

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Karina Ramos de Medeiros

Candidíase Vulvovaginal: uma revisão da literatura

Florianópolis
2022

Karina Ramos de Medeiros

Candidíase Vulvovaginal: uma revisão da literatura

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para obtenção do título de Farmacêutico. Orientador: Prof.º Alexandre Sherley Casimiro Onofre, Dr.º.

Florianópolis
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Medeiros, Karina Ramos de
Candidíase Vulvovaginal: uma revisão da literatura /
Karina Ramos de Medeiros ; orientador, Alexandre Sherlley
Casimiro Onofre, 2022.
52 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Candidíase Vulvovaginal. 3. Candida
albicans. 4. Candidíase Vulvovaginal Recorrente. I.
Sherlley Casimiro Onofre, Alexandre. II. Universidade
Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III.
Título.

Karina Ramos de Medeiros

Candidíase Vulvovaginal: uma revisão da literatura

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de “Farmacêutica” e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia.

Florianópolis, 25 de julho de 2022.

Prof.(a) Liliete Canes Souza Cordeiro, Dr.(a)
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Alexandre Sherlley Casimiro Onofre, Dr.
Orientador

Prof. Jairo Ivo dos Santos, Dr.
Avaliador

Prof. Eduardo Monguilhott Dalmarco, Dr.
Avaliador

RESUMO

A candidíase vulvovaginal por *Candida albicans* é uma das infecções mais recorrentes entre mulheres em período fértil, sendo um caso de saúde pública no Brasil. Essa infecção ocorre devido à proliferação anormal do fungo *Candida albicans*, uma levedura que também faz parte da microbiota natural feminina. A infecção possui sinais e sintomas que geram incômodo e desconforto para as mulheres. Alguns desses sinais e sintomas podem ser citados como: corrimento espesso, prurido, ardor, dor no ato sexual, região vulvovaginal edemaciadas e hiperemiadas. Os diagnósticos como a cultura, o exame a fresco, a coloração de gram, entre outros, são extremamente importantes para poder expor o resultado correto, diferenciando a candidíase vulvovaginal da candidíase vulvovaginal recorrente, além da confirmação do achado clínico. Os tratamentos podem abranger tanto o lado medicamentoso como o fluconazol e o miconazol, quanto os alternativos como os probióticos e o óleo essencial de Tea Tree, com o mesmo propósito de eliminar a doença. Estudos sobre vacinas estão sendo desenvolvidos para garantir a qualidade de vida de todos os indivíduos propícios a esse tipo de infecção. Sendo assim, essa revisão traz como objetivo explicar como funciona todo o mecanismo de infecção fúngico, diferenciar os dois tipos de candidíase vulvovaginal, trazer métodos diagnósticos, tratamentos e buscar atualização sobre possíveis vacinas.

Palavra-chave: infecção vulvovaginal; *Candida albicans*; candidíase vulvovaginal; candidíase vulvovaginal recorrente.

ABSTRACT

Vulvovaginal candidiasis by *Candida albicans* is one of the most recurrent infections among women in the fertile period, being a public health case in Brazil. This infection occurs due to the abnormal proliferation of the fungus *Candida albicans*, a yeast that is also part of the natural female microbiota. The infection has signs and symptoms that generate discomfort and discomfort for women. Some of these signs and symptoms can be cited as: thick discharge, itching, burning, pain during sexual intercourse, swollen and reddened vulvovaginal region. Diagnoses such as culture, fresh examination, Gram stain, among others, are extremely important to be able to expose the correct result, differentiating vulvovaginal candidiasis from recurrent vulvovaginal candidiasis, in addition to confirming the clinical finding. Treatments can cover both the drug side such as fluconazole and miconazole, as well as alternatives such as probiotics and Tea Tree essential oil, with the same purpose of eliminating the disease. Studies on vaccines are being developed to ensure the quality of life of all individuals prone to this type of infection. Therefore, this review aims to explain how the entire fungal infection mechanism works, differentiate the two types of vulvovaginal candidiasis, bring diagnostic methods, treatments and seek updates on possible vaccines.

Keywords: vulvovaginal infection; *Candida albicans*; vulvovaginal candidiasis; recurrent vulvovaginal candidiasis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASL	Agglutinin-Like Sequence
CVV	Candidíase Vulvovaginal
CVVR	Candidíase Vulvovaginal Recorrente
DIU	Dispositivo Intrauterino
IST	Infecção Sexualmente Transmissível
PL	Fosfolipases
SAP	Proteinases Aspartil Secretadas

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Forma Y da <i>Candida albicans</i>	15
Figura 2 - Forma H da <i>Candida albicans</i>	16
Figura 3 - Diferença de Hifa e Pseudo-hifa.....	16
Figura 4 - Formação do Biofilme.....	18
Figura 5 - <i>Candida tropicalis</i> , microscopia.....	19
Figura 6 - <i>Candida glabrata</i> , microscopia.....	20
Figura 7 - <i>Candida krusei</i> , microscopia.....	21
Figura 8 - <i>Candida parapsilosis</i> , microscopia.....	22
Figura 9 - Exame citológico papanicolaou com <i>Candida</i> spp.....	28
Figura 10 - <i>Candida</i> spp na preparação com KOH no microscópio.....	28
Figura 11 - Coloração de Gram <i>Candida albicans</i>	29
Figura 12 - Cultura de <i>Candida albicans</i> em meio ágar Sabouraud.....	30
Figura 13 - Cores características de <i>Candida</i> spp. sendo: <i>Candida albicans</i> , verde; <i>Candida glabrata</i> , rosa; <i>Candida krusei</i> , rosa pálido; e <i>Candida tropicalis</i> , azul.....	31
Figura 14 - Diferença entre antifúngico tradicional (A) e nanopartículas (B).....	36

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	OBJETIVOS.....	12
2.1	OBJETIVO GERAL.....	12
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
3	JUSTIFICATIVA.....	13
4	METODOLOGIA.....	14
5	REVISÃO DA LITERATURA.....	15
5.1	O FUNGO.....	15
5.1.1	Patogenia.....	17
5.1.2	Outras espécies.....	19
5.1.2.1	<i>Candida tropicalis</i>	19
5.1.2.2	<i>Candida glabrata</i>	20
5.1.2.3	<i>Candida krusei</i>	21
5.1.2.4	<i>Candida parapsilosis</i>	22
5.2	CANDIDÍASE.....	22
5.2.1	Candidíase Vulvovaginal.....	23
5.2.2	Candidíase Vulvovaginal Recorrente.....	25
5.3	DIAGNÓSTICOS.....	26
5.3.1	pH Vaginal.....	27
5.3.2	Exame Citológico de Papanicolaou.....	27

5.3.3	Exame a fresco.....	28
5.3.4	Coloração de Gram.....	29
5.3.5	Cultura.....	30
5.3.6	PCR.....	32
5.3.7	MALDI-TOF MS.....	33
5.4	TRATAMENTOS.....	33
5.4.1	Medicamentosos.....	34
5.4.1.2	<i>Nanopartículas.....</i>	<i>35</i>
5.4.1.3	<i>Resistência.....</i>	<i>36</i>
5.4.2	Alternativos.....	37
5.4.2.1	<i>Probiótico.....</i>	<i>37</i>
5.4.2.2	<i>Curcumina.....</i>	<i>37</i>
5.4.2.3	<i>Óleo Essencial de Tea Tree.....</i>	<i>38</i>
5.5	VACINA.....	39
6	CONCLUSÃO.....	40
	REFERÊNCIAS.....	41

1 INTRODUÇÃO

O fungo *Candida albicans* é uma levedura, muito conhecido por ser o causador mais recorrente da infecção chamada candidíase. Esse fungo possui uma grande relevância devido a sua prevalência em condições normais e patológicas, ou seja, o fungo pode agir como microrganismo comensal na microbiota normal ou oportunista, quando ocorre um desequilíbrio nessa normalidade (BARBEDO, 2010).

A candidíase é uma doença micótica que pode se manifestar em três tipos diferentes: mucocutânea, cutânea e sistêmica. A mucocutânea envolve a parte oral e vaginal, que são as formas mais recorrentes nos seres humanos (PEIXOTO *et al.*, 2014).

A candidíase vulvovaginal (CVV) é uma das vaginites mais frequentes entre as mulheres. Pelo menos 75% do público feminino, em idade fértil, já apresentou esse problema na vida, sendo um dos principais motivos para realização de consultas ginecológicas (A CASSONE, 2014). Essa vaginite ocorre devido a proliferação incomum do fungo na mucosa vaginal e a partir disso desenvolve os sintomas e sinais, que geram incômodo e desconforto para as mulheres. Esses sintomas e sinais são evidenciados a partir de corrimento espesso, de cor branca e inodoro, podendo ser acompanhado de prurido, ardor e dor no ato sexual. Além disso, a vulva e a vagina podem se encontrar edemaciadas e hiperemiadas, com lesões que podem expandir pelo períneo, região perianal e inguinal (ÁLVARES; SVIDZINSKI; CONSOLARO, 2007).

A CVV é uma infecção muito comum que ocorre em algum momento na vida das mulheres, mas existe uma parte do público feminino com manifestações recorrentes variando de pelo menos três a quatro episódios a cada 12 meses, sendo então denominada de candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR). A CVVR pode acontecer de forma sintomática e assintomática, o que muitas vezes acarreta a um diagnóstico não micológico (SOBEL, 2016).

O diagnóstico clínico é de suma importância para a identificação visual de uma infecção, porém não é capaz de diagnosticar uma CVVR, ou seja, é necessário análises complementares para estabelecer um diagnóstico adequado. Dessa forma, pode-se destacar algumas opções de pesquisas como o exame a fresco e a cultura. Com isso, é possível identificar o patógeno responsável pela doença e estipular um determinado tratamento para a paciente (MATHESON; MAZZA, 2017). Além disso,

vale ressaltar que o exame citológico de Papanicolau embora seja um modelo diagnóstico muito utilizado com o objetivo de identificar e prevenir células cancerígenas, ele também avalia infecções vaginais e alterações na microbiota vaginal distinguindo os microrganismos presentes na amostra (CAMARGO *et al.*, 2015).

O tratamento contra a CVV consiste no uso de agentes imidazólicos e triazólicos tópicos ou orais, porém existem mulheres que não obtêm resultado à essas terapias, aumentando os casos de recidivas, e conseqüentemente gerando uma certa dificuldade na abordagem terapêutica pelos profissionais da área. Sendo assim, terapias não medicamentosas vêm sendo desenvolvidas no tratamento desta doença, já que são poucos os recursos disponíveis para tratar casos de recorrência ocasionados muitas vezes pela resistência fúngica, além de poder desenvolver variados efeitos adversos (LEAL; LIMA; KLEIN; GARBOGGI, 2016).

A grande incidência da infecção vulvovaginal em mulheres, faz com que amplifique a necessidade médica para obtenção de vacinas antifúngicas. O desenvolvimento da vacina contra o fungo não terá como objetivo apenas prevenir aquele paciente imunocomprometido com doença letal, mas também garantir a qualidade de vida de todos os indivíduos propensos a essa infecção (A CASSONE, 2014; CASSONE; CASADEVALL, 2012).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Realizar uma revisão bibliográfica sobre a candidíase vulvovaginal acometida principalmente pelo fungo *Candida albicans*.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever informações sobre o fungo, juntamente com seu mecanismo de ação patológico;
- Descrever como ocorre a infecção vulvovaginal recorrente e não recorrente;
- Descrever os métodos diagnósticos da candidíase vulvovaginal;
- Descrever os possíveis tratamentos encontrados;
- Atualizar sobre possíveis vacinas.

3 JUSTIFICATIVA

De acordo com Peixoto *et al.* (2014), a infecção vulvovaginal causada pelo fungo *Candida albicans* é a segunda vaginite mais recorrente entre as mulheres no Brasil, sendo um caso de saúde pública no país. Apesar de não estar associada à mortalidade, ocasiona um grande impacto na sociedade feminina devido ao grande desconforto e incômodo da doença. Além disso, muitas mulheres passam por episódios recorrentes e não conseguem compreender o motivo dessa frequência justamente pela falta de informação.

Sendo assim, o conhecimento sobre o assunto é importante no intuito de aumentar as informações ao profissional de saúde, com isso poder realizar a devida assistência às pacientes, conduzindo melhor suas queixas, estabelecendo um diagnóstico mais preciso e uma melhora nas medidas terapêuticas. Do mesmo modo que também irá auxiliar pacientes e a população em geral, no esclarecimento de dúvidas rápidas, logo, não precisará necessariamente consultar um profissional de saúde.

