasis, un pH vaginal entre 3,5 y 4,5, hiperemia y ardor vulvovaginal. En cuanto al tratamiento, la evidencia apunta al uso de bicarbonato de sodio y la regulación de la microbiota vaginal. Sugerimos la ampliación de estudios sobre el tema, especialmente sobre detección y tratamiento.

Palabras clave: Vaginosis citolítica; Vaginosis bacteriana; Ginecología.; Revisión; Enseñanza.

1. Introdução

O corrimento vaginal anormal é um problema clínico comum entre mulheres em idade reprodutiva com múltiplas etiologias, em todo o mundo. Parte dessa disfunção advém de um crescimento excessivo de lactobacilos. Apesar de manterem o pH vaginal adequado (4,0 – 4,5%), protegendo a microbiota vaginal contra infecções causadas por agentes como a *E. coli*, *Candida spp.*, *Gardnerella vaginalis* e *Mobilincus spp.*, os lactobacilos isolados ou combinados com outras bactérias, podem gerar um dano ao epitélio vaginal intermediário e resultar em um desgaste celular expressivo, levando à uma doença chamada vaginose citolítica (VC) (Hacisalihoğlu & Acet, 2021; Melo et al., 2021; Carter et al., 2022).

No entanto, essa é uma complicação que, por vezes, é mal diagnosticada e confundida com candidíase, especialmente, pelas manifestações clínicas apresentadas pelas pacientes, tais como prurido, dispareunia, disúria e ciclagem mais pronunciados durante as fases ovulatória e lútea – muito similares à infecção fúngica (Sanches et al., 2018; Suresh et al., 2009).

Tal implicação também se torna bastante evidenciada pela falta de resposta a regimes de terapia antifúngica prescritos para suspeita de candidíase recorrente. Embora a vaginose não seja uma doença incurável, ela causa desconforto e dor que atrapalham o cotidiano das mulheres. Dessa forma, faz-se imperioso identificar os achados específicos de VC para melhorar a capacidade diagnóstica e a abordagem correta às pacientes com essa condição, bem como, diferenciá-la da candidíase de repetição. Logo, o objetivo desse estudo foi identificar as características clínicas e morfológicas de vaginose citolítica, através de uma análise de escopo.

2. Metodologia

Essa revisão foi elaborada de acordo com o método de *scoping review* (análise de escopo), desenvolvido e recomendado pelo Instituto Joanna Briggs. A técnica de *scoping review* vem sendo amplamente utilizada com a finalidade de sumarizar e maximizar os resultados de estudos a respeito de um assunto específico, mapeando, de forma rigorosa e transparente, o estado da arte em uma área temática, e fornecendo uma visão descritiva dos estudos avaliados, sem avaliá-los criticamente ou sintetizando evidências de diferentes investigações, como na revisão sistemática (Levac, et al., 2010; Colquhoun et al., 2014; Tricco et al., 2016).

A estrutura dessa análise é composta pelas seguintes etapas: 1) identificação da questão e do propósito de pesquisa, com a identificação dos *outputs*; 2) identificação de estudos relevantes; 3) seleção dos estudos, conforme critérios predefinidos; 4) mapeamento dos dados; 5) sumarização dos resultados, por meio de uma análise temática qualitativa em relação ao objetivo e pergunta; 6) apresentação dos resultados, identificando as implicações para a prática.

Para isso, foi definida a seguinte pergunta de investigação: quais as características clínicas e morfológicas da vaginose citolítica? Após isso, foram identificadas as palavras-chave para busca de artigos referentes à temática, sendo elas: “*Cytolytic vaginosis*”, “*Bacterial, vaginosis*” e “*Vaginosis*”. Para a identificação dos estudos, as buscas foram feitas nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science. Tais bases foram incluídas no estudo por terem uma ampla gama de periódicos disponíveis. As buscas também foram realizadas com os descritores isoladamente.

