



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**ÍTALO HENRIQUE ALVES DA SILVA**

**CONTEXTO ATUAL DE TERAPIAS BASEADAS EM PROBIÓTICOS NO  
TRATAMENTO E PROFILAXIA EM CASOS DE CANDIDÍASE VULVOVAGINAL:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Recife

2023

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**ÍTALO HENRIQUE ALVES DA SILVA**

**CONTEXTO ATUAL DE TERAPIAS BASEADAS EM PROBIÓTICOS NO  
TRATAMENTO E PROFILAXIA EM CASOS DE CANDIDÍASE VULVOVAGINAL:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para aprovação na disciplina de TCC 2, ministrada pelos Professores. Dr<sup>a</sup>. Jane Sheila Higino e Dr. Ricardo Brandão.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo

Recife  
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Silva, Ítalo Henrique Alves da.

CONTEXTO ATUAL DE TERAPIAS BASEADAS EM PROBIÓTICOS NO  
TRATAMENTO E PROFILAXIA EM CASOS DE CANDIDÍASE  
VULVOVAGINAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA / Ítalo Henrique Alves  
da Silva. - Recife, 2023.

37 : il.

Orientador(a): Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de  
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2023.

1. Vulvovaginites. 2. Probióticos. 3. Candidíase. 4. Lactobacillus. I. Macêdo,  
Danielle Patrícia Cerqueira. (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**



Aprovada em: 25/09/2023.

**BANCA EXAMINADORA**

Documento assinado digitalmente  
 DANIELLE PATRÍCIA CERQUEIRA MACEDO  
Data: 03/10/2023 20:43:07-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Profa. Dra. Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo  
(Presidente e Orientadora)  
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente  
 CAROLINA MARIA DA SILVA  
Data: 25/09/2023 17:01:26-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Profa. Dra. Carolina Maria da Silva  
(Examinadora)  
Universidade de Pernambuco.

Documento assinado digitalmente  
 MARQUES LEONEL RODRIGUES DA SILVA  
Data: 25/09/2023 17:23:09-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Marques Leonel Rodrigues da Silva  
(Examinador)  
Grupo Singular Serviços e Saúde

---

Profa. Dra. Rosali Maria Ferreira da Silva  
(Suplente)  
Universidade Federal de Pernambuco

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço profundamente aos meus pais José Inaldo e Roseane Alves, que sempre estiveram ao meu lado em todas as fases desta caminhada, me dando suporte em todas as minhas decisões e adversidades, demonstrando um amor incondicional e acreditando que poderia alcançar o grande objetivo da graduação, me tornar um profissional farmacêutico. Esta realização não é apenas minha, o diploma não é apenas meu, também pertence à minha mãe, ao meu pai e ao meu irmão.

À minha família, estendo minha gratidão a cada um que contribuiu direta e indiretamente com a trajetória que trilhei para chegar ao presente momento, e na formação do indivíduo no qual me transformei. É importante para mim que inclusive aqueles que não estão mais presentes no convívio sejam lembrados como fragmentos que compõem o meu “eu”.

Agradeço também à minha noiva Thais Sérvio, que me acompanhou em grande parte desse caminho acadêmico, e esteve ao meu lado nos momentos felizes, de aflição, de dúvida e de realização. Em adição, à sua família que sempre depositou confiança nas minhas capacidades.

Sou muito grato pelos meus amigos companheiros do dia-a-dia que foram chegando na minha vida durante o curso, Arthur, Ednayanny, Alícia e Lorena, que tornaram a caminhada mais leve, seja conversando, ajudando nos estudos, trabalhos, desabafos e comemorações a cada fase superada, que venham outras fases com vocês. Obrigado por tudo!

No âmbito acadêmico, tenho uma gratidão imensa à Profa. Dra. Adriana Telles e ao Dr. Arthur Hipólito por contribuírem expressivamente no meu crescimento acadêmico, sendo o presente trabalho, demonstração desta influência positiva.

Agradeço à minha orientadora Danielle Macêdo pela oportunidade de me ajudar nesta fase final da minha formação acadêmica, me aceitar e chegar até aqui. Aos docentes que transmitiram os conhecimentos que usarei como ferramentas no cumprimento da função de farmacêutico. E por fim, em especial ao Departamento de Ciências Farmacêuticas, que me serviu como segunda casa e onde tive tantos momentos marcantes, felizes e de crescimento contribuindo diretamente com o indivíduo que me tornei hoje. Muito obrigado!