Questões pessoais também contribuíram para o interesse pelo tema do trabalho. Como já mencionado anteriormente, é uma infecção que acomete pelo menos 75% do público feminino, sendo assim, a experiência vivendo essa doença auxiliou para despertar esse interesse pelo tema escolhido.

4 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura do tipo narrativa, utilizando base de dados como como *United States National Library of Medicine* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), Elsevier's Scopus (SCOPUS) e Google Acadêmico. Para o levantamento das informações, foram utilizadas as seguintes palavras de busca: "*Candida albicans*", "vulvovaginal candidiasis", "vulvovaginal candidiasis AND treatment". Além disso, eventualmente, foram utilizados livros didáticos para a pesquisa do trabalho.

Foram incluídos artigos de revisão, artigos de estudos epidemiológicos, artigos de pesquisas laboratoriais e tese de doutorado com ano de publicação entre 2007 a 2022 com as palavras de busca já especificadas, nos idiomas de português, inglês e espanhol.

5 REVISÃO DA LITERATURA

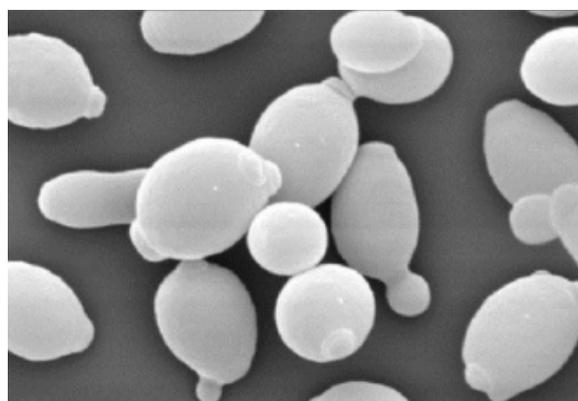
5.1 O FUNGO

Em uma classificação taxonômica do Reino *Fungi*, segundo o livro *The Yeasts* (2011), as leveduras do gênero *Candida* estão classificadas como membros do Filo *Ascomycota*, Classe *Saccharomycetes*, Ordem *Saccharomycetales*, Família *Saccharomycetaceae*.

O gênero *Candida* compreende fungos leveduriformes pequenos medindo aproximadamente de 4-6 micrômetros, ovais e de paredes finas com a capacidade de se multiplicar através de brotamento ou filamentação. Composto por cerca de 150-200 espécies. Quando encontradas no corpo humano podem habitar o trato gastrointestinal, sistema urogenital, pele e mucosa do trato respiratório (DISMUKES; PAPPAS; SOBEL, 2003).

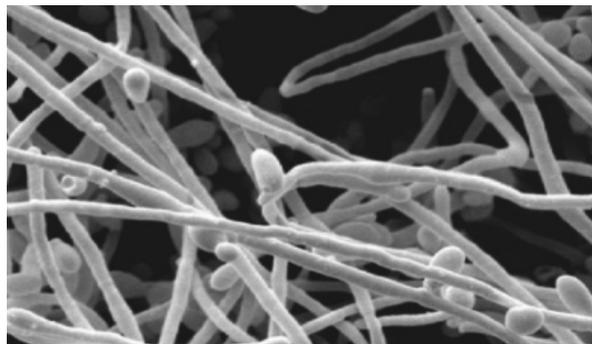
A *Candida albicans* é um fungo eucarionte, diploide, de oito pares de cromossomos com uma capacidade de adaptação grandiosa, essa habilidade faz com que o fungo seja um patógeno comensal e oportunista para determinados seres vivos, como os seres humanos. Esse estilo de vida duplo gera uma mudança em sua morfogenética, desse modo, a forma Y (Figura 1) seria uma célula de levedura típica que está relacionado ao comensalismo e sua forma H (Figura 2) com desenvolvimento de hifas, se associa ao seu lado oportunista patogênico, porém o fungo *Candida* não se tratar de um fungo dimórfico (A CASSONE, 2014; BARBEDO; SGARB, 2010).

Figura 1 - Forma Y



Fonte: A Cassone (2014).

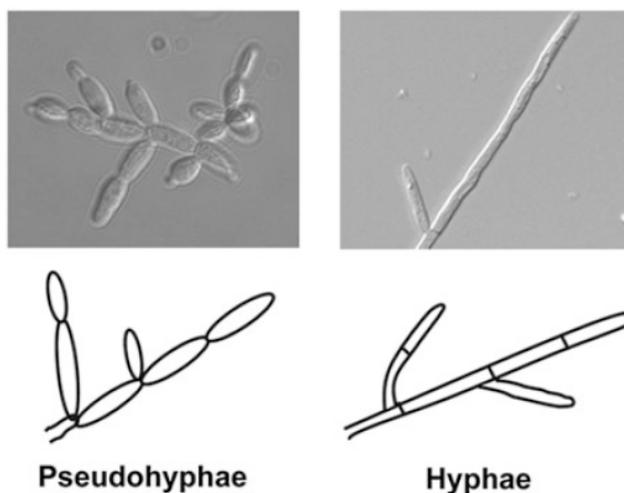
Figura 2 - Forma H



Fonte: A Cassone (2014).

A levedura unicelular além de apresentar hifas pode também expor uma morfologia de pseudo-hifas, que seria um alongamento da levedura. A diferenciação entre hifas e pseudo-hifas pode ser identificada através do tubo germinativo, que é uma projeção do primeiro ciclo celular antes da formação do septo, presente na hifa verdadeira. Além disso, a pseudo-hifa também possui constrição entre a célula-mãe e seu filamento (Figura 3)(BARBEDO, 2010).

Figura 3 - Diferença de Hifa e Pseudo-hifa



Fonte: Prasad (2017).

De acordo com Rodríguez-Cerdeira *et al.* (2020), a *N*- acetilglucosamina (GlcNAc), um derivado da glicose, induz o crescimento das hifas, assim como a presença do fator de transição Ndt80, essencial para o seu desenvolvimento.

As hifas são responsáveis por um dos mecanismos patogênicos do fungo, ou seja, através de desequilíbrios presentes na microbiota vaginal levam a mudança da morfologia fúngica ocasionando na infecção vulvovaginal (MTIBAA *et al.*, 2017).

Para que o microrganismo consiga infectar e colonizar o organismo do hospedeiro é necessário que cruzem barreiras de proteção do próprio corpo humano, sendo elas, resistência mecânica (tecido epitelial), bioquímicas e físico-químicas (pH extremos e produção de muco), além da imunidade inata e adquirida. O sistema imunológico inato fornece a proteção primária contra a infecção vulvovaginal acometida pela levedura. Os receptores de reconhecimento padrões nas células imunes inatas identificam as porções moleculares na superfície da levedura, que subsequentemente induzem sinais intracelulares em células epiteliais que estimulam a produção de moléculas efetoras, como citocinas pró-inflamatórias ou defensinas. Portanto, diante dessas barreiras de proteção, o fungo desenvolve a capacidade de infectar através de fatores de virulência (ROCHA *et al.*, 2021; SOBEL, 2016).

5.1.1 Patogenia

A patogenia é um nome dado para determinar mecanismos desenvolvidos pelos microrganismos que possuem a capacidade de causar uma doença. Enquanto a virulência pode ser usada como sinônimo de patogenia ou usada para designar um grau de patogenicidade para determinado agente infeccioso (SANTOS, 2015).

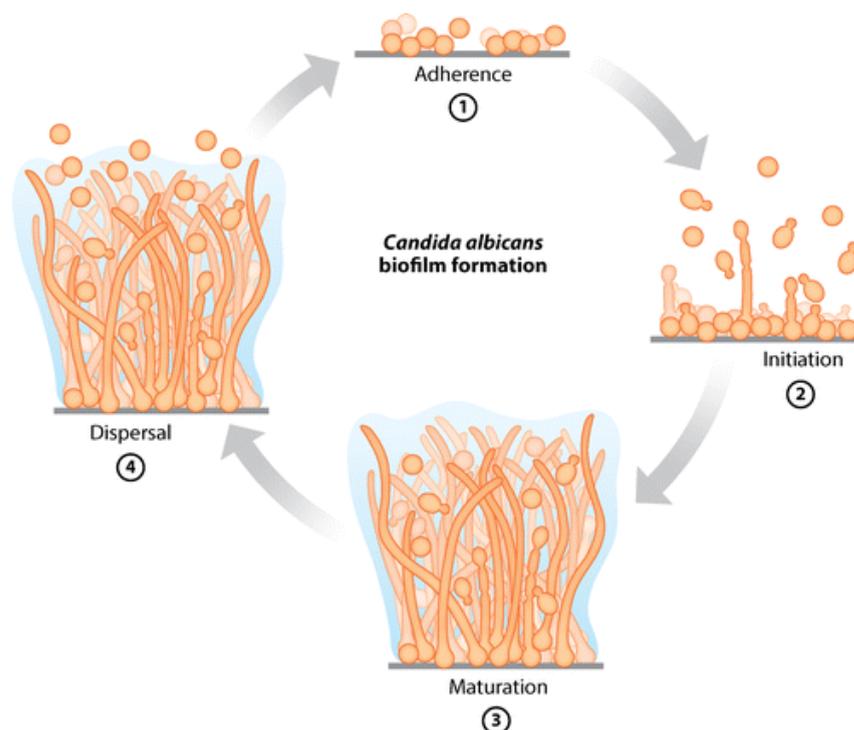
Diversos fatores são observados no microrganismo que representam sua patogenia, são eles: mudança morfológica, desenvolvimento de biofilmes, expressão de invasinas e adesinas, tigmotropismo e secreção de enzimas (MAYER; WILSON; HUBE, 2013).

A mudança morfológica faz com que o fungo que realiza a transição entre células unicelulares de levedura para formas de crescimento filamentosas, tenha uma maior capacidade de adesão e penetração nas células epiteliais. *In vitro*, essa transição em sua forma pode ser induzida por alterações no pH, temperatura, concentração de CO₂, soro sanguíneo, entre outros (RODRÍGUEZ-CERDEIRA *et al.*, 2020; SOARES *et al.*, 2018).

A formação do biofilme é constituída através de uma sequência de acontecimentos que inclui a aderência das leveduras à mucosa vaginal, seguido de uma multiplicação dessas leveduras com o desenvolvimento de hifas e pseudo-hifas

dando início a formação do biofilme, a produção do material de matriz extracelular, e para finalizar, a dispersão de células do biofilme para semear em outros locais (Figura 4) (FARIA-GONÇALVES *et al.*, 2021; MAYER; WILSON; HUBE, 2013; NOBILE; JOHNSON, 2015). Através desse biofilme que o fungo se torna resistente a determinados tratamentos terapêuticos, ao sistema imunológico do indivíduo e demais fatores ambientais, se tornando então um grande problema clínico (GULATI; J.NOBILE, 2016).

Figura 4 - Formação do Biofilme



Fonte: Nobile e Johnson (2015).

A aderência no epitélio vaginal ocorre pela expressão de biomoléculas como as adesinas, que se ligam às células do hospedeiro. Acredita-se que a família de adesinas chamada de ASL (Agglutinin-Like Sequence) são responsáveis pela adesão e invasão nas células epiteliais e endoteliais. São identificadas oito proteínas glicosiladas, capazes também de formar fibras amilóides e realizar ligações com peptídeos aleatórios. A ASL3 é um dos oitos genes presente na família de adesinas que também possui a função de invasina (POULAIN, 2013; RODRÍGUEZ-CERDEIRA *et al.*, 2020).

Sabe-se que a secreção de enzimas provenientes do fungo *Candida albicans* são fatores patogênicos devido ao aumento da capacidade de adesão, invasão e danos imunológicos no hospedeiro. As enzimas secretadas engloba as aspartil proteinases secretadas (SAP), fosfolipases (PL) e hemolisinas. A SAP tem a capacidade de degradar proteínas e com isso o fungo se infiltra no tecido do hospedeiro podendo chegar até a corrente sanguínea ocasionando uma infecção generalizada. Já as PL catalisam a hidrólise de fosfolipídios, que são a maior parte das membranas celulares humanas (BASSYOUNI *et al.*, 2015).

O estágio inicial da infecção faz com que o contato com a superfície mucosa promova o crescimento de hifas e em superfícies com sulcos ou outras topologias específicas, possa ocorrer o crescimento direcional da hifa, conhecido como tigmotropismo. Este pode facilitar a entrada das células patogênicas nos tecidos através de um modelo de orientação para as hifas invasoras, facilitando a entrada das células patogênicas nos tecidos do hospedeiro (KUMAMOTO, 2008; PIÉRARD; PIÉRARD, 2016).