A busca teve como critérios de elegibilidade: artigos publicados em periódicos indexados na área da saúde, disponíveis de forma online e na íntegra, entre 2012 e 2022 (até o momento da busca), nos idiomas português, inglês e/ou espanhol. A limitação do tempo se deu na intenção de prover resultados que pudessem incluir avanços quanto a identificação e caracterização da VC.

Como resultados, obteve-se um número de 39 artigos, distribuídos nas três bases de dados investigadas, de acordo com a estratégia adotada, como mostra o Quadro 1.

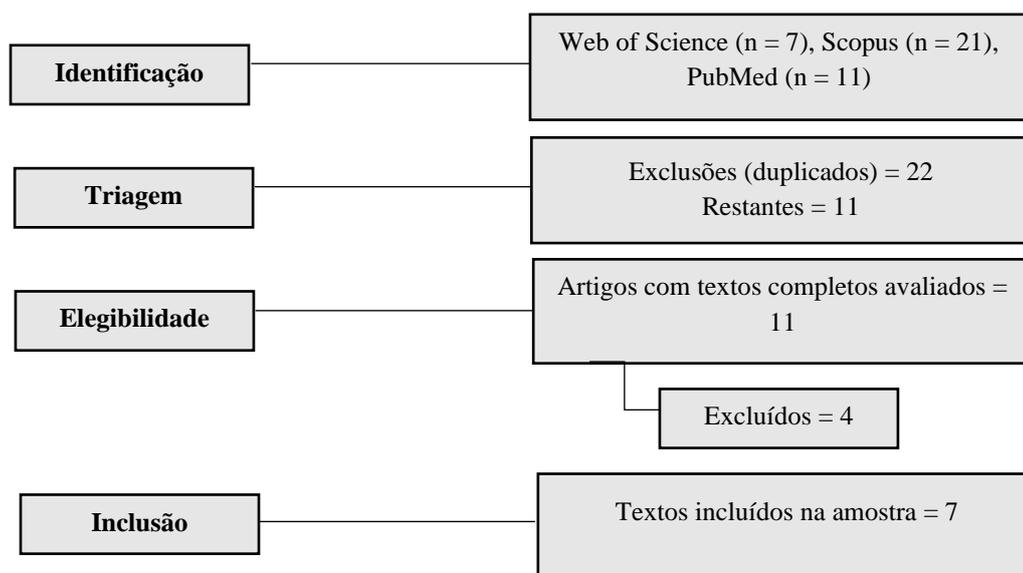
Quadro 1 – Estratégia de busca utilizada nas bases de dados eletrônicas. Manaus, AM, Brasil, 2022.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Web of Science	<i>bacterial vaginosis (Todos os campos) AND cytolytic vaginosis (Todos os campos) AND vaginosis (Todos os campos) and 2012 or 2013 or 2014 or 2015 or 2016 or 2017 or 2019 or 2021 or 2022 (Anos da publicação)</i>	07
Scopus	<i>(TITLE-ABS-KEY (cytolytic AND vaginosis) AND TITLE-ABS-KEY (vaginosis) AND TITLE-ABS-KEY (bacterial, AND vaginosis)) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR, 2012-2022))</i>	21
PubMed	<i>(("bacterial vaginosis"[All Fields]) AND ("cytolytic vaginosis"[All Fields])) AND ("vaginosis"[All Fields])</i>	11

Fonte: Autores (2022).

Após a identificação dos estudos, fez-se a exclusão daqueles em duplicação, e a leitura dos artigos que estavam disponíveis de forma completa e gratuita. Dos 11 trabalhos lidos, apenas sete conseguiam contemplar diretamente as características da VC (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de identificação e seleção dos estudos. Manaus, AM, Brasil, 2022.



Fonte: Autores (2022).