## EPÍGRAFE

*“Porque a felicidade exige esforço. Ela se origina dos problemas. A alegria não brota do chão como margaridas e arco-íris. Satisfação e propósito genuínos, sérios e duradouros devem ser conquistados pela escolha e pela maneira como conduzimos nossas batalhas.”*

*Mark Manson*

## RESUMO

A candidíase vulvovaginal (CVV) é uma infecção causada pelo crescimento excessivo de leveduras do gênero *Candida*, principalmente *C. albicans*, na mucosa vaginal. Cerca de 75% das mulheres podem apresentar essa micose, com 20-30% delas sofrendo recorrências. Fatores como hábitos alimentares, higiene e sociais afetam a suscetibilidade à infecção, alterando a microbiota vaginal, normalmente dominada por *Lactobacillus*, que regulam o pH deste sítio corporal. O diagnóstico clínico é desafiador devido aos sintomas inespecíficos, muitas vezes confundidos com outras doenças. Neste contexto, o tratamento inadequado pode levar à recorrência. Probióticos, contendo bactérias benéficas como *Lactobacillus*, são usados como terapia adjuvante em casos de CVV. Eles ajudam a restaurar o equilíbrio da microbiota, reduzir a inflamação e competir com patógenos. Desta forma, este trabalho tem como objetivo revisar as opções terapêuticas baseadas em probióticos para a CVV, destacando sua eficácia. Desta forma, este trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura de caráter qualitativo, sendo esta elaborada de acordo com as recomendações da metodologia PRISMA. Foram utilizados descritores selecionados por meio da ferramenta “Descritores em Ciências da Saúde - DeCS”: Probióticos, candidíase, *candidiasis* e *probiotics*. Foram incluídos artigos publicados entre os anos de 2018 e 2023, e escritos em inglês ou português, que passaram por 4 etapas de seleção. De um total de 171 artigos, restaram 10 que foram usados na composição do trabalho. Após as análises dos manuscritos, pode-se perceber a relevância de estudos sobre aspectos clínicos e microbiológicos da CVV, como base para o desenvolvimento de novas terapias. O uso de probióticos como tratamento auxiliar ainda é pouco explorado, devido à falta de padronização, alto custo e necessidade de manipulação farmacêutica. Apesar disso, a literatura indica benefícios, como otimização da terapia com azólicos, prevenção de recorrências e segurança, com poucos efeitos colaterais, sendo de baixo impacto. Contudo, o tratamento exclusivo com probióticos ainda não é definitivamente eficaz contra a candidíase, sendo considerado uma alternativa secundária ao tratamento padrão. Estudos sugerem melhorias sintomáticas a exemplo do corrimento vaginal e irritação, que conseqüentemente impactam na qualidade de vida das pacientes. É crucial padronizar a terapia probiótica para candidíase, determinando posologia, dose e cepas específicas, além de reduzir custos para atingir populações com menor poder aquisitivo. Apesar da prescrição probiótica ser rara na atenção básica e ginecológica, ela se mostra promissora diante das limitadas opções de tratamento para a CVV..

**Palavras-chave:** Vulvovaginites. Terapia probiótica. Candidíase.

## ABSTRACT

Vulvovaginal candidiasis (VVC) is an infection caused by the overgrowth of yeast of the *Candida* genus, mainly *C. albicans*, on the vaginal mucosa. Approximately 75% of women can experience this mycosis, with 20-30% of them suffering from recurrences. Factors such as dietary, hygiene, and social habits affect susceptibility to the infection by altering the vaginal microbiota, typically dominated by *Lactobacillus*, which regulates the pH of this body site. Clinical diagnosis is challenging due to nonspecific symptoms, often confused with other diseases. In this context, inadequate treatment can lead to recurrence. Probiotics, containing beneficial bacteria such as *Lactobacillus*, are used as adjunct therapy in cases of VVC. They help restore the microbiota balance, reduce inflammation, and compete with pathogens. Thus, this work aims to review probiotic-based therapeutic options for VVC, highlighting their effectiveness. This study is an integrative qualitative literature review, conducted following the PRISMA methodology recommendations. Descriptors were selected using the "Health Sciences Descriptors - DeCS" tool: Probiotics, candidiasis, and probiotics. Articles published between 2018 and 2023 and written in English or Portuguese were included, and they went through four stages of selection. Out of a total of 171 articles, 10 were used in composing this work. After analyzing the manuscripts, the relevance of studies on clinical and microbiological aspects of VVC as a basis for the development of new therapies became evident. The use of probiotics as auxiliary treatment is still underexplored due to the lack of standardization, high cost, and the need for pharmaceutical manipulation. Nevertheless, the literature indicates benefits such as optimizing azole therapy, preventing recurrences, and safety, with few side effects, being of low impact. However, exclusive treatment with probiotics is not definitively effective against candidiasis, considered a secondary alternative to standard treatment. Studies suggest symptomatic improvements such as vaginal discharge and irritation, which consequently impact the quality of life of patients. It is crucial to standardize probiotic therapy for candidiasis, determining dosage, dose, and specific strains, as well as reducing costs to reach populations with lower purchasing power. Despite probiotic prescription being rare in primary and gynecological care, it shows promise in light of the limited treatment options for VVC.