5.1.2 Outras espécies

A candidíase vulvovaginal é provocada pelo fungo do gênero *Candida*, onde cerca de 70-90% dos casos ocorrem pela espécie *Candida albicans*, sendo os demais causados por *Candida* não-*albicans* como *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei* e *C. parapsilosis*, podendo variar a incidência com a localização geográfica (SOARES *et al.*, 2018).

5.1.2.1 *Candida tropicalis*

De acordo com Zuza-Alves, Silva-Rocha e Chaves (2017), a espécie *Candida tropicalis* (Figura 5) é considerada a segunda espécie mais patogênica. Possui uma alta capacidade de produzir biofilme e uma grande habilidade de adesão em células epiteliais e endoteliais. Além disso, a espécie também foi relatada com uma forte resistência aos antifúngicos atualmente disponíveis, como os derivados azólicos, anfotericina B e equinocandinas.

Figura 5 - *Candida tropicalis*, microscopia



Fonte: Zafar, Jabeen e Farooqi (2017).

Assim como a *C. albicans*, a *C. tropicalis* é um fungo que em humanos pode habitar diversos locais no corpo, como a cavidade oral, trato gastrointestinal e sistemas urogenitais e em pacientes com infecções sistêmicas inclui-se o sistema circulatório e outros órgãos tipicamente estéreis. Esta espécie é caracterizada como um dos principais agentes causadores de candidíase invasiva, com importância nas infecções sistêmicas (XU, 2021).

Um estudo utilizando 300 mulheres em idade fértil com sinais clínicos de CVV, mostrou *C. tropicalis* como a segunda espécie de *Candida* mais prevalente, correspondendo a 26,4% dos isolados. Destes, 42,9% foram resistentes ao fluconazol e 14,3% ao voriconazol (VIJAYA; DHANALAKSHMI; KULKARNI, 2014).

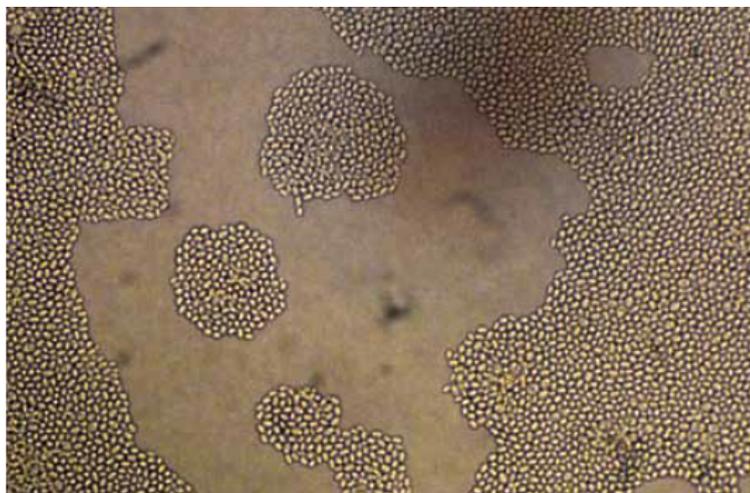
De acordo com Kothavade, Kura, Valand e Panthaki (2010), as taxas de morbidade e mortalidade da infecção por *C. tropicalis* é maior do que a da infecção por *C. albicans*. Segundo a hipótese de que deve haver algum produto secretado por *Candida tropicalis* que pode ser mais acentuado em hospedeiros deficientes em células T. Este produto pode ser fortemente citotóxico ou pode ter efeitos sinérgicos com células, eventualmente levando à morte em pacientes imunocomprometidos.

5.1.2.2 *Candida glabrata*

Em estudos desenvolvidos por Nakamura-Vasconcelos *et al.* (2017) e Seeniammal, Selvakumar e Nirmaladevi (2021), mostram que a espécie *Candida glabrata* (Figura 6) surgiu como o segundo principal agente etiológico da candidíase.

As pesquisas apontam para alta resistência aos medicamentos existentes, um fator complicador para o tratamento da doença ocasionada por esse microrganismo.

Figura 6 - *Candida glabrata*, microscopia



Fonte: Zafar, Jabeen e Farooqi (2017).

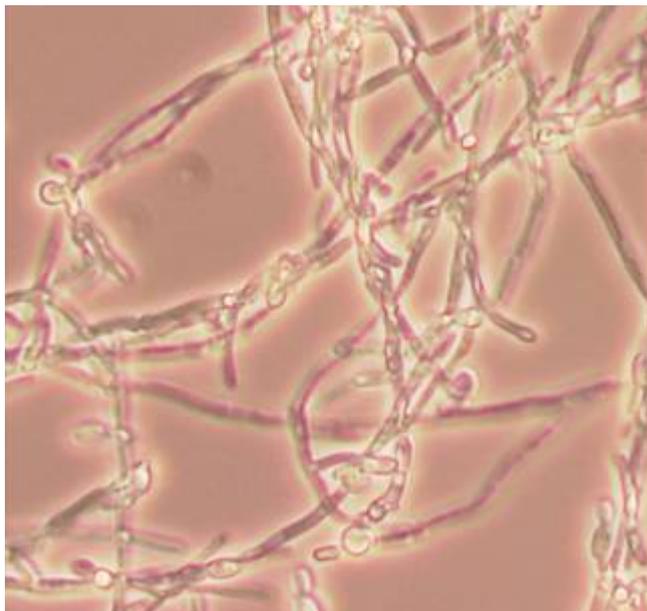
A *Candida glabrata* é um fungo oportunista que causa infecções superficiais da mucosa e da corrente sanguínea em humanos, podendo pôr em risco a vida de pessoas com comprometimento do sistema imunológico. Considera-se que a *C. glabrata* possa interagir com as células epiteliais, endoteliais e imunes do hospedeiro (KUMAR; ASKARI; SAHU; KAUR, 2019).

Possivelmente, pela falta de hifas invasivas em sua morfologia a *C. glabrata* se torna um patógeno com baixa virulência comparado à *C. albicans*. Porém sua suscetibilidade reduzida aos antifúngicos azólicos e resistência emergente às equinocandinas, gera um grande desafio clínico em busca do tratamento (KUMAR; ASKARI; SAHU; KAUR, 2019).

5.1.2.3 *Candida krusei*

A espécie *Candida krusei* (Figura 7), caracteriza-se como um fungo leveduriforme, cilíndrico que pode chegar até 25 µm de comprimento, diploide com capacidade de formar estruturas miceliais. Quando cultivada em meio de cultura rico, a 25-28°C, exibe colônias redondas, cremosas e lisas esbranquiçadas com cerca de 5-8 mm de diâmetro (GÓMEZ-GAVIRIA; MORA-MONTES, 2020; SACHIVKINA; PODOPRIGORA; BOKOV, 2021).

Figura 7 - *Candida krusei*, microscopia



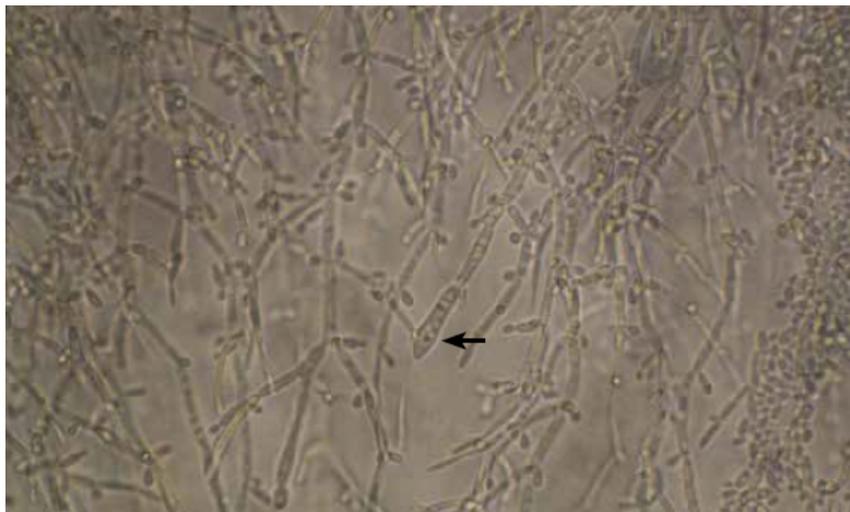
Fonte: Gómez-Gaviria e Mora-Montes (2020).

A *C. krusei* é um fungo pouco estudado, em comparação às outras espécies de *Candida*, a incidência do microrganismo em infecção é baixa, mas possui uma relativa resistência a azóis e outras drogas antifúngicas o que se torna uma preocupação relevante (TURNER; BUTLER, 2014).

5.1.2.4 *Candida parapsilosis*

O fungo *Candida parapsilosis* (Figura 8) apresenta capacidade de crescimento em diversos meios, capacidade de adesão e formação de biofilmes. O microrganismo possui um grande potencial de formar biofilme em cateteres venosos centrais (CVC) e outros dispositivos implantados, ameaçando aqueles pacientes que são submetidos a uma intervenção invasiva. O fungo também tem a capacidade de crescer rapidamente na nutrição parenteral, colocando crianças desnutridas e recém-nascidos com baixo peso ao nascer em um alto risco (TÓTH *et al.*, 2019).

Figura 8 - *Candida parapsilosis*, microscopia



Fonte: Zafar, Jabeen e Farooqi (2017).

As infecções por *C. parapsilosis* geralmente possuem taxas de morbidade e mortalidade mais baixas do que as infecções por *C. albicans*, porém isolados clínicos da espécie têm sido relatados como menos suscetíveis às equinocandinas e em algumas regiões, também foi observada resistência à terapia com azólicos, dificultando a escolha da terapia antifúngica (TÓTH *et al.*, 2019).

5.2 CANDIDÍASE

A vaginite é o nome dado à infecção no trato genital inferior feminino, no qual ocorre uma alteração no equilíbrio fisiológico da vagina que possibilita o desenvolvimento de microrganismos, sendo uma das mais comuns a candidíase. A candidíase é uma infecção que acomete cerca de 75% das mulheres, em idade fértil, sendo uma das mais frequentes queixas em consultas ginecológicas. Além disso, é a segunda causa mais frequente de infecção vulvovaginal (LINHARES *et al.*, 2018; SOARES *et al.*, 2018). A vaginite fúngica e bacteriana são constantemente confundidas, apesar de possuírem patogenia distintas, resultando em mulheres com diagnóstico impreciso e redução na qualidade de vida (ROSATI *et al.*, 2020).

5.2.1 Candidíase Vulvovaginal

A candidíase vulvovaginal é um processo inflamatório causado por um crescimento excessivo do fungo no ambiente vaginal. Esse fungo se prolifera através de desequilíbrios que ocorrem na microbiota vaginal, esses desequilíbrios acontecem por fatores desenvolvidos ao longo da vida feminina, são eles: gravidez,

pílula anticoncepcional, antibiótico, dispositivo intrauterino (DIU), higiene genital, modelos de roupa, diabetes, imunossupressão, entre outros. No entanto, aproximadamente de 20 a 30% das mulheres com CVV são saudáveis sem fatores predispostos à infecção (MTIBAA *et al.*, 2017; ROSATI *et al.*, 2020; VASCONCELOS *et al.*, 2016). Além desses fatores que predispõe para o aparecimento da doença, também pode-se citar o ato sexual, apesar de não ser considerada uma infecção sexualmente transmissível (IST), pode haver transmissão por via sexual (VIANA *et al.*, 2019).

Essa infecção ocorre na vulva ou na vagina de mulheres, provocada principalmente pela espécie *Candida albicans*, a qual está mais associada aos sintomas em relação às espécies não-*albicans*. Clinicamente, os sinais e sintomas são reconhecidos pela presença de prurido vaginal (interno e externo), corrimento esbranquiçado, edema e eritema, sinais de inflamação com possibilidade de ardência em algumas pacientes. Além disso, podem ser observados pequenos pontos brancos nas paredes vaginais e no colo uterino, porém deve se manter atento em relação ao exame físico, visto que podem ser encontrados microrganismos que produzem sintomatologia semelhantes (SOARES *et al.*, 2018).

A gravidez é um dos fatores predisponentes devido a modificação hormonal presente naquele período da vida da mulher. O aumento da progesterona faz com que ocorra uma alteração no epitélio vaginal, uma diminuição no pH vaginal e um aumento do glicogênio no tecido vaginal o que favorece o crescimento da *Candida albicans*. Além do mais, com o aumento do estrogênio, aumentam as chances de aderência do fungo nas células do epitélio vaginal e a formação de hifas, conseqüentemente, o desenvolvimento da infecção. Os anticoncepcionais também podem ser uma causa para a estimulação do desenvolvimento de hifas, através do desequilíbrio hormonal, assim como acontece em mulheres grávidas (MTIBAA *et al.*, 2017).