Os estudos selecionados para fazer parte desta revisão foram mapeados e dispostos em uma planilha no programa Excel®, com informações sobre autor(es), ano de publicação, título, país de origem e trechos descrevendo os principais resultados de interesse desta revisão. Em seguida, utilizou-se uma estrutura analítica descritiva para examinar o texto de cada artigo, bem como, para categorizar os achados, de acordo com os tópicos de interesse.

Na etapa final, foi realizada a compilação e a comunicação dos resultados, com a intenção de apresentar a visão geral de todo o material, por meio de uma construção temática, organizada de acordo com os elementos que influenciam na resposta da questão desta investigação.

3. Resultados e Discussão

Em nossa análise de escopo, foram identificadas sete investigações para compor a amostra, distribuídas entre os anos de 2015 e 2022 (Quadro 2). Sobre a prevalência da VC entre os estudos, os dados obtidos não mostrados números altos,

corroborando com outras literaturas, que pontuaram resultados entre 1,7 e 7,1% (Cerikcioglu & Beksac, 2004; Suresh et al., 2009; Hacisalihođlu & Acet, 2021). Ademais, a ocorrência dessa alteração parece estar mais presente nas mulheres entre 26 e 40 anos de idade (Venugopal et al., 2017). Esse fato pode ser evidenciado pelas repetidas subnotificações, erro no diagnóstico, ou mesmo, falta de investigação acurada dos profissionais que atendem mulheres com corrimentos vaginais e queixas ginecológicas (Cerikcioglu et al., 2004).

Outro achado curioso foi apresentado por Hu et al. (2015). Os autores identificaram que o desenvolvimento de VC em mulheres grávidas é mais comum que a candidíase. Mas, há um registro bem maior de candidíase nesse grupo.

Quadro 2 – Quadro-síntese dos estudos analisados (n = 7). Manaus, AM, Brasil, 2022.

Ano	Autor(es)	Título da pesquisa
2015	Hu et al.	<i>Identification of cytolytic vaginosis versus vulvovaginal candidiasis</i>
2017	Venugopal et al.	<i>Epidemiology and clinico-investigative study of organisms causing vaginal discharge</i>
2018	Sanches et al.	<i>Vaginal lipidomics of women with vulvovaginal candidiasis and cytolytic vaginosis: A non-targeted LC-MS pilot study</i>
2019	Xu et al.	<i>Characterization of the vaginal microbiome during cytolytic vaginosis using high-throughput sequencing</i>
2020	Sanches et al.	<i>Laboratorial aspects of cytolytic vaginosis and vulvovaginal candidiasis as a key for accurate diagnosis: a pilot study</i>
2021	Qi et al.	<i>Recent advances in presentation, diagnosis, and treatment for mixed vaginitis</i>
2021	Hacisalihođlu & Acet	<i>A clinicopathological diagnostic and therapeutic approach to cytolytic vaginosis: an extremely rare entity that may mimic vulvovaginal candidiasis</i>

Fonte: Autores (2022).

Para identificação mais acurada da VC, as evidências sugerem que a vaginose citolítica precisa ser diferenciada de outras apresentações clínicas, ou seja, isso aponta para a ausência de *Trichomonas spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Megasphaera spp.*, *Sneathia spp.* e *Prevotella spp.* Outrossim, é preciso registrar que há um aumento de *Lactobacillus spp.* e *L. crispatus* (Xu et al., 2019).

Além do número aumento de lactobacilos, Cibley e Cibley (1991) e Demirezen (2003) destacaram que para o diagnóstico da VC é preciso haver diminuição acentuada de leucócitos, uma citólise do epitélio vaginal elevada (que pode ser o causador da disúria em algumas mulheres), presença de corrimento grumoso e pH vaginal entre 3,5 e 4,5.

Xu et al. (2019), em seu estudo de sequenciamento de alto rendimento, com em 55 mulheres chinesas, mostrou que o microbiota vaginal de pacientes com VC eram significativamente menos diversificados do que os de mulheres saudáveis, sendo os *Lactobacillus spp.* os mais abundantes nesse grupo ($p < 0,05$).