**Keywords:** Vulvovaginitis. Probiotic therapy. Candidiasis.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1. Fluxograma da aplicação dos critérios de busca por manuscritos relacionados à temática abordada .....</b>	<b>25</b>
<b>Tabela 1. Dados populacionais e metodológicos obtidos nos manuscritos captados pela busca na temática. ....</b>	<b>26</b>
<b>Tabela 2. Dados obtidos a partir dos resultados dos manuscritos na temática proposta .....</b>	<b>31</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**CVV** - Candidíase Vulvovaginal

**IST's** - Infecções Sexualmente Transmissíveis

**CTS** - Tipo de Grupo Comunitário

**TNF- $\alpha$**  - Fator de Necrose Tumoral Alfa

**MBV** - Microbiota Vaginal

**IL-10** - Interleucina 10

**IL-4** - Interleucina 4

**IL-12** - Interleucina 12

**IgA** - Imunoglobulina A

**IFN- $\gamma$**  - Interferon- $\gamma$

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1 Microbiota vaginal	14
2.2 Espécies de <i>Lactobacillus</i> presentes na microbiota vaginal	15
2.3 Candidíase Vulvovaginal	16
2.4 Probióticos e Candidíase Vulvovaginal	19
3 OBJETIVOS	22
3.1 Objetivo Geral	22
3.2 Objetivos Específicos	22
4 METODOLOGIA	23
4.1 Delineamento do estudo	23
4.2 Pergunta da pesquisa	23
4.3 Estratégia de busca e seleção dos estudos	24
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
REFERÊNCIAS	34

## 1 INTRODUÇÃO

A candidíase vulvovaginal (CVV) ou vulvovaginite por *Candida*, seja ela ocasional ou de recorrência, é causada pela multiplicação exacerbada leveduras do gênero *Candida*, sendo o *C. albicans* o agente etiológico mais importante clinicamente. Este fungo é oportunista e por isso se manifesta em estados de desequilíbrio da microbiota local, nesse caso, a mucosa vaginal (Cruz *et al.*, 2020). Estima-se que cerca de 75% da população feminina apresente esse tipo de infecção, dentre as quais de 20% a 30% podem desenvolver recorrência, sendo caracterizada por sinais e sintomas como edema, dor, prurido intenso, descamação, vermelhidão, corrimento anormal e dor durante relações sexuais (Pereira *et al.*, 2022).

Os motivos que viabilizam o estado de susceptibilidade à infecção pelo fungo são diversos e estão relacionados aos hábitos alimentares, higiênicos e sociais. Estes fatores interferem na imunomodulação e composição da microbiota vaginal, a qual é amplamente composta por *Lactobacillus* que regulam o pH vaginal por meio da produção de peróxido, o que torna o ambiente menos propício ao estabelecimento de patógenos (Pereira *et al.*, 2022).

A identificação de casos de candidíase é, por muitas vezes, dificultada pela semelhança entre o conjunto de sintomas apresentado e outras manifestações de vaginites e vaginoses decorrentes de outras causas, ou seja, seus sintomas se tornam particularmente inespecíficos. O diagnóstico geralmente é feito através da coleta de secreção vaginal durante a execução do exame colpocitológico mais conhecido como Papanicolau, geralmente prescrito para identificação de infecções sexualmente transmissíveis (IST's), vulvovaginites e cânceres que atingem o colo do útero (Queiroz *et al.*, 2023).

No tocante ao tratamento, é importante que seja esclarecida a espécie infectante no caso de vaginite, pois um diagnóstico errado pode comprometer a eficácia de tratamentos com medicamentos azólicos como o fluconazol, ocorrendo frequentemente quando é causada por espécies de *Candida* não-*C. albicans*, fato que pode reforçar o desequilíbrio e acarretando a recorrência por meio de outras espécies como *C. glabrata* e *C. krusei* também presentes na microbiota (Cruz *et al.*, 2020).

Diante deste cenário uma alternativa terapêutica que vem sendo utilizada no manejo clínico de diversas patologias são os probióticos, geralmente como adjuvantes, sendo empregados em conjunto com terapia medicamentosa tradicional. São produtos alimentares, compostos principalmente por bactérias vivas, que desempenham funções benéficas ao organismo humano. Podem ser encontrados na forma de alimentos funcionais ou em formas farmacêuticas manipuladas com espécies direcionadas para cada finalidade de tratamento (Rodrigues *et al.*, 2021). Como citado anteriormente, a microbiota vaginal bacteriana é cerca de 90% composta por bactérias do gênero *Lactobacillus*, também componente de formulações probióticas. Já a microbiota fúngica é majoritariamente constituída de fungos do gênero *Candida*, este balanço na população de microrganismos pode ser desequilibrado como consequência do uso de antimicrobianos, contraceptivos orais, terapias de reposição hormonal, diabetes mellitus, dietas ricas em açúcar, gestação, falta de higiene íntima e uso de vestimentas íntimas justas, esta condição denomina-se disbiose vaginal (Moreira, 2022).