De acordo com Holanda *et al.* (2007), a antibioticoterapia pode estar associada à eliminação da microbiota bacteriana vaginal, mais especificamente os lactobacilos, fazendo com que a região fique menos protegida, diminuindo a competição e com isso o aumento do desenvolvimento da levedura responsável pela CVV.

Considera-se também que a higiene genital pode ser um possível fator de risco para a infecção, de modo que, o canal vaginal está muito próximo do canal

anal, sendo assim, uma higienização realizada de forma incorreta (sentido do ânus para a vagina) pode acarretar em um desenvolvimento de CVV. Assim como, o tecido de roupa que é utilizado também influencia na infecção, devido ao favorecimento do ambiente deixando-o mais úmido e quente, proporcionando um local perfeito para a proliferação do fungo (SOARES *et al.*, 2018).

Segundo Bassyouni *et al.* (2015), a prevalência de candidíase em pacientes diabéticos é maior do que em pacientes não diabéticos. Isso ocorre provavelmente devido ao aumento do nível de glicose no organismo de um diabético, sendo assim, aumenta a quantidade de glicose no tecido vaginal o que ajuda na adesão e no crescimento do fungo. Além disso, pacientes diabéticos também tendem a secretar uma maior quantidade de SAP o que conseqüentemente aumenta a atividade de infecção do fungo. Porém, a verdadeira associação entre diabetes mellitus e CVV ainda está em análise.

A imunossupressão é a diminuição da resposta imune no organismo do paciente, devido a alguma doença ou utilização de alguma medicação (NÚCLEO DE TELESSAÚDE MATO GROSSO DO SUL, 2021). Como já foi mencionado anteriormente, o sistema imune é responsável pela barreira de proteção primária contra as leveduras. As células Natural Killer presentes no sistema imune inato complementam proteínas plasmáticas e as células fagocíticas. Possuem efeitos antifúngicos que atuam diretamente na destruição do patógeno, sinalizam para as células do sistema imune adaptativo através da produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, indução de atividade coestimuladora e apresentação de antígenos. Logo, pacientes que apresentam déficit no sistema imune acabam diminuindo a chance de proteção natural do organismo e conseqüentemente aumenta a probabilidade de adquirir esse tipo de infecção devido a facilidade que o fungo terá de infectar o local sem uma defesa (FIRMIANO *et al.*, 2020).

O pH vaginal é um mecanismo de defesa do corpo feminino, podendo variar de 3,8 (pH) a 7,2 (pH) dependendo da etapa da vida que encontra a mulher (SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ *et al.*, 2016). Os *Lactobacillus* presente na microbiota normal da vagina são produtores de peróxido de hidrogênio (precursor do ácido láctico) e também converte o glicogênio em ácido láctico, que é responsável por manter o pH vaginal adequado (pH 4,5) para evitar a contaminação por patógenos. Um desequilíbrio no organismo feminino, fazendo com que ocorra um aumento de glicogênio, irá aumentar a quantidade de ácido láctico e haverá uma baixa anormal no

pH, favorecendo o desenvolvimento do fungo *Candida albicans* e possibilitando a adesão da levedura nas células epiteliais presentes no canal vaginal, causando a infecção (CRUZ, G. *et al.*, 2020; SOARES; VIEIRA-BAPTISTA; TAVARES, 2017).

A alimentação é um fator bastante importante no desenvolvimento da CVV, apesar de não ser o principal causador da infecção, o consumo exagerado e frequente de alimentos provenientes de carboidratos com alto índice glicêmico, contribuem para o aparecimento da *C. albicans*. O açúcar derivado de uma alimentação rica em carboidratos é a principal fonte energética do fungo. Sendo assim, uma dieta equilibrada é uma aliada ao tratamento convencional, com propósito de reduzir a dosagem usada com medicamentos convencionais e fornecer um aumento no efeito benéfico do mesmo (FIRMIANO *et al.*, 2020).

5.2.2 Candidíase Vulvovaginal Recorrente

A CVVR é uma infecção que acomete cerca de 138 milhões de mulheres no mundo anualmente e 492 milhões são afetadas no decorrer de suas vidas. As manifestações recorrentes variam de pelo menos 3 (três) a 4 (quatro) episódios a cada 12 (doze) meses (SOBEL, 2016).

Portanto, a infecção recorrente atinge aproximadamente 5% das mulheres e a patogênese do fungo em mulheres sem predisposição aparente ainda está sob análise. Muitas vezes o microrganismo causador da CVVR pode ser *Candida* não-*albicans* que possuem uma certa resistência ao tratamento, um desafio para os profissionais que tentam tratar mulheres com recorrência (FURTADO *et al.*, 2018; MATHESON; MAZZA, 2017).

O acesso livre aos antifúngicos fez com que as mulheres portadoras de candidíase tivessem uma melhora rápida aos sintomas provocados pela doença. Porém, o autodiagnóstico não é a forma correta de se diagnosticar uma enfermidade, sendo assim, exames diagnósticos mais adequados são ideais nessas situações. O uso excessivo desses medicamentos fez com que surgisse a resistência e conseqüentemente muitas das recorrências existentes entre as mulheres (SOBEL, 2016).

A CVVR não se correlaciona com as taxas de mortalidade, mas a morbidade está aumentando drasticamente e os custos associados aos cuidados médicos aumentam de acordo. Assim, mais esforços precisam ser feitos, por um lado, para

entender a imunopatogênese e, por outro, para tratar pacientes com CVV de forma eficiente e prevenir recorrências (ROSATI *et al.*, 2020).

Segundo Rosati *et al.* (2020), a recorrência da candidíase vulvovaginal “pode ser devido a um sistema imunológico desregulado em resposta à colonização por *Candida*, em vez de uma defesa defeituosa do hospedeiro”.

5.3 DIAGNÓSTICOS

Por consequência dos variados fatores de virulência encontrados no gênero *Candida*, é muito importante um diagnóstico adequado para identificar isolados clínicos incomuns e determinar o tratamento correto, evitando resistência aos medicamentos, recorrência da infecção e progressão para doença sistêmica, principalmente em indivíduos imunocomprometidos (BÜHRING; PARISI, 2020). Apesar da CVV ser uma infecção comum, seus sintomas não são próprios, podendo ser confundidas ou até mesmo associadas com outros tipos de condições clínicas, tais como vaginite descamativa ou aeróbia, vaginose citolítica, tricomoníases (PEREIRA, 2021).

Devido ao grande desconforto que a *Candida* ocasiona na vida feminina, principalmente o prurido vaginal, o diagnóstico pode ser realizado de uma forma empírica, fazendo com que o paciente se automedique ou até mesmo estabeleça uma prescrição precipitada. Essas duas atitudes podem, também, aumentar o índice de resistência do fungo à terapia antifúngica, ocasionando infecções recorrentes e dificultando no tratamento (DANTAS LEAL, M. R. *et al.*, 2016).

A adequação ideal do paciente ao tratamento corresponde a um diagnóstico correto. Nesses casos, exames laboratoriais confirmatórios para suspeita clínica são necessários para obter um diagnóstico preciso (SANCHES *et al.*, 2020).

5.3.1 pH vaginal

A medição do pH vaginal faz com que a partir de uma fita reagente, alterando de 4,0 a 7,0 com intervalo de variação de 0,3, deva-se umidificá-la com o fluido da parede vaginal por alguns segundos. As medições que trazem os valores de pH baixos podem resultar em diagnósticos tanto de candidíase vulvovaginal como vaginose citolítica. A vaginose citolítica é causada por um aumento de lactobacillus no ambiente vaginal e esse crescimento exacerbado de lactobacilos leva a uma maior acidez na vagina da mulher e estudos mostram uma diminuição na

aderência do fungo à medida que o pH diminui, ocasionando uma possível confusão clínica no momento de diagnosticar, tendo que realizar demais testes para a confirmação de candidíase (SANCHES et al., 2020; (SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ et al., 2017).

5.3.2 Exame citológico Papanicolaou

O exame Papanicolaou é um teste preventivo que tem como objetivo realizar a detecção de células anormais nas regiões cérvix e da vagina em diferentes períodos do ciclo menstrual para prevenção de câncer de colo de útero, sendo a principal estratégia na atenção primária à saúde (GURGEL *et al.*, 2019).

O método diagnóstico utiliza uma espátula para colher amostra da região da ectocérvice e uma escova para o canal endocervical do colo uterino. Nas duas coletas é necessário realizar uma rotação de 360° nos devidos locais. Após a coleta é necessário realizar a passagem da amostra para uma lâmina e fixá-la com conservante (KITCHEN; COX, 2021). A coloração de Papanicolaou é constituída por um corante natural, hematoxilina, e dois corantes citoplasmáticos: o orange G6 e o EA (composto por eosina, verde luz ou brilhante e pardo de Bismarck). Os corantes de Papanicolaou possibilitam excelentes detalhes morfológicos do núcleo, promovem uma boa transparência citoplasmática e também permitem a diferenciação dos tipos celulares (BARROS; SILVA; SUWA, 2021).

Sendo assim, além de seu uso no rastreamento do câncer do colo do útero, o teste pode identificar microrganismos da microbiota vaginal, fornecendo uma amostra de fácil acesso e de grande utilidade para o diagnóstico de vaginose bacteriana, candidíase e tricomoníase (Figura 9) (CARVALHO *et al.*, 2022).

Figura 9 - Exame citológico papanicolaou com *Candida* spp.

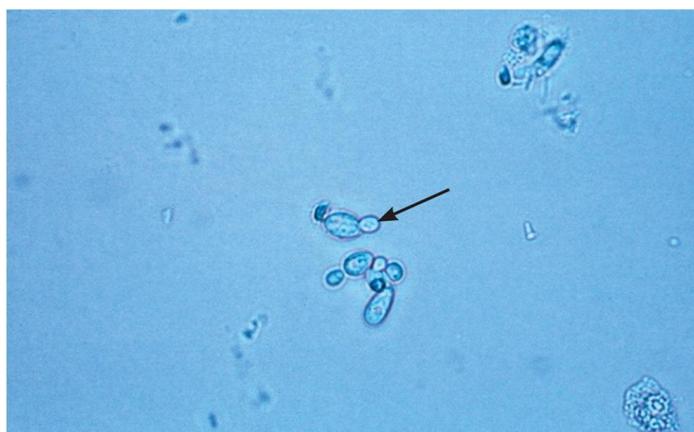


Fonte: Autora (2019).

5.3.3 Exame a fresco

O exame a fresco é realizado retirando o conteúdo das paredes laterais da vagina, com utilização de um swab, que é então depositado em uma lâmina e misturado com uma ou duas gotas de solução fisiológica e coberta com lamínula. A adição de uma ou duas gotas de hidróxido de potássio (KOH) a 10% na secreção vaginal destrói os elementos celulares, facilitando a visualização das leveduras e pseudo-hifa no microscópio (Figura 10)(SOARES *et al.*, 2018). O exame a fresco é um método pouco utilizado em consultórios e unidades básicas de saúde no Brasil, pois depende da aquisição de microscópios e do conhecimento médico das características específicas de cada infecção ao microscópio (PIENIZ *et al.*, 2014).

Figura 10 - *Candida* spp na preparação com KOH no microscópio



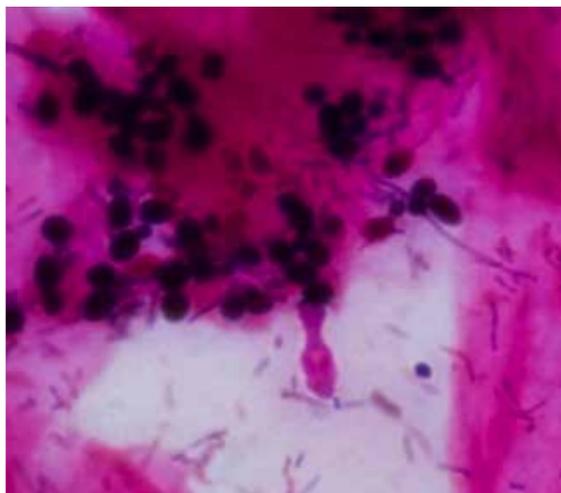
Fonte: Paladine e Desai (2018).

Juntamente com o exame a fresco pode ser realizado o teste de Whiff, que seria um teste do cheiro, coloca-se sobre o swab a amostra vaginal e gotas de KOH 10%. Após o contato do fluido com o KOH pode manifestar um mal cheiro semelhante ao “odor de peixe podre”, com essa característica é considerado um teste positivo para o teste das aminas, sugestivo de vaginose bacteriana ou outras infecções (QUAN, 2010).