Vale ressaltar que os lactobacilos são os principais microrganismos colonizadores da microbiota vaginal de mulheres em idade reprodutiva. Eles produzem peróxido de hidrogênio, ácido láctico e bacteriocinas que são importantes para manter o balanço acidobásico da vaginal (entre 3,8 e 4,2). Se o número de lactobacilos diminuir, o pH vaginal aumenta e um ambiente desfavorável é criado para outras bactérias além dos lactobacilos, resultando em um crescimento excessivo de bactérias anaeróbicas. Isso resulta em um ambiente que predispõe ao desenvolvimento de outras infecções ascendentes – como a vaginose bacteriana, bem como facilita a aquisição de HIV e o surgimento de risco de prematuridade entre gestantes (Mashburn, 2006; Hills, 2007; Xu et al., 2019). Também, com o aumento dos lactobacilos citados – único microrganismo abundante em VC, é

possível identificar citólise no epitélio escamoso intermediário cervicovaginal pela hidrólise do glicogênio citoplasmático (Hacisalihoğlu & Acet, 2021).

Nessa direção, um estudo brasileiro realizado com 42 mulheres, no interior do estado de São Paulo, mostrou as principais diferenças apresentadas pelas mulheres com VC e candidíase. Em mulheres com VC não há qualquer tipo de infecção, mas um disbiose acentuada, consistindo em uma intensa proliferação de lactobacilos que leva à lise celular, descarga de histamina e, finalmente, descamação do epitélio vaginal. Em vez de prurido, as pacientes com VC frequentemente relatam queimação vulvovaginal que é acentuada no período pré-menstrual, mimetizando candidíase vulvovaginal. O pH também é mais ácido, e a quantidade de lactobacilos é muito superior ao quadro apresentado pela candidíase. Além disso, a VC não é acompanhada por processo inflamatório celular, como observado na infecção por fungos. Já a candidíase produz um corrimento vaginal branco e espesso, com prurido vulvovaginal e eventualmente dor e fissura vulvovaginal. Seu intenso processo inflamatório resulta da agressão do epitélio causada por um fungo, geralmente *Candida albicans*. Um quadro de hiperemia vulvovaginal também é mais pronunciado na candidíase (Sanches et al., 2018; Sanches et al., 2020).

Partindo para a aplicabilidade prática desses achados, a utilização de um fluxograma de triagem ou identificação das manifestações clínicas e a associação com a fita de pH – bastante disponível a nível ambulatorial/atenção primária de saúde, configuram-se como caminhos para uma melhor assertividade no que concerne a abordagem terapêutica dessas pacientes. Logo, para aquelas pacientes com quadros semelhantes à candidíase, mas que não respondem à terapêutica prescrita, deve-se considerar a VC como diagnóstico diferencial.

Levando isso em consideração, Qi et al. (2021), em sua análise sobre vaginose mista, mostraram que, diferente das outras afecções que comumente se sobrepõem e afetam a microbiota vaginal, a VC não costuma agir em conjunto com outras alterações, mas sim, de forma isolada.