A composição de probióticos com o objetivo de suplementação terapêutica geralmente é baseada em microrganismos dos gêneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e em alguns casos da espécie *Enterococcus faecium* isoladas de algumas áreas das porções intestinais de humanos. Sendo assim, a qualidade das cepas, o número de unidades viáveis para colonização e suas características específicas são variáveis a serem levadas em consideração durante os estudos e posterior aplicação destes probióticos (Rodrigues *et al.*, 2021). Os mecanismos atribuídos aos probióticos por sua ação em sítios ricos em microbiota específica, são o de modulação imunológica pela diminuição tanto da secreção como da expressão de citocinas pró-inflamatórias, competição por adesão aos tecidos epiteliais que revestem as mucosas e manutenção do pH do meio que desfavorece a formação de biofilme por fungos como *C. albicans* na mucosa vaginal (Moreira, 2022).

Diante da problemática atrelada à baixa diversidade de opções de tratamento da Candidíase Vulvovaginal, o objetivo deste trabalho, consiste em revisar a literatura atualizada sobre as alternativas terapêuticas baseadas em probióticos e seu efeito benéfico no tratamento e profilaxia contra esta patologia, discorrendo sobre os resultados e evidenciando pontos de interesse, visto que a prescrição

probiótica é uma abordagem pouco aplicada na rotina da atenção básica, sobretudo na terapia ginecológica.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Microbiota vaginal

O papel que a microbiota desempenha no corpo humano é crucial por sua capacidade de regular o gradiente populacional entre microrganismos benéficos e os potencialmente patogênicos, na mucosa vaginal não é diferente, inclusive contribui para a saúde reprodutiva feminina. A microbiota vaginal (MBV) é composta em sua maior porção por *Lactobacillus* pertencentes a várias espécies, tais como *L. gasseri*, *L. crispatus*, *L. iners* e *L. jensenii*, e tem seu desenvolvimento fortemente influenciado pelas fases de crescimento e de amadurecimento da mulher, podendo sofrer alterações em épocas de gestação, menopausa e puberdade por exemplo (Araújo, 2022).

A própria estrutura anatômica e histológica da vagina torna o ambiente propício à colonização por *Lactobacillus spp.* já que o epitélio da região é coberto pelo muco proveniente da secreção ininterrupta de glândulas localizadas na cérvix uterina e por ser um tecido estratificado que protege contra infecções graças à sua capacidade de descamação e produção de glicogênio (Sparvoli, 2019).

O primeiro contato de uma criança com os microrganismos que irão compor sua microbiota ocorre ainda no parto, no momento da passagem pelo canal vaginal, as bactérias obtidas neste contato serão responsáveis pela colonização inicial durante o primeiro mês de vida, período em que há o estabelecimento e a introdução complementar de *Lactobacillus spp.* através do leite materno (Araújo, 2022). Posteriormente essas bactérias serão as principais reguladoras do pH vaginal, justamente pela sua capacidade de fermentação, realizando produção de peróxidos, ácido láctico, biossurfactantes e bacteriocinas que ajudam na prevenção da colonização de patógenos. Outra característica dessa colonização é a sua sensibilidade a períodos de alteração hormonal, como a puberdade que deixa o pH mais baixo e na menopausa com o pH mais neutro, influenciando no quantitativo da população bacteriana residente (Scanagatta *et al.*, 2022).

Um estudo publicado em por Ravel e colaboradores (2011), demonstrou uma diferença comparativa na população de espécies de *Lactobacillus spp.* presente entre mulheres de etnias distintas. No estudo participaram 396 mulheres, assintomáticas e sexualmente ativas que foram divididas em 4 grupos étnicos de acordo com a sua auto-denominação, sendo estes grupos: preto, branco, hispânico

e asiático. Como resultado, obteve-se a conclusão que dependendo da etnia, a presença de alguma das espécies citadas anteriormente esteja em maioria. Um achado interessante foi que o grupo no qual as mulheres possuíam a colonização de bacilos diminuída, ocorreu a detecção aumentada de espécies anaeróbicas e potencialmente causadoras de vaginoses a exemplo de *Atopobium*, *Prevotella*, *Parvimonas*, *Sneathia*, *Gardnerella* e *Mobiluncus*.