5.3.4 Coloração pelo Gram

A coloração pelo gram é utilizada para melhor identificar a verdadeira causa da infecção, as leveduras apresentam-se como Gram-positivas (Figura 11).

Figura 11 - Coloração de Gram *Candida albicans*



Fonte: Zafar, Jabeen e Farooqi (2017).

Nesse método diagnóstico é realizada uma coleta do muco cervical ou raspado da cérvix, depositado em uma lâmina de microscópio e deixada secar para coloração de Gram. O gram mostra o tipo de microbiota vaginal, celularidade no esfregaço, morfologia bacteriana, leucócitos, presença ou ausência de inflamação e identificação de patógenos como os fungos. Sendo assim, esse exame faz com que o profissional tenha uma devida condução, podendo excluir vaginites causadas por bactérias e protozoários (SANCHES *et al.*, 2020; SOARES *et al.*, 2018).

5.3.5 Cultura

A cultura é um método diagnóstico muito utilizado, principalmente quando um exame a fresco visualizado pela microscopia mostra um resultado negativo. As

culturas devem ser semeadas em meio ágar Sabouraud ou Nickerson. Quando disponível, o ágar cromogênico ajuda a distinguir as espécies de *Candida* e é a escolha preferida para o estudo da candidíase vulvovaginal (SOBEL, 2007).

O ágar Sabouraud é o meio padrão para cultivo de fungos, comumente utilizado por ser relativamente barato e permitir o crescimento e isolamento das leveduras. O ágar Sabouraud modificado, junto com antibacteriano e cicloheximide é utilizado frequentemente, devido a adição dessas substâncias tem o objetivo de inibir bactérias e fungos contaminantes, inibe o crescimento de algumas espécies de *Candida* não-*albicans*, como *C. glabrata*, entre outras (DUO FILHO; SIQUEIRA; COLOMBO, 2020; SPALANZANI; SANTOSWEISS, 2020). As colônias identificadas são cremosas, brancas, levemente elevadas ou planas, lisas ou enrugadas, com contorno regular e sem pigmento reverso (Figura 12).

Figura 12 - Cultura de *Candida albicans* em meio ágar Sabouraud



Fonte: Letícia Lis Barsoti.

O ágar cromogênico (Figura 13) possui um meio que possibilita a metabolização do substrato β -glicosaminidase na qual cada espécie de levedura adquire uma forma e cor característica permitindo a diferenciação das diversas espécies de *Candida*, sendo um método normalmente aplicado para identificação de *Candida* spp. O meio cromogênico demora em torno de dois a três dias para fornecer os resultados e a alteração nos padrões de cores das colônias podem

fornecer um diagnóstico de menor precisão e atraso na inclusão de medidas terapêuticas eficazes para o tratamento da infecção. O meio de cultura apresentou uma sensibilidade de 96,9% a 97,9% e especificidade de 83,3% a 97,9% para identificação de *C. albicans*. No entanto, apesar de possuir bons índices para identificação de *C. albicans*, quando empregada para análise de outras espécies não-*albicans* foram evidenciados alguns problemas (VALENTE; LOPES; REIS, 2021).

Figura 13 - Cores características de *Candida* spp. sendo: *Candida albicans*, verde; *Candida glabrata*, rosa; *Candida krusei*, rosa pálido; e *Candida tropicalis*, azul



Fonte: Weissenbacher *et al.* (2008).

Os métodos convencionais para identificação das espécies de leveduras do gênero *Candida* são baseadas principalmente em técnicas bioquímicas, como fermentação e assimilação de carboidratos, capacidade de formar tubo germinativo e capacidade de produzir clamidoconídios no microcultivo em ágar fubá juntamente com Tween 80 (SPALANZANI; SANTOSWEISS, 2020).

Para identificação rápida de *Candida albicans*, inicialmente, é feita através da pesquisa do tubo germinativo, no qual identifica as projeções do fungo sem constrição no ponto de inserção da célula incubado com soro humano por 2h a 37°C. A pesquisa do tubo germinativo é um teste simples, econômico, eficiente e possibilita a rápida diferenciação de *C. albicans* de espécies não-*albicans*. Porém, nem sempre é preciso, visto que, espécies como *C. tropicalis* e *C. dubliniensis*

também podem produzir tubo germinativo e também em torno de 5% das cepas de *Candida albicans* podem não produzir (SPALANZANI; SANTOSWEISS, 2020).

Através da inoculação com o meio de ágar fubá juntamente com Tween 80 é possível identificar as características morfológicas da levedura, como clamidósporo, hifas e pseudo-hifas. Esse meio de cultura possibilita a visualização do fungo diretamente no microscópio, permitindo que seja viável a diferenciação da espécie *Candida* (SPALANZANI; SANTOSWEISS, 2020).

Nas provas bioquímicas, são utilizados vários tipos de açúcares para identificação das espécies de *Candida* e outras leveduras. Diferentes espécies de *Candida* gostam mais de um determinado tipo de carboidrato, sendo assim, facilita na identificação de cada microrganismo (KRETZER, 2020).

A urease é um teste complementar que é utilizado para diferenciação de espécies de *Candida*, que são urease negativas, e *Cryptococcus*, que são urease positivas. Ou seja, quando o meio permanece em uma coloração rosada significa um resultado positivo com presença de *Cryptococcus*, logo, se apresentar uma coloração amarela mostra um resultado negativo estabelecendo espécies de *Candida* (KRETZER, 2020).

5.3.6 PCR

Ferramentas moleculares para caracterização de genótipos demonstraram conseguir diferenciação inter e intra-espécie. Demonstram a maior sensibilidade e especificidade da tecnologia de PCR (reação em cadeia da polimerase) em relação à cultura, principalmente na identificação de *Candida não-albicans*, devido a sua utilização de primers espécie-específicos que tornam o diagnóstico altamente preciso (VALENTE; LOPES; REIS, 2021).

O teste molecular permite reconhecer as espécies através da amplificação do genoma das regiões ITS1 e ITS2 de forma sensível e específica. O método quantifica o número de DNA alvo presente na amostra, monitora tratamentos e especifica espécies clinicamente importantes. Apesar da espécie *Candida albicans* ser a mais frequente causadora da candidíase, é visto que existem vários patógenos que estão associados à infecção estando associados à resistência aos antifúngicos, recorrências de infecção e evolução para uma doença sistêmica (BÜHRING; PARISI, 2020).

De acordo com Bühring e Parisi (2020):

O genoma da *Candida* é constituído por DNA mitocondrial e DNA ribossômico que apresenta cópias em tandem e três regiões codificadoras 18S, 5.8S e 28S. A região 5.8S subdividida em ITS1-ITS2 e domínio D1-D2 mostram altos graus de conservação, adequadas para sequenciar pela PCR, distinguindo assim, as espécies.

5.3.7 MALDI-TOF MS

O MALDI-TOF MS, também conhecido como técnica de espectrometria de massa, é um modelo diagnóstico laboratorial rápido, confiável e preciso para leveduras, que possui aproximadamente 90% de especificidade na identificação de espécies. Através desse método foi possível descobrir a prevalência de espécies envolvidas na candidíase vulvovaginal, embora a maioria das infecções são acometidas por *Candida albicans*, também são encontrados infecções por *Candida* não-*albicans* que podem estar relacionadas com até 30% dos casos de candidíase vulvovaginal recorrente (PEREIRA *et al.*, 2021).

A técnica possui como princípio a utilização de células de levedura, que dispõem de biomarcadores moleculares, como peptídeos ou proteínas ribossomais, no qual são identificados nos espectros gerados no equipamento após a leitura. Os espectros de proteínas são específicos de cada espécie fúngica, eles assumem um modelo de impressão digital para cada espécie de microrganismo, então são comparados com espectros depositados em bancos de dados que permitem a identificação por equivalência entre os dois resultados. Porém, esse método requer equipamentos caros, nem sempre acessíveis para realização do diagnóstico (PEREIRA *et al.*, 2021).

5.4 TRATAMENTOS

O tratamento para candidíase vulvovaginal é encontrado em diversas formas farmacêuticas e também são utilizadas terapias alternativas para obter sua cura. O objetivo do tratamento de forma geral é atingir a melhora e extinção dos sintomas provocados pelo fungo.

5.4.1 Medicamentosos

Encontram-se três classes de antifúngicos utilizados no tratamento da candidíase vulvovaginal agindo em elementos vitais para as células fúngicas como

os componentes azólicos, os derivados poliênicos e a anfotericina B (COSTA; CAMPOS; SOUZA, 2020).

Os antifúngicos poliênicos, principalmente a nistatina, são geralmente usados como tratamento tópico e estabelecem uma cura clínica de 70 a 90% dos casos de CVV (FELIX *et al.*, 2019). Eles atuam alterando a permeabilidade da membrana celular fúngica e são utilizados para algumas espécies de *Candida* não-*albicans* resistentes aos azóis (FARR *et al.*, 2021; SOARES *et al.*, 2018).

Os antifúngicos azólicos estão divididos em imidazólicos (clotrimazol, cetoconazol, miconazol) e triazólicos (fluconazol, voriconazol, itraconazol), são os mais utilizados para tratamento contra o gênero *Candida* spp. (COSTA; CAMPOS; SOUZA, 2020).

Os azólicos possuem um mecanismo de ação que interfere na biossíntese do ergosterol inibindo a enzima lanosterol 14- α -demetilase no complexo do citocromo P-450 dos fungos, que é responsável pela desmetilação do lanosterol em ergosterol. Tal alteração prejudica a formação correta do ergosterol resultando na formação de esteróis tóxicos as células fúngicas as tornando inviáveis ocasionando a perda da integridade da membrana fúngica (COSTA; CAMPOS; SOUZA, 2020).

Os azólicos são medicamentos que alcançam pelo menos de 80% a 95% a cura clínica, sendo a forma farmacêutica oral que apresenta uma resposta de cura melhor comparada aos medicamentos tópicos. Com base nos artigos revisados, foi possível coletar os tratamentos mais utilizados, tanto tópicos como orais. No tratamento oral, são encontrados: fluconazol 150 mg em dose única; cetoconazol 200mg e 400mg uma vez ao dia, por 14 dias; e itraconazol 400 mg em duas doses, de 12 em 12 horas. Já o tratamento tópico, deve ser via intravaginal com uso de miconazol 2% com aplicação noturna durante sete dias, clotrimazol 1% durante sete dias, terconazol 0.8% aplicação de 5g durante três dias (DANTAS LEAL, M. R. *et al.*, 2016; VASCONCELOS *et al.*, 2016).

Quando se trata de uma CVVR o tratamento prescrito será mais prolongado, geralmente utilizando a junção do tratamento local e oral, podendo durar até 6 (seis) meses e em caso de reaparecimento é necessário reiniciar a terapia com manutenção por um ano. No tratamento tópico, recomenda-se o uso de terconazol (0.8%) com aplicação de 5g durante sete dias, clotrimazol 500mg uma vez por semana ou 200mg duas vezes por semana. O tratamento oral engloba o uso de: cetoconazol (2 cápsulas de 200 mg) durante cinco dias após a menstruação, durante seis meses ou o uso de fluconazol (150 mg), administrados durante um mês ou

ainda o uso de itraconazol (200 mg) durante trinta dias. Porém, o cetoconazol e o itraconazol apresentam bastante efeitos colaterais. Na candidíase recorrente, não foi encontrado na literatura superioridade de tratamento, sendo assim, tanto a terapia oral quanto a local apresentam resultados de eficácia terapêutica, sendo de preferência do paciente a escolha pelo tipo de forma farmacêutica que facilite na sua adesão e comodidade ao tratamento (DANTAS LEAL, M. R. *et al.*, 2016; FELIX *et al.*, 2019; VASCONCELOS *et al.*, 2016).

Apesar de não ser considerada uma IST, quando os parceiros apresentam sinais ou sintomas de candidíase vulvovaginal, devem passar pelo tratamento (FELIX *et al.*, 2019).

Na gravidez a CVV é muito comum, sendo assim, é recomendado o uso de imidazóis tópicos, pois a terapia oral pode estar associada ao aumento do risco de aborto espontâneo ou malformações fetais (PALADINE; DESAI, 2018; VASCONCELOS *et al.*, 2016).

Para pacientes diabéticos ou imunossuprimidos, o fluconazol se torna o fármaco de escolha, porém administrado diferente. Recomenda-se que o fluconazol seja tomado por via oral 150 mg por duas a três doses sequenciais com 72h de intervalo (BLAGANJE; BARBIČ, 2020).