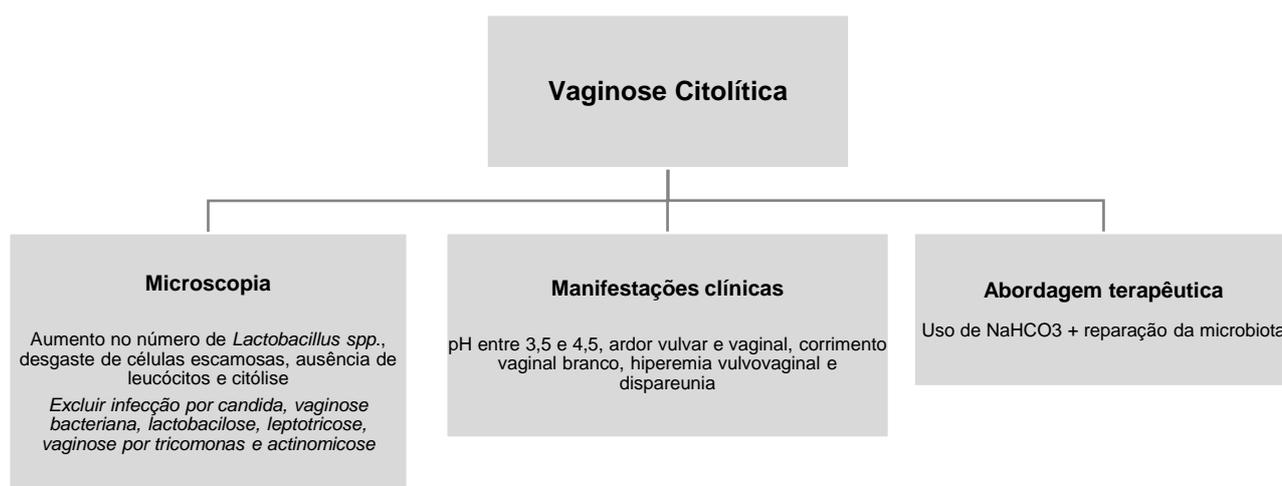
Ainda sobre a manifestação da VC, na Turquia, um estudo que envolveu 2.932 amostras de esfregaços de conteúdo vaginal, mostrou que em 83% das pacientes a cor do corrimento foi branco (Hacisalihoğlu & Acet, 2021). Ademais, outro sintoma comum entre as pacientes foi o prurido, com exacerbação do quadro após o período menstrual, além de desconforto vulvar e ardência vulvovaginal. Esses sintomas podem estar relacionados ao excesso de ácido lático produzido pelos lactobacilos e à interação entre os subprodutos de espécies da microbiota vaginal normal e diferentes espécies de lactobacilos (Cibley & Cibley, 1991).

Por sua vez, Sanches et al. (2018) trouxeram uma novidade em relação a biomarcadores lipídicos específicos em mulheres com quadros de VC. Os autores ressaltam que os lipídios desempenham um importante papel na manutenção da homeostase do microambiente vaginal e que o perfil lipídico pode ser marcadamente influenciado e estar alterado durante os processos fisiopatológicos. Nas mulheres com VC, o ácido palmítico esteve em altas concentrações. Até onde se sabe, esse ácido aumenta o estresse do retículo endoplasmático, a apoptose nas células endoteliais, aumenta a fosforilação endotelial do óxido nítrico sintase e a formação de ROS e NADPH oxidase nos músculos esqueléticos. Logo, mulheres com esse quadro tem um processo de estresse oxidativo aumentado, provavelmente causado pelo aumento exacerbado de lactobacilos produtores de ácido lático e outros ácidos orgânicos. Os autores também mostraram que outros biomarcadores lipídicos ligados à apoptose e ao supercrescimento bacteriano estavam relacionados à presença de VC.

Após o diagnóstico correto, o tratamento é direcionado para a redução do número de lactobacilos por meio da elevação do pH vaginal. O tratamento pode envolver duchas com solução de bicarbonato de sódio ou uso de um supositório de bicarbonato de sódio por via vaginal (Suresh et al., 2009). Hacisalihoğlu e Acet (2021) mostraram que 85% das pacientes com VC haviam utilizados agentes antifúngicos e não responderam à terapia. Todavia, a indicação de banho de assento com NaHCO₃ (Bicarbonato de Sódio), reduziu o corrimento das pacientes. Em 96% das pacientes, após a aplicação da terapêutica supracitada, houve melhora ou desaparecimento do desconforto vulvovaginal, e em 97% dos casos a dispareunia presente foi resolvida.