## 2.2 Espécies de *Lactobacillus* presentes na microbiota vaginal

A microbiota residente na mucosa vaginal saudável pode apresentar quantidades diferentes de cada espécie de *Lactobacillus*, isso pode ser medido a priori pela concentração de ácido láctico bacteriano e, dependendo desta variável, enquadrar em um dos tipos de grupos comunitários (CTS's), que são divididos em CTS's I, II, III, IV e V nos quais o perfil I representa dominância de *L. crispatus*, perfil II dominância de *L. gasseri*, perfil III dominância de *L. iners*, perfil IV com um perfil polimicrobiano apresentando *Lactobacillus spp.* e bactérias associadas a vaginoses (*Gardnerella*, *Chlamydia*, *Trichomonas* e *Neisseria*), e por último o perfil V com dominância de *L. jensenii*. Ainda dentro destes tipos existem os CTS's I, III e IV são os mais encontrados na população geral, enquanto que II e o V, são mais raros (Jeng; Shu; Thian, 2020).

A coexistência destas bactérias na MBV desempenha um papel bastante variável, inclusive a presença de algumas espécies pode indicar alterações na saúde geral da mucosa, afinal esta relação é um exemplo de mutualismo. Um exemplo disso é a relação entre a presença de *L. crispatus* e *L. iners*, enquanto esta primeira apresenta uma produção de ácido láctico, logo associada à baixa ocorrência de vulvovaginites e IST's, a segunda é frequentemente relacionada ao baixo desempenho contra estas infecções por ser muito sensível à alteração da disponibilidade de nutrientes no ambiente devido ao seu metabolismo de aminoácidos ser pouco eficiente, ocasionando mais estados de disbiose (Ravel *et al.*, 2011). Em adição a isso a *L. iners* também produz ácido láctico, porém se trata de um isômero menos eficiente dos mecanismos de inibição da produção de biofilmes pelas bactérias patogênicas (Araújo, 2022).

Cepas de *Lactobacillus spp.* tem sido associadas à ação imunomoduladora em sítios do corpo humano como o trato gastrointestinal, cavidade oral e mucosa

vaginal, essa ação tem sido investigada, porém ainda não totalmente elucidada clinicamente (Forsythe; Bienenstock, 2010). Podem estar relacionados a perfis anti-inflamatórios por estímulo inespecífico, porém benéfico, da expressão ou secreção de citocinas e quimiocinas a exemplo do interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 10 (IL-10), interleucina 4 (IL-4), interleucina 12 (IL-12), Imunoglobulina A (IgA) e recrutamento de células de defesa na mucosa como macrófagos (Cruz *et al.*, 2015).

A descrição mais comumente utilizada para definir a disbiose vaginal é a de que se apresenta como um desequilíbrio quantitativo na colonização microbiana da mucosa, ou seja, decréscimo na população de *Lactobacillus* em relação à de bactérias anaeróbicas patogênicas associadas a infecções, causando manifestações clínicas em muitos casos. Mas esta é uma forma, por vezes, simplista de definição pois os fatores que ocasionam a disbiose são mais complexos e não estão relacionados apenas ao saldo de colonização de duas populações de bactérias (Lev-Sagie *et al.*, 2022). Como citado anteriormente, o ambiente em que esses microrganismos se encontram apresenta condições favoráveis e desfavoráveis de acordo com o período da vida da mulher e até mesmo sua etnia pode influenciar, sendo assim, cada espécie se adapta melhor a cada condição à sua maneira.

### **2.3 Candidíase Vulvovaginal**

A candidíase é uma vulvovaginite causada por fungos pleomorfos da família Saccharomycetaceae, gênero *Candida spp.*, que apresenta mais de 200 espécies. Na microbiota humana, estas leveduras podem ser encontradas nos mais variados sítios do corpo como a cavidade oral, mucosa vaginal, epiderme, trato gastrointestinal, e as espécies mais comuns são *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. lusitanae*, *C. parapsilosis stricto sensu*, *C. auris* e *C. albicans*, sendo este último o agente etiológico mais importante clinicamente para a patogênese da CVV (Reis, 2022).

Em condições normais, ou seja, com o estado de equilíbrio entre as condições favoráveis à colonização de *Lactobacillus* e a inibição por estes do crescimento de microrganismos potencialmente patogênicos, dentre estes *C. albicans*, não ocorrem sintomas relacionados à infecção fúngica (Moreira, 2022).

Em contrapartida, vários fatores podem ser predisponentes para desestabilização desse equilíbrio, e conseqüentemente estimular as características oportunista e pleomórfica de *Candida spp.* contribuindo para uma infecção produtiva e posterior ocorrência de manifestações clínicas (Reis, 2022). Estes referidos fatores estão relacionados aos causadores de disbiose vaginal tais como: a má higienização local, uso de roupas que desfavorecem a circulação de ar, terapia antimicrobiana para infecções urinárias, fases de crescimento, puberdade, gestação, climatério, menopausa, uso de anticoncepcionais orais, fatores nutricionais como a ingestão exacerbada de carboidratos, doenças crônicas como a diabetes mellitus, dentre outros (Queiroz *et al.*, 2023).