5.4.1.2 Nanopartículas

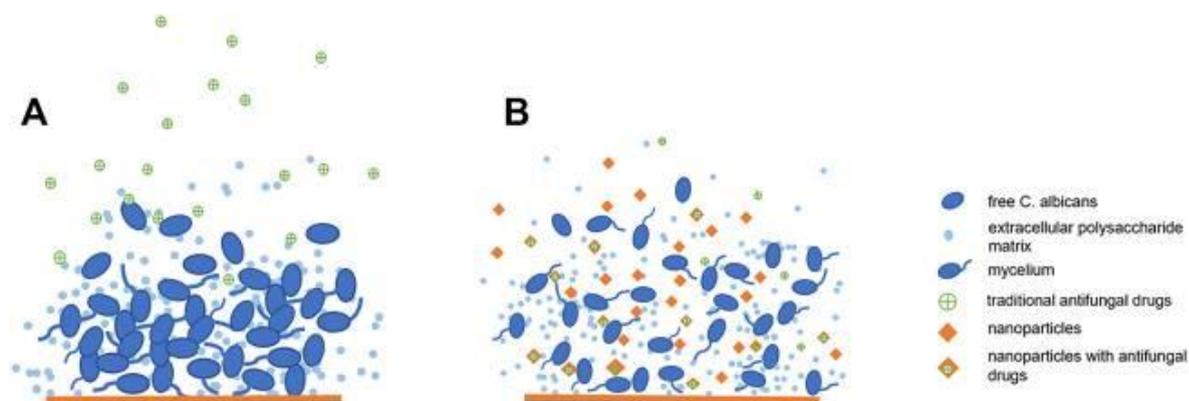
Diante dos achados é visto uma alta resistência do gênero *Candida* aos antifúngicos e que provavelmente esteja relacionado à produção de biofilme, que estabelece uma barreira física durante a terapia antifúngica, dificultando a passagem da maioria dos antifúngicos. Além disso, os medicamentos convencionais incluem administração tópica e oral. Essas administrações passam por dificuldade de absorção, os agentes transvaginais são afetados pela espessura do epitélio vaginal, a viscosidade das secreções vaginais, o valor do pH e a solubilidade dos medicamentos, logo os medicamentos por via oral são muitas vezes difíceis de serem transferidos para a posição alvo devido à sua baixa solubilidade e biodisponibilidade, aumentando as reações adversas devido à falta de seletividade do fármaco (LI *et al.*, 2021).

O tratamento com nanopartículas fornece uma capacidade de transportar, estabilizar e proteger cargas terapêuticas, além de, penetrar em substâncias poliméricas extracelulares (EPS) e atingir células fúngicas, tornando a terapêutica de

nanopartículas uma estratégia promissora para o tratamento de biofilmes de *Candida* (LI *et al.*, 2021).

“A encapsulação de antifúngicos em nanopartículas de lipossomas, que podem melhorar o transporte e a eficiência de ação de drogas antifúngicas, tornou-se um dos focos de pesquisa nos últimos anos” (Figura 14) (LI *et al.*, 2021).

Figura 14 - Diferença entre antifúngico tradicional (A) e nanopartículas (B)



Fonte: Li *et al.* (2021).

5.4.2.2 Resistência

Apesar da resistência adquirida pelos fungos através do autodiagnóstico li etfeito pelas pacientes, o uso indiscriminado da automedicação ou por prescrições fora dos resultados dos testes de sensibilidade, também possui outros fatores que resultam em uma resistência. Um mecanismo constante utilizado pela *C. albicans* que provém resistência aos azólicos envolve mutações no gene ERG11. Além do mais, as bombas de efluxo são responsáveis por diminuir a quantidade dos azóis dentro das células. As proteínas são moduladas pela expressão intensa dos genes CDR-1, CDR-2 e MDR-1, sendo este último responsável especificamente pela resistência ao fluconazol. Também é possível incluir a produção de biofilmes por *C. albicans* e por *Candida* não-*albicans* que podem ocasionar resistência, ele inclusive promove uma regulação favorável das bombas de efluxo e o sequestro do medicamento antifúngico (ARAUJO *et al.*, 2021).

5.4.2 Alternativos

Das terapias alternativas, foram encontradas na literatura algumas formas com variadas utilidades em foco para o mesmo objetivo.

5.4.2.1 Probiótico

De acordo com Shenoy e Gottlieb (2019), o probiótico é uma forma de combate ao fungo *Candida albicans*, diante de estudos relataram que o uso faz com que diminua significativamente a formação de biofilme, tanto na fase inicial de colonização quanto na fase posterior de maturação do desenvolvimento do biofilme. Os lactobacilos através de competição por nutrientes, produção de ácido láctico e outros ácidos orgânicos resultando na diminuição do pH e com isso são capazes de inibir o crescimento de *Candida*. Além disso, as múltiplas cepas e combinações de probióticos proporcionam um benefício adicional aos antifúngicos no tratamento e prevenção de CVV. No entanto, para a CVVR não foram encontradas evidências significativas do benefício do probiótico em pacientes com recidiva.

Conforme McKloud *et al.* (2021) menciona, o probiótico pode ser uma estratégia para pacientes que possuem CVVR, através da reposição da microbiota na forma de probióticos *Lactobacillus*, apesar de que não foram encontradas evidências suficientes que comprovem a terapia probiótica como tratamento para candidíase.

5.4.2.2 Curcumina

A curcumina é um dos princípios ativos da cúrcuma, uma raiz muito encontrada na Ásia e muito utilizada na alimentação e na medicina. A curcumina é o ativo mais abundante encontrado na cúrcuma e possui diversas propriedades terapêuticas, como suas atividades antioxidante, anticancerígena, antimicrobiana, entre outras. Estudos demonstraram que a curcumina possui ação contra o fungo *Candida*, sendo mais eficiente que o fluconazol na inibição da adesão no epitélio. Também atua na inibição do desenvolvimento de hifas, através geração de estresse oxidativo, reduz a biossíntese do ergosterol mediante a ruptura dessa membrana fúngica, realiza a modulação funcional da PM-ATPase fúngica e a inibição das exoenzimas fúngicas SAP. Sendo assim, a curcumina atua inibindo o crescimento do fungo e com isso pode se tornar um tratamento antifúngico eficaz no combate contra a CVV (ANDRADE *et al.*, 2019).

5.4.2.3 Óleo Essencial de Tea Tree

O óleo essencial (O.E.) de Tea Tree (*Melaleuca alternifolia* Cheel) é constituído por átomos de C, H, O, N, P e S, formando componentes como os terpenos. “Os terpenos são hidrocarbonetos aromáticos voláteis e podem ser considerados polímeros de isopreno, que possui a fórmula C₅ H₈ ” (CARSON; HAMMER; RILEY, 2006; SCALABRIN *et al.*, 2021). O óleo essencial possui em sua composição Álcoois Terpênicos, sendo terpinen-4-ol o componente individual mais abundante no O.E. de melaleuca, principal agente antifúngico e o responsável pelo combate às infecções de *Candida albicans*. Além do terpine-4-ol, o óleo essencial também é composto por mais dois ativos que apresentam características antifúngicas: o γ -terpineno e α -terpineno (SCALABRIN *et al.*, 2021).

De acordo com Baldoux (2018), o O.E. de Tea Tree possui “ação tanto sobre as membranas celulares e as estruturas endomembranárias dos fungos quanto sobre a produção de toxinas secretadas por eles”.

Os óleos essenciais antifúngicos perturbam a permeabilidade celular dos fungos. Colocando-se entre as cadeias lipídicas que constituem as membranas plasmáticas dos fungos, esses óleos bloqueiam a produção de ergosterol, o que diminui a permeabilidade das membranas e, conseqüentemente, deforma-lhes a superfície, fazendo diminuir fortemente a capacidade dos fungos aderirem as mucosas humanas. A virulência e a capacidade contaminante desses patógenos ficam, então diminuídas (BALDOUX, 2018).

O O.E. de melaleuca pode ser utilizado tanto por inalação quanto por uso tópico, com isso fornece seus efeitos farmacológicos no corpo. Pode ser manuseado diretamente na pele (puro) ou diluído em óleos graxos, porém para uso vaginal é sugerido a administração através de óvulos vaginais. Além disso, alguns autores também indicam banho de assento com aproximadamente 2 a 5 gotas do O.E. misturadas em água morna, por 20 minutos, uma vez ao dia por cinco dias (SCALABRIN *et al.*, 2021).

5.5 VACINA

A grande incidência da infecção vulvovaginal em mulheres, faz com que amplifique a necessidade médica para obtenção de vacinas antifúngicas. Porém ainda hoje não existe vacina contra infecção fúngica, mas a atividade por essa área está aumentando e com isso muitas equipes de pesquisas como indústria farmacêuticas, estão em busca da vacinação contra esse patógeno. O

desenvolvimento da vacina contra o fungo não terá como objetivo apenas prevenir aquele paciente imunocomprometido com doença letal, mas também garantir a qualidade de vida de todos os indivíduos propensos a essa infecção (A CASSONE, 2014; CASSONE; CASADEVALL, 2012).

Segundo Pereira (2021), estudos estão sendo desenvolvidos para a criação de vacinas. Já passaram na fase 1 de ensaios clínicos para segurança e imunogenicidade, e uma delas entrou em um ensaio clínico de fase 2. As vacinas demonstraram proteção em modelos de rato e camundongo de infecção vaginal por *C. albicans*, com um mecanismo um pouco diferente da proteção imunológica. Foram publicados resultados de um estudo randomizado placebo controlado de fase 2, de vacina contendo a porção N-terminal da proteína de sequência 3 (Als3) semelhante à aglutinina de *Candida albicans*, um fator de virulência específico de hifas que é mediador no processo de adesão e invasão de células epiteliais humanas. O estudo mostrou que 1 dose intramuscular da vacina era segura e gerou respostas imunes de células B e T. Apesar da resposta imunológica da vacina não ter sido completamente elucidada, foi considerada com potencial terapêutico, uma vez que houve redução de sintomas, sem erradicação do micro-organismo. Existem indícios de que ela atue induzindo tanto a resposta mediada por linfócitos T quanto incrementando a resposta imune via linfócitos B.

6 CONCLUSÃO

A CVV é uma condição com sinais e sintomas que trazem um grande desconforto, influenciando diretamente na qualidade de vida das mulheres. As falhas no diagnóstico e a automedicação podem estar envolvidas no aumento dos casos de CVVR e da mesma forma, no aumento do número de casos de resistência aos agentes antifúngicos. Nessa circunstância, é essencial o entendimento sobre a doença e como o agente causador se comporta para o desenvolvimento da infecção, estabelecendo um diagnóstico mais correto e juntamente uma maior efetividade do tratamento com conseqüente diminuição na incidência da CVVR e uma diminuição nas taxas de resistência aos agentes antifúngicos.

REFERÊNCIAS

A CASSONE,. VulvovaginalCandida albicansinfections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. **Bjog: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, [S.L.], v. 122, n. 6, p. 785-794, 23 jul. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12994>. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.12994>. Acesso em: 27 out. 2021.

ÁLVARES, Cassiana Aparecida; SVIDZINSKI, Terezinha Inez Estivalet; CONSOLARO, Márcia Edilaine Lopes. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S.L.], v. 43, n. 5, p. 319-327, out. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-24442007000500004>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/zv8qWLFBRYXNHykx7QK3Yk/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 01 nov. 2021.

ANDRADE, Jessica Tauany, et al. Efficacy of Curcumin in the Treatment of Experimental Vulvovaginal Candidiasis. **Revista Iberoamericana de Micología**, vol. 36, no 4, outubro de 2019, p. 192–99. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.riam.2019.01.003>.

ARAUJO, I. M. de . *et al.* CARACTERIZAÇÃO DA RESISTÊNCIA AOS ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS DURANTE A TERAPIA DA CANDIDÍASE VULVOVAGINAL. **Gep News**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 435–438, 2021. Disponível em: <https://www.seer.ufal.br/index.php/gepnews/article/view/12947>. Acesso em: 28 maio. 2022.

BALDOUX, D. O Grande Manual da Aromaterapia de Dominique Baldoux. Trad.: Mayra Corrêa e Castro. Belo Horizonte. Editora Lazslo. 2018.

BARBEDO, Leonardo s.; SGARBI, Diana Bridon da Graça. Candidíase. **J Bras Doenças Sex Transm**, Niterói, v. 1, n. 22, p. 22-38, abr. 2010. Disponível em: <http://ole.uff.br/wp-content/uploads/sites/303/2018/02/r22-1-2010-4-Candidiase.pdf>. Acesso em: 01 nov. 2021.