Ademais, até o momento, ainda não existem outras grandes considerações acerca de um tratamento específico para essa vaginose. Um dos motivos pode estar relacionado a falta de um processo infeccioso, uma vez que a VC é resultante de uma alteração na microbiota que não exige um agente patológico a ser adquirido. Ainda assim, embora os tratamentos antiinfecciosos estejam disponíveis e geralmente sejam altamente eficientes na erradicação de microrganismos, a eficiência a longo prazo é prejudicada pela reincidência (Cohen et al., 2020). Logo, o mais recomendado para essa alteração é o equilíbrio da flora vaginal. Diante dessas conclusões, elaborou-se um quadro síntese sobre a VC – Figura 2, para uma melhor visualização dos achados sobre o tema.

Figura 2 – Síntese dos dados sobre vaginose citolítica. Manaus, AM, Brasil, 2022.



Fonte: Autores (2022).

No estudo em tela, as limitações podem estar relacionadas com as estratégias de busca adotada e a qualidade dos estudos inseridos na análise. Muito embora que se tenha tentado abranger uma gama de trabalhos relevantes sobre a temática, é possível que materiais e pesquisas que não tenham sido publicados em periódicos dispostos nas bases utilizadas tenham sido excluídos. Ademais, também não foram analisados pareceres e resoluções de diferentes sociedades de ginecologia e tocoginecologia. Contudo, a busca foi direcionada de acordo com a questão norteadora, utilizando o método de revisão de escopo.

Ao contrário das revisões sistemáticas, as revisões de escopo não incorporam uma avaliação de qualidade dos estudos para sua inclusão (Ferraz et al., 2019). No caso, os estudos incluídos nesta revisão não foram avaliados por seu rigor científico, pois, como já dito, as revisões de escopo geralmente não incluem avaliações críticas das metodologias empregadas nos estudos. Ao decidir resumir e relatar as descobertas gerais sem o escrutínio de um processo de avaliação formal, reconhece-se que se pode ter negligenciado alguns aspectos da VC apresentados nesta revisão. Por fim, ressalta-se que algumas dessas características metodológicas são comuns em revisões de escopo.

4. Conclusão

A VC é uma alteração comumente mal diagnosticada e confundida com candidíase. No entanto, essa complicação tem características que as diferenciam da infecção fúngica e são necessárias serem estudadas para se estabelecer uma melhor abordagem sintomática. Nesta revisão, notou-se que um aumento dos lactobacilos, o desgaste de células escamosas, a ausência de leucócitos e a citólise são pontos-chaves para o diagnóstico morfológico dessa condição. Sobre as características clínicas, denota-se a presença de corrimento esbranquiçado – semelhante ao corrimento gerado pela candidíase, um pH vaginal entre 3,5 e 4,5, ou seja, mais ácido que o causado por *Candida albicans*, hiperemia e ardor vulvovaginal. Por fim, em relação ao tratamento,

não se encontrou outra menção específica a não ser a indicação de bicarbonato de sódio e a regulação da microbiota vaginal.

Levando isso em consideração, conclui-se que ainda existe a necessidade de maiores investigações sobre o tema, especificamente em relação ao tratamento. Também é possível perceber que essa é uma alteração não muito explorada na literatura nacional e internacional – embora muito comum na clínica, o que pode ser parte responsável pela negligência de muitos profissionais da saúde no atendimento da mulher.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Referências