Nos casos de aumento da colonização por *C. albicans*, a paciente pode apresentar a sintomatologia característica associada à CVV com sintomas inflamatórios a exemplo do edema, eritema vulvar, descamação esbranquiçada e de aspecto caseoso, disúria, prurido intenso que atinge desde a vagina até a região da vulva e dispareunia (Yano *et al.*, 2023). Toda a problemática da manifestação clínica da CVV não acarreta apenas incômodo e mal-estar físico, atinge também a sua saúde mental pois pode afetar relações sociais e amorosas das mulheres acometidas, causando ansiedade, depressão, e baixa autoestima, principalmente em casos de CVV de recorrência, que atingem cerca de 10 a 20% da população feminina (Queiroz *et al.*, 2022).

O quadro de candidíase pode ser ainda pior para a qualidade de vida das pacientes quando os episódios se tornam recorrentes, sendo considerada CVV de recorrência quando ocorrem numa frequência de quatro ou mais vezes no intervalo de um ano (Pereira Sobrinho *et al.*, 2023). Mecanismos que também contribuem com a recorrência compreendem os fatores de virulência adquiridos principalmente pela estrutura das células de levedura que favorece a adesão ao tecido alvo no hospedeiro por meio da fagocitose por macrófagos e posterior produção de hifas, secreção de adesinas como a lectina, polimorfismo fenotípico e formação de biofilme que contribui para a prosperidade da colônia (Silva, 2022).

O diagnóstico da CVV é um ponto crucial para que seja tomada a abordagem terapêutica mais assertiva e eficaz, pois cada cepa de *Candida spp.* pode possuir diferentes mecanismos enzimáticos fortemente causadores de lesão tecidual necessitando de uma identificação da espécie infectante, pois seus sinais e

sintomas podem ser confundidos com outros tipos de vaginites e vaginoses pelas próprias pacientes (Pereira *et al.*, 2022).

As etapas que compõem o diagnóstico são a correta anamnese da paciente, exame físico para observação das lesões e constatação da gravidade do caso, confirmação por meio de microscopia para observação das estruturas fúngicas coradas utilizando coloração de Gram (Pereira *et al.*, 2022). Os indícios de CVV podem também ser eventualmente observados na realização de exame colpocitológico oncótico ou papanicolau, com a coleta de secreção vaginal (Cruz *et al.*, 2020).

Com relação ao tratamento da CVV, algumas medidas são habitualmente empregadas na terapia para casos agudos da infecção, ou seja, em episódios sintomáticos. O Ministério da Saúde do Brasil estabelece alguns protocolos clínicos, sendo a primeira opção a administração vaginal de creme à base de miconazol a 2%, no turno da noite por um período de sete dias ou Nistatina 10.000 UI por quatorze dias. Já a opção oral é a administração por via oral de fluconazol 150mg dose única e em casos de recorrência por uma semana com intervalos de três dias entre cada administração, sendo necessária manutenção com uma tomada por semana durante três meses. Pode ser prescrito também itraconazol 100mg, via oral, duas vezes ao dia por um dia. Ambos os tratamentos orais são contraindicados nos períodos de gestação e lactação (Brasil, 2015).

Um problema que tem se pronunciado está relacionado à relação entre a automedicação e o consequente aumento do desenvolvimento de resistência antifúngica associada a espécies causadoras de CVV, inclusive as espécies não-*C. albicans*, principalmente aos azóis como o, fluconazol e voriconazol (Queiroz *et al.*, 2022).

Para a profilaxia da CVV é recomendável que a mulher adote hábitos como usar roupas íntimas feitas de algodão para melhor circulação de ar no local, manter uma alimentação saudável o máximo possível considerando questões sociais de poder aquisitivo, dormir sem roupas íntimas, não lavá-las com sabão em pó, ao lavar sempre expor estas peças de roupa ao sol para secagem, não realizar a lavagem no ambiente do banheiro (Pereira *et al.*, 2022).

Devido ao fato de que o quadro de CVV se instala principalmente em períodos de desequilíbrio da microbiota vaginal residente em conjunto com

manifestações inflamatórias, os probióticos aparecem como candidatos interessantes para tratamentos preventivos ou adjuvantes, de caráter complementar, nas terapias convencionais, visto que em sua composição podem ser adicionadas cepas de *Lactobacillus*, semelhantes à microbiota residente, que vão agir regulando fatores como a acidificação do pH vaginal, produção de vitaminas, substâncias imunomoduladoras e antimicrobianas (Campinho; Santos; Azevedo, 2019).