BARROS, Karolayny Crystina Silva; SILVA, Andréia Ferreira; SUWA, Uziel Ferreira. Erros pré-analíticos na técnica citologica ginecológica papanicolau e suas consequências no diagnóstico: uma revisão sistemática / preanalytical errors in the gynecological pap smear technique and their consequences on diagnosis. **Brazilian Journal Of Development**, [S.L.], v. 7, n. 10, p. 100331-100343, 27 out. 2021. South Florida Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv7n10-375>.

BASSYOUNI, Rasha H. *et al.* Phospholipase and Aspartyl Proteinase Activities of Candida Species Causing Vulvovaginal Candidiasis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **J. Microbiol. Biotechnol.**, [S.l.], v. 25, n. 10, p. 1734-1741, jun. 2015. Disponível em: <https://www.koreascience.or.kr/article/JAKO201536553275892.pdf>. Acesso em: 24 jan. 2022.

BLAGANJE, Mija; BARBIČ, Matija. Vaginal Yeast Infection. **Current Bladder Dysfunction Reports**, [S.L.], v. 15, n. 4, p. 325-331, 28 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11884-020-00606-z>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11884-020-00606-z#citeas>. Acesso em: 31 maio 2022.

BÜHRING, Cristina Alessandra Zachow; PARISI, Mariana Migliorini. FATORES QUE PREDISPÕE A CANDIDÍASE VULVOVAGINAL E SEU DIAGNÓSTICO POR MÉTODO DE PCR. In: SEMINÁRIO INTERINSTITUCIONAL DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO, 25., 2020, Cruz Alta. [S.I.]. 2020.

CAMARGO, Kélvia Cristina de *et al.* Secreção vaginal anormal: sensibilidade, especificidade e concordância entre o diagnóstico clínico e citológico. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [S.L.], v. 37, n. 5, p. 222-228, maio 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/so100-720320150005183>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/SQK7vPDGXPSF7Q7B7DSDNSh/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 08 nov. 2021.

CARSON, C. F.; HAMMER, K. A.; RILEY, T. V. Melaleuca alternifolia (Tea Tree) Oil: a Review of Antimicrobial and Other Medicinal Properties. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 19, n. 1. Janeiro 2006, p. 50-62.

CARVALHO, F. S. *et al.* Agents causing genital infections in routine cytological tests: frequency and characteristics of papanicolaou smears. **Brazilian Journal Of Biology**, [S.L.], v. 82, 2022. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1519-6984.238180>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjb/a/xhqGLBFDccqjbMDLdLc8pZf/?lang=en>. Acesso em: 22 maio 2022.

CASSONE, Antonio; CASADEVALL, Arturo (2012). Recent progress in vaccines against fungal diseases. **Current Opinion in Microbiology**, 15(4), 427–433. doi:10.1016/j.mib.2012.04.004

COSTA, Ellen Gilnaya Reis; CAMPOS, Ana Claudia Camargo; SOUZA, Álvaro Paulo Silva. TERAPIAS PARA O TRATAMENTO DE CANDIDÍASE VULVOVAGINAL. **Revista Referências em Saúde da Faculdade Estácio de Sá de Goiás**, Goiás, v. 3, n. 2, p. 61-67, dez. 2020. Disponível em: <http://periodicos.estacio.br/index.php/rrsfesgo/article/viewFile/9186/47967417>. Acesso em: 24 maio 2022.

CRUZ, G.; BRITO, E. H.; FREITAS, L.; MONTEIRO, F. P. Candidíase vulvovaginal na Atenção Primária à Saúde. **Revista Enfermagem Atual In Derme**, v. 94, n. 32, p. e-020074, 9 dez. 2020.

DANTAS LEAL, M. R. *et al.* TRATAMENTO DA CANDIDÍASE VULVOVAGINAL E NOVAS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS: UMA REVISÃO NARRATIVA. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, [S. l.], v. 6, n. 4, 2016. DOI: 10.17267/2238-2704rpf.v6i4.1021. Disponível em:

<https://www5.bahiana.edu.br/index.php/fisioterapia/article/view/1021>. Acesso em: 26 jan. 2022.

DISMUKES, William E.; PAPPAS, Peter G.; SOBEL, Jack D.. **CLINICAL MYCOLOGY**. New York: Oxford University Press, 2003.

DUO FILHO, Valter Batista; SIQUEIRA, João Paulo Zen; COLOMBO, Tatiana Elias. MONITORAMENTO DE FUNGOS ANEMÓFILOS NO AMBIENTE DE UMA BIBLIOTECA NO MUNICÍPIO DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - SP, BRASIL. **Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar**, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 75-80, 20 jul. 2020. Universidade Paranaense. <http://dx.doi.org/10.25110/arqsaude.v24i2.2020.7903>.

FARIA-GONÇALVES, Paula *et al.* Virulence Factors as Promoters of Chronic Vulvovaginal Candidosis: A Review. **Springer Nature**, 186, p. 755-773, out. 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11046-021-00592-8.pdf>. Acesso em: 12 dez. 2021.

FELIX, Thais Chimati, *et al.* Alternative and Complementary Therapies for Vulvovaginal Candidiasis. **Folia Microbiologica**, vol. 64, nº 2, março de 2019, p. 133–41. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1007/s12223-018-0652-x>.

FARR, Alex *et al.* Guideline: vulvovaginal candidosis (awmf 015/072, level s2k). **Mycoses**, [S.L.], v. 64, n. 6, p. 583-602, 27 fev. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/myc.13248>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8248160/>. Acesso em: 31 maio 2022.

FIRMIANO, Letícia *et al.* Benefício dos Alimentos Usados como Terapia Complementar para Candidíase Vulvovaginal Recorrente / The Benefit of Food and its Usage as Complementary Therapy for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. **Id On Line Revista de Psicologia**, [S.L.], v. 14, n. 53, p. 913-925, 28 dez. 2020. Lepidus Tecnologia. <http://dx.doi.org/10.14295/idonline.v14i53.2785>.

FURTADO, Haryne Lizandrey Azevedo *et al.* Fatores predisponentes na prevalência da candidíase vulvovaginal. **Investig Bioméd**, São Luís, v. 10, n. 2, p. 190-197, 2018.

GÓMEZ-GAVIRIA, Manuela; MORA-MONTES, Héctor M.. Current Aspects in the Biology, Pathogeny, and Treatment of *Candida krusei*, a Neglected Fungal Pathogen. **Infection And Drug Resistance**, [S.L.], v. 13, p. 1673-1689, jun. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/idr.s247944>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7293913/>. Acesso em: 02 maio 2022.

GULATI, Megha; J.NOBILE, Clarissa. *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. **Microbes And Infection**, California, v. 18, n. 5, p. 310-321, janeiro 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457916000095?via%3Dihub>. Acesso em: 06 jan. 2022.

GURGEL, Lucineide Coqueiro *et al.* Percepção de mulheres sobre o exame de prevenção de colo de útero Papanicolau: uma revisão integrativa da literatura /

perception of women on uterine cervix prevention papanicolau. **Id On Line Revista de Psicologia**, [S.L.], v. 13, n. 46, p. 434-445, 29 jul. 2019. Lepidus Tecnologia. <http://dx.doi.org/10.14295/online.v13i46.1895>.

HOLANDA, A. R. et al. Candidíase vulvovaginal: sintomatologia, fatores de risco e colonização anal concomitante. **Revista Bras Ginecol Obstet**, Nata-RN, v.29, n.1, p. 3-9, 2007. Disponível em: scielo.br/j/rbgo/a/fpN9V6TFhPcqKxLZ8TS4bVL/?format=pdf&lang=pt. Acesso em: 10 jan. 2022.

KITCHEN, Felisha L.; COX, Christina M.. Papanicolaou Smear. **Statpearls Publishing**, [S.I.], out. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470165/>. Acesso em: 22 maio 2022.

KOTHAVADE, Rajendra J.; KURA, M. M.; VALAND, Arvind G.; PANTHAKI, M. H.. Candida tropicalis: its prevalence, pathogenicity and increasing resistance to fluconazole. **Journal Of Medical Microbiology**, [S.L.], v. 59, n. 8, p. 873-880, 1 ago. 2010. Microbiology Society. <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.013227-0>. Disponível em: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.013227-0>. Acesso em: 08 maio 2022.

KRETZER, Iara Fabricia. **Micologia Clínica: candidíase**. Florianópolis: [S.I.], 2020. Color.

KUMAMOTO, Carol A.. Molecular mechanisms of mechanosensing and their roles in fungal contact sensing. **Nature Reviews Microbiology**, [S.L.], v. 6, n. 9, p. 667-673, 4 ago. 2008. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro1960>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrmicro1960#citeas>. Acesso em: 08 maio 2022.

KUMAR, Kundan; ASKARI, Fizza; SAHU, Mahima; KAUR, Rupinder. Candida glabrata: a lot more than meets the eye. **Microorganisms**, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 39, 30 jan. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms7020039>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2607/7/2/39/html>. Acesso em: 26 abr. 2022.

KURTZMAN CP; FELL JW; BOEKHOUT T. **The Yeasts a Taxonomic Study**. 5ªed. V2. Oxford, UK. Elsevier, 2011.

LEAL, Mariana Robatto Dantas; LIMA, Maria Clara Neves Pavie Cardoso; KLEIN, Sibebe de Oliveira Tozetto; GARBOGGI, Patrícia Virginia Silva Lordelo. TRATAMENTO DA CANDIDÍASE VULVOVAGINAL E NOVAS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS: uma revisão narrativa. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, [S.L.], v. 6, n. 4, p. 462-469, 25 nov. 2016. Escola Bahiana de Medicina e Saude Publica. <http://dx.doi.org/10.17267/2238-2704rpf.v6i4.1021>. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Patricia-Lordelo/publication/310838901_TRATAMENTO_DA_CANDIDIASE_VULVOVAGINAL_E_NOVAS_PERSPECTIVAS_TERAPEUTICAS_UMA_REVISAO_NARRATIVA/links/583d831608aeda696806da68/TRATAMENTO-DA-CANDIDIASE-VULVOVAGINAL-E-NOVAS-PERSPECTIVAS-TERAPEUTICAS-UMA-REVISAO-NARRATIVA.pdf. Acesso em: 18 abr. 2022.

LI, Bingxin *et al.* Recent Developments on Using Nanomaterials to Combat *Candida albicans*. **Frontiers In Chemistry**, [S.L.], v. 9, 23 dez. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fchem.2021.813973>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8733329/>. Acesso em: 26 maio 2022.

LINHARES, Iara Moreno *et al.* Vaginites e vaginoses. **Femina**, [S. l.], v. 47, n. 4, p. 235-240, 2018. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/12/1046513/femina-2019-474-235-240.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2022.

MATHESON, Alexia; MAZZA, Danielle. Recurrent vulvovaginal candidiasis: a review of guideline recommendations. **Australian And New Zealand Journal Of Obstetrics And Gynaecology**, [S.L.], v. 57, n. 2, p. 139-145, 15 mar. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ajo.12592>. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajo.12592>. Acesso em: 08 nov. 2021.

MAYER, François L.; WILSON, Duncan; HUBE, Bernhard. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. **Journal Virulence**, 2:4, p. 119-128, jan. 2013. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.4161/viru.22913?needAccess=true>. Acesso em: 12 dez. 2021.

MCKLOUD, Emily *et al.* Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: a dynamic interkingdom biofilm disease of *Candida* and *Lactobacillus*. **Msystems**, [S.L.], v. 6, n. 4, 31 ago. 2021. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/msystems.00622-21>. Disponível em: https://journals.asm.org/doi/10.1128/mSystems.00622-21?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 28 maio 2022.

MTIBAA, L. *et al.* Vulvovaginal candidiasis: Etiology, symptomatology and risk factors. Les candidoses vulvovaginales : étiologies, symptômes et facteurs de risque. **Journal de Mycologie Médicale**, [s. l.], v. 27, n. 2, p. 153-158, jun. 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1156523316301421>. Acesso em: 01 dez. 2021.

NAKAMURA-VASCONCELOS, Sandra Sayuri *et al.* Emergence of *Candida glabrata* in vulvovaginal candidiasis should be attributed to selective pressure or virulence ability? **Archives Of Gynecology And Obstetrics**, [S.L.], v. 296, n. 3, p. 519-526, 20 jul. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-017-4465-y>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28730269/>. Acesso em: 29 abr. 2022.

NOBILE, Clarissa J.; JOHNSON, Alexander D.. *Candida albicans* Biofilms and Human Disease. **Annual Review Of Microbiology**, [s. l.], v. 69, p. 71-92, out. 2015. Disponível em: https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-micro-091014-104330?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed. Acesso em: 12 dez. 2021.