- Carter, K. A., Balkus, J. E., Anzala, O., Kimani, J., Hoffman, N. G., Fiedler, T. L., et al. (2022). Associations between vaginal bacteria and bacterial vaginosis signs and symptoms: a comparative study of kenyan and american women. *Front Cell Infect Microbiol.*, 12, 801770
- Cerikcioglu, N., & Beksac, M. S. (2004). Cytolytic vaginosis: Misdiagnosed as candidal vaginitis. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 12,13-6.
- Cibley, J., & Cibley, J. (1991). Cytolytic vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*, 165, 1245–8.
- Cohen, C. R., Wierzbicki, M. R., French, A. L., Morris, S., Newmann, S., Reno, H., et al. (2020). Randomized trial of lactin-v to prevent recurrence of bacterial vaginosis. *N Engl. J. Med.*, 382 (20), 1906–1915
- Colquhoun, H. L., Levac, D., O'Brien, K. K., Straus, S., Tricco, A. C., Perrier, L., et al. (2014). Scoping reviews: time for clarity in definition, methods, and reporting. *J Clin Epidemiol*, 67(12), 1291-4.
- Demirezen, S. (2003). Cytolytic vaginosis: examination of 2947 vaginal smears. *Cent Eur J Public Health*, 11(1), 23-4.
- Ferraz, L., Pereira, R. P. G., & Pereira, A. M. R. C. (2019). Tradução do Conhecimento e os desafios contemporâneos na área da saúde: uma revisão de escopo. *Saúde em Debate*, 43(2), 200-16.
- Hacisalihoğlu, U. P., & Acet, F. (2021). A clinicopathological diagnostic and therapeutic approach to cytolytic vaginosis: an extremely rare entity that may mimic vulvovaginal candidiasis. *J Cytol.*, 38(2), 88-93.
- Hills, R. L. (2007). Cytolytic vaginosis and lactobacillosis: consider these conditions with all vaginosis symptoms. *Adv Nurse Pract.*,15, 45–8.
- Hu, Z., Zhou, W., Mu, L., Kuang, L., Su, M., & Jiang, Y. (2015). Identification of cytolytic vaginosis versus vulvovaginal candidiasis. *J Low Genit Tract Dis*, 19(2),152-5.
- Levac, D., Colquhoun, H., & O'Brien, K. K. (2010). Scoping studies: advancing the methodology. *Implement. sci.*, 5(1), 5-69.
- Mashburn, J. Etiology, diagnosis, and management of vaginitis (2015). *J Midwifery Womens Health*, 51, 423-30.
- Melo, A., Ossa, X., Fetis, G., Lazo, L., Bustos, L., & Fonseca-Salamanca, F. (2021). Concordance between clinical and laboratory diagnosis of abnormal vaginal discharge in chilean women. *Rev Bras Ginecol Obstet.*, 43(8), 600-607.
- Qi, W., Li, H., Wang, C., Li, H., Zhang, B., Dong, M., et al. (2021). Recent advances in presentation, diagnosis, and treatment for mixed vaginitis. *Front Cell Infect Microbiol*, 11, 759795.
- Sanches, J. M., Giraldo, P. C., Amaral, R., Eberlin, M. N., Marques, L. A., Migliorini, I., et al. (2018). Vaginal lipidomics of women with vulvovaginal candidiasis and cytolytic vaginosis: A non-targeted LC-MS pilot study. *PLoS One*, 13(8), e0202401.
- Sanches, J. M., Giraldo, P. C., Bardin, M. G., Amaral, R., Discacciati, M. G., & Rossato, L. (2020). Laboratorial aspects of cytolytic vaginosis and vulvovaginal candidiasis as a key for accurate diagnosis: a pilot study. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 42(10), 634-41.
- Suresh, A., Rajesh, A., Bhat, R. M., & Rai, Y. (2009). Cytolytic vaginosis: A review. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*, 30(1), 48-50.
- Tricco, A. C., Antony, J., Soobiah, C., Kastner, M., Cogo, E., MacDonald, H., et al. (2016). Knowledge synthesis methods for generating or refining theory: a scoping review reveals that little guidance is available. *J. clin. Epidemiol.*, 73, 36-42.
- Venugopal, S., Gopalan, K., Devi, A., & Kavitha, A. (2017). Epidemiology, and clinico-investigative study of organisms causing vaginal discharge. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*, 38(1), 69-75.
- Xu, H., Zhang, X., Yao, W., Sun, Y., & Zhang, Y. (2019). Characterization of the vaginal microbiome during cytolytic vaginosis using high-throughput sequencing. *J Clin Lab Anal*, 33(1): e22653.