#### **2.4 Probióticos e Candidíase Vulvovaginal**

Nos últimos anos tem ocorrido um aumento do interesse na pesquisa sobre a interação entre os microrganismos residentes no corpo humano e sua capacidade de estabelecer uma relação mútua com o organismo e entender como ajudam no combate a diversos patógenos e consequente mantimento da saúde (Cunningham *et al.*, 2021).

É importante entender primeiramente o papel dos probióticos e diferenciá-los dos prebióticos e simbióticos, uma vez que esta primeira classe se trata de microrganismos viáveis que, quando administrados em quantidades adequadas, são capazes de desempenhar função benéfica no organismo humano em conjunto com a sua microbiota. Já os prebióticos são suplementos, geralmente carboidratos para os quais os humanos não são capazes de fazer digestão, que vão ter o papel de favorecer o crescimento e colonização das bactérias benéficas à saúde. Por último, os simbióticos, são preparações mistas de probióticos e prebióticos que vão agir de maneira que sua interação potencialize a eficácia do probiótico e o sucesso terapêutico (Rodrigues *et al.*, 2021).

Os probióticos apresentam múltiplos mecanismos de ação tendo como exemplo o antagonismo frente a microrganismos patogênicos por meio de competição para aderência ao sítio de infecção, produção de peróxidos e ácido láctico resultantes do metabolismo fermentativo, secreção de bacteriocinas, estimulação do sistema imune para a defesa de mucosas e proteção do sistema nervoso. Tudo isso ocorre pela influência das estruturas celulares das cepas e dos produtos do metabolismo secretados por estes organismos (Stavropoulou; Bezirtzoglou, 2019; Cunningham *et al.*, 2021).

Apesar de ser um ramo em expansão, estimativas mostram que a indústria de probióticos cresce cerca de 7% ao ano mundialmente, mesmo sendo inseridos em

diversos tipos de produtos tanto alimentícios como farmacêuticos os probióticos ainda carecem de conhecimento e evidência científica de sua eficácia na maioria de suas aplicações (Cunningham *et al.*, 2021).

Na composição de produtos probióticos utilizam-se principalmente microrganismos de três gêneros: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e a espécie *Enterococcus faecium*. As espécies de *Lactobacillus* mais utilizadas são *L. brevis*, *L. gasseri*, *L. casei*, *L. paracasei*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. helveticus*, *L. boulandi*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *L. salivarius*, *L. delbrueckii*, *L. sporogenesis*, *L. johnsonii* e *L. lactis*. Já no caso dos *Bifidobacterium* as mais frequentemente incluídas são *B. brevis*, *B. animalis*, *B. bifidum*, *B. lactis* e *B. longum*. Outras espécies que podem aparecer nos produtos à base de probióticos são *Saccharomyces boulardii* e *Streptococcus thermophilus* (Souza, 2022).

A aplicabilidade da prescrição de probióticos é muito ampla abrangendo o tratamento, geralmente com caráter adjuvante, de diversos distúrbios com ação contra diarreia, constipação, intolerância à lactose, síndrome do intestino irritável, dermatite atópica, rinite alérgica, alergia, ajudando na diminuição do colesterol e da glicemia, doença inflamatória intestinal, vaginites e vaginoses, tratamento de erradicação de *Helicobacter pylori*, aumento da sensibilidade à insulina, reduz sintomas relacionados à ansiedade, prevenir a ocorrência de cólica do recém-nascido, diminuir a perda óssea, resguardando que cada benefício citado anteriormente possui níveis de evidências científicas diferentes e está relacionado a cepas específicas (Rodrigues *et al.*, 2021).

Algumas cepas de *Lactobacillus* apresentaram um aparente comportamento benéfico quando usados no tratamento de doenças no trato geniturinário como *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* e *L. fermentum* provavelmente pela sua capacidade de acidificar o ambiente da mucosa vaginal inibindo o crescimento de microrganismos patogênicos (Stavropoulou; Bezirtzoglou, 2019).

Os probióticos são relativamente seguros mas podem eventualmente causar efeitos adversos. Para assegurar sua segurança, a OMS recomendou realizar uma série de testes que incluem verificar a produção de toxinas, o potencial de destruição de células sanguíneas, a resistência a antibióticos e as atividades metabólicas. Além disso, é importante acompanhar o uso dos probióticos após sua comercialização e estudar como eles afetam humanos com sistema imunológico comprometido para

entender se podem causar infecções oportunistas. Isso se deve ao fato de previamente ter ocorrido casos de bacteremia e fungemia em pacientes que estavam recebendo tratamento adjuvante com probióticos. Também já foram reportados casos de efeitos gastrointestinais como náuseas, vômito, constipação, diarreia e outros eventos adversos. A ocorrência destes tipos de episódios é bastante reduzida frente aos seus benefícios, não justificando a total recusa a este tipo de terapia (Sotoudegan *et al.*, 2019).