NÚCLEO DE TELESSAÚDE MATO GROSSO DO SUL (org.). **Quais casos são considerados imunossupressão e podem tomar a vacina contra Covid-19?** 2021. Disponível em:

<https://aps-repo.bvs.br/aps/quais-casos-sao-considerados-imunossupressao-e-podem-tomar-a-vacina-contra-covid-19/>. Acesso em: 25 maio 2022.

PALADINE, Heather L.; DESAI, Urmi A.. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. **Am Fam Physician**, [S.l.], v. 97, n. 5, p. 321-329, mar. 2018. Disponível em: <https://www.aafp.org/afp/2018/0301/p321.html#afp20180301p321-f2>. Acesso em: 11 maio 2022.

PEIXOTO, Juliana Vieira *et al.* CANDIDÍASE - UMA REVISÃO DE LITERATURA. **Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research**. Ipatinga, p. 75-82. ago. 2014. Disponível em: http://www.mastereditora.com.br/periodico/20141001_074435.pdf. Acesso em: 01 nov. 2021.

PEREIRA, Livia Custódio. **CANDIDÍASE VULVOVAGINAL E PERSPECTIVAS ATUAIS: SINTOMAS, DIAGNÓSTICO LABORATORIAL, PREVALÊNCIA DAS ESPÉCIES, RESISTÊNCIA À ANTIFÚNGICOS, NOVOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS E AVALIAÇÃO DA RECORRÊNCIA**. 2021. 93 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília - Df, 2021.

PEREIRA, Livia Custódio *et al.* Vulvovaginal candidiasis and current perspectives: new risk factors and laboratory diagnosis by using maldi tof for identifying species in primary infection and recurrence. **European Journal Of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, [S.L.], p. 1681-1693, 13 mar. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-021-04199-1>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-021-04199-1#citeas>. Acesso em: 22 maio 2022.

PIENIZ, Carine *et al.* CITOLOGIA VAGINAL A FRESCO E CITOPATOLOGIA: COMPARAÇÃO ENTRE MÉTODOS NO DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DAS VULVOVAGINITES E AVALIAÇÃO DA CONCORDÂNCIA DOS RESULTADOS. In: CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS, 22., 2014, Pelotas. [S.l.]. [S.l.]: [S.l.], 2014. p. 1-2. Disponível em: https://cti.ufpel.edu.br/siepe/arquivos/2014/CS_02275.pdf. Acesso em: 11 maio 2022.

PIÉRARD, Gérald E.; PIÉRARD, Sébastien L.. Nail Histomycology, Onychochromobiology, and Fungal Thigmotropism. **The Open Access Journal Of Science And Technology**, [S.L.], v. 4, n. 2, p. 1-6, jun. 2016. OMICS Publishing Group. <http://dx.doi.org/10.11131/2016/101235>. Disponível em: <https://www.agialpress.com/articles/nail-histomycology-onychochromobiology-and-fungal-thigmotropism.pdf>. Acesso em: 08 maio 2022.

POULAIN, Daniel. Candida albicans, plasticity and pathogenesis. **Critical Reviews In Microbiology**, Lille, v. 42, n. 2, p. 208-217, jun. 2013. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/1040841X.2013.813904?casa_token=5

JzNveibZ2sAAAAA:ejutKw7diyXH0-3U8IVRFzl_6X2HzuLj7GiuxYVvk4GWY6-jQ5L_5V1p-fbCrclKjVZU_3Yg_ZBwlda8. Acesso em: 06 jan. 2022.

PRASAD, Rajendra. **Candida albicans: Cellular and Molecular Biology**. 2. ed. Gurgaon: Rajendra Prasad, 2017

QUAN, Martin. Vaginitis: diagnosis and management. **Postgraduate Medicine**, [S.L.], v. 122, n. 6, p. 117-127, nov. 2010. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2010.11.2229>.

ROCHA, Wilma Raianny Vieira da *et al.* Gênero Candida - Fatores de virulência, Epidemiologia, Candidíase e Mecanismos de resistência. **Research, Society And Development**, [S.I.], v. 10, n. 4, abr. 2021.

RODRÍGUEZ-CERDEIRA, Carmen *et al.* Pathogenesis and Clinical Relevance of Candida Biofilms in Vulvovaginal Candidiasis. **Frontiers In Microbiology**, v. 11, p. 1-23, nov. 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.544480/full#B108>. Acesso em: 01 dez. 2021.

ROSATI, Diletta *et al.* Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: an immunological perspective. **Microorganisms**, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 144, 21 jan. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms8020144>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2607/8/2/144/htm>. Acesso em: 20 abr. 2022.

SACHIVKINA, Nadezhda; PODOPRIGORA, Irina; BOKOV, Dmitry. Morphological characteristics of Candida albicans, Candida krusei, Candida guilliermondii, and Candida glabrata biofilms, and response to farnesol. **Veterinary World**, [S.L.], p. 1608-1614, 22 jun. 2021. Veterinary World. <http://dx.doi.org/10.14202/vetworld.2021.1608-1614>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8304438/>. Acesso em: 01 maio 2022.

SANCHES, José Marcos *et al.* Laboratorial Aspects of Cytolytic Vaginosis and Vulvovaginal Candidiasis as a Key for Accurate Diagnosis: a pilot study. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / Rbgo Gynecology And Obstetrics**, [S.L.], v. 42, n. 10, p. 634-641, out. 2020. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1715139>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/w8gFJ4KGpYXgcDpxhSd8tTG/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 19 abr. 2022.

SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ, José Antonio *et al.* Prevalencia de Candida albicans y su relación con cambios en el pH vaginal. **Atención Familiar**, [S.I.], v. 24, n. 1, p. 18-22, fev. 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1405887117300056>. Acesso em: 11 maio 2022.

SANTOS, Norma Sueli O.; ROMANOS, Maria Teresa V.; WIGG, Marcia Dutra. **Introdução à virologia humana**. 3. ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan, 2015. xvi,532p. ISBN 978-85-277-2736-5.

SCALABRIN, Andreia Cristine *et al.* UTILIZAÇÃO DO ÓLEO ESSENCIAL DE TEA TREE (MELALEUCA ALTERNIFOLIA CHEEL) EM MULHERES COM CANDIDÍASE VULVOVAGINAL: uma revisão sistemática. **Produtos Naturais e Suas Aplicações: da comunidade para o laboratório**, [S.L.], p. 181-200, 2021. Editora Científica Digital. <http://dx.doi.org/10.37885/210303597>. Disponível em: <https://downloads.editoracientifica.org/articles/210303597.pdf>. Acesso em: 26 maio 2022.

SEENIAMMAL, S; SELVAKUMAR, M; NIRMALADEVI, P. Clinicomycological study of vulvovaginal candidiasis. **Indian Journal Of Sexually Transmitted Diseases And Aids**, [S.L.], v. 42, n. 1, p. 57-61, jul. 2021. Medknow. http://dx.doi.org/10.4103/ijstd.ijstd_49_18. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8579598/>. Acesso em: 29 abr. 2022.

SHENOY, Adele; GOTTLIEB, Alice. "Probiotics for Oral and Vulvovaginal Candidiasis: A Review". **Dermatologic Therapy**, maio de 2019, p. e12970. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1111/dth.12970>.

SOARES, Dagmar Mercado *et al.* CANDIDÍASE VULVOVAGINAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA COM ABORDAGEM PARA *Candida albicans*. **Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research**, Rio Branco, v. 25, n. 1, p. 28-34, out. 2018. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20181204_202650.pdf. Acesso em: 10 jan. 2022.

SOARES, Ricardo; VIEIRA-BAPTISTA, Pedro; TAVARES, Sara. Vaginose citolítica: uma entidade subdiagnosticada que mimetiza a candidíase vaginal. **Acta Obstet Ginecol Port**, [S.I.], v. 11, n. 2, p. 106-112, 2017.

SOBEL, Jack D.. Recurrent vulvovaginal candidiasis. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [S.L.], v. 214, n. 1, p. 15-21, jan. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.067>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937815007164?via%3Dihub>. Acesso em: 03 nov. 2021.

SOBEL, Jack D. Vulvovaginal candidosis. **The Lancet**, [S.L.], v. 369, n. 9577, p. 1961-1971, jun. 2007. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)60917-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60917-9). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673607609179?via%3Dihub>. Acesso em: 22 maio 2022.

SPALANZANI, Regiane Nogueira; SANTOSWEISS, Izabella Castilhos Ribeiro dos. PRINCIPAIS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E DE AVALIAÇÃO DA SUSCEPTIBILIDADE ANTIFÚNGICA DE *Candida sp.* **Micologia: Fungos e/ou seus Metabólitos como Objeto de Estudo**, [S.L.], p. 134-148, 2 jul. 2020. Atena Editora. <http://dx.doi.org/10.22533/at.ed.61920020715>. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Regiane-Spalanzani/publication/342963051_PRINCIPAIS_METODOS_DE_DIAGNOSTICO_LABORATORIAL_E_DE_AVALIACAO_DA_SUSCEPTIBILIDADE_ANTIFUNGICA_DE_Candida_sp/links/613524380360302a007f7c87/PRINCIPAIS-METODOS-DE-DIAGNOSTICO-LABORATORIAL-E-DE-AVAL

IACAO-DA-SUSCEPTIBILIDADE-ANTIFUNGICA-DE-Candida-sp.pdf. Acesso em: 22 maio 2022.

TÓTH, Renáta *et al.* Candida parapsilosis: from genes to the bedside. **Clinical Microbiology Reviews**, [S.L.], v. 32, n. 2, p. 111-118, 20 mar. 2019. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00111-18>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6431126/>. Acesso em: 02 maio 2022.

TURNER, S. A.; BUTLER, G.. The Candida Pathogenic Species Complex. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, [S.L.], v. 4, n. 9, 1 set. 2014. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a019778>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4143104/>. Acesso em: 01 maio 2022.

VALENTE, Andressa; LOPES, Thalita; REIS, Marcela. COMPARAÇÃO DA SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE ENTRE DOIS MÉTODOS DE IDENTIFICAÇÃO DE *Candida albicans*. **Enciclopédia Biosfera**, [S.L.], v. 18, n. 35, p. 66, 30 mar. 2021. Centro Científico Conhecer. http://dx.doi.org/10.18677/encibio_2021a6. Disponível em: <http://www.conhecer.org.br/enciclop/2021A/comparacao.pdf>. Acesso em: 22 maio 2022.

VASCONCELOS, C. N. E. et al. Estudo comparativo entre terapia oral e Local no tratamento de corrimentos vaginais: Candidíase, tricomoníase e vaginose Bacteriana. **Journal of Surgery**, v. 15, n.1, p. 123-128, 2016. Disponível em: http://www.repositorio.ufop.br/bitstream/123456789/6647/1/ARTIGO_EstudoComparativoTerapia.pdf. Acesso em: 10 jan. 2021.

VIANA, Amanda dos Santos et al. OS FATORES RELACIONADOS A INCIDÊNCIA DA CÂNDIDA ALBICANS. In: CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA FASB, 17., 2019, Barreiras. [S.I.]. Barreiras: [S.I.], 2019. p. 1-4.

VIJAYA, Doddaiyah; DHANALAKSHMI, Tumkur Anjaneya; KULKARNI, Sunanda. Changing Trends of Vulvovaginal Candidiasis. **Journal Of Laboratory Physicians**, [S.L.], v. 6, n. 01, p. 028-030, jan. 2014. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.4103/0974-2727.129087>. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.4103/0974-2727.129087.pdf>. Acesso em: 25 abr. 2022.

WEISSENBACHER, T. et al. Relationship between clinical diagnosis of recurrent vulvovaginal candidiasis and detection of *Candida* species by culture and polymerase chain reaction. **Archives Of Gynecology And Obstetrics**, [S.L.], v. 279, n. 2, p. 125-129, 28 maio 2008. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-008-0681-9>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-008-0681-9#citeas>. Acesso em: 22 maio 2022.

XU, Jianping. Is Natural Population of *Candida tropicalis* Sexual, Parasexual, and/or Asexual? **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-10, 25 out. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2021.751676>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8573272/pdf/fcimb-11-751676.pdf>.
Acesso em: 25 abr. 2022.

ZAFAR, Afia; JABEEN, Kauser; FAROOQI, Joveria. **Practical Guide and Atlas for the Diagnosis of Fungal Infections**. Karachi: Aga Khan University, 2017.

ZUZA-ALVES, Diana L.; SILVA-ROCHA, Walicyranison P.; CHAVES, Guilherme M.. An Update on *Candida tropicalis* Based on Basic and Clinical Approaches. **Frontiers In Microbiology**, [S.L.], v. 8, 13 out. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2017.01927>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.01927/full>. Acesso em: 24 abr. 2022.