A recomendação de uso de probióticos em casos de vaginites e vaginoses pode ser por via oral ou vaginal, com uma carga de 1 bilhão de bactérias por dia num tratamento que pode durar entre duas e quatro semanas, podendo ser reajustada de acordo com cada paciente e o objetivo do tratamento (Gomes; Stoll, 2020).

Com relação à prescrição destes produtos na abordagem multidisciplinar, os profissionais relatam possuir várias questões para levar em conta antes de efetivamente orientar o uso de probióticos. Em um estudo de caráter exploratório realizado com profissionais de diversas áreas da saúde, Rodrigues e colaboradores (2021) relataram que geralmente estes profissionais possuem conhecimento prévio acerca do que vão prescrever, efetivamente o fazem com frequência por observarem os efeitos positivos como terapia adjuvante e observar a melhora dos pacientes, inclusive em casos de CVV e *Gardnerella*. Além disso, sobre contraindicações apenas alertaram sobre imunossuprimidos pelo risco de bacteremia.

Dentre as questões sociais acerca do uso de probióticos, observa-se que não há uma cultura estabelecida no Brasil para a difusão do conhecimento sobre esse tipo de terapia, geralmente sendo mais externado por pacientes de maior poder aquisitivo, além do fato de ser uma terapia de custo relativamente elevado quando comparada a outros países. Outro ponto é relacionado à escassez de dados para padronizar a posologia e, por fim, a preferência por preparações de origem industrial já comercializadas em consequência da baixa confiabilidade nas formulações manipuladas, apesar destas últimas permitirem a personalização para cada caso (Rodrigues *et al.*, 2021).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Realizar uma revisão integrativa da literatura visando reunir as atualizações acerca da exploração do potencial profilático e terapêutico de probióticos no tratamento da Candidíase Vulvovaginal.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Realizar levantamento bibliográfico e compilar os principais trabalhos disponíveis sobre a temática abordada;
- Extrair as principais informações relacionadas aos resultados obtidos em estudos clínicos, observacionais e relatos de caso;
- Analisar o potencial dos probióticos em evitar e tratar patogênese das manifestações clínicas relacionadas à Candidíase Vulvovaginal.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Delineamento do estudo

Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura de caráter qualitativo, sendo esta elaborada de acordo com as recomendações da metodologia PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). A busca por artigos científicos que se enquadram nos requisitos foi executada nas bases de dados PubMed, Scielo e ScienceDirect.

### 4.2 Pergunta da pesquisa

Para o direcionamento deste trabalho foram utilizadas as seguintes perguntas da pesquisa: Existem achados experimentais que demonstrem eficácia da aplicação terapêutica ou profilática de probióticos em casos de candidíase vulvovaginal ocasional ou de recorrência?

A pergunta da pesquisa foi elaborada mediante o uso da estratégia PICO, acrônimo para População/problema (P), Intervenção/exposição (I), Comparação (C), Desfecho (O) e Tipo de estudo (T). A estruturação da pergunta da pesquisa, pela ferramenta PICO, encontra-se na tabela abaixo:

<b>P</b> (População/problema)	Pacientes com candidíase vulvovaginal.
<b>I</b> (Intervenção/exposição)	Utilização de probióticos para tratamento e profilaxia na candidíase vulvovaginal.
<b>C</b> (Comparação)	Tratamentos convencionais sem a aplicação destes probióticos.
<b>O</b> (Desfecho)	Aplicações, apresentações medicamentosas e eficácia observada em terapias utilizando probióticos.
<b>T</b> (Tipos de Estudo)	Estudos originais, observacionais e experimentais.

### 4.3 Estratégia de busca e seleção dos estudos

Foram utilizados descritores selecionados por meio da ferramenta “Descritores em Ciências da Saúde - DeCS”, compreendendo os seguintes termos em português e inglês respectivamente: Probióticos, candidíase, *candidiasis* e *probiotics*, cruzados entre si por meio da utilização de operadores booleanos como “AND” para otimização da busca por resultados.

Os artigos encontrados após o cruzamento dos descritores passaram por filtros metodológicos mediante a utilização de critérios de inclusão e exclusão. Como primeiro critério avaliativo, foram incluídos artigos publicados entre os anos de 2018 e 2023, e escritos em inglês ou português, sendo excluídos artigos que estavam indexados em mais de uma base de dados selecionando apenas um deles.

Os trabalhos resultantes dessa seleção seguiram à etapa de submissão ao segundo critério de avaliação baseado na leitura dos títulos, sendo excluídos artigos de revisão da literatura e artigos que não possuíam conexão com a abordagem escolhida para esta pesquisa. Os artigos selecionados posteriormente foram submetidos ao terceiro critério avaliativo, baseado na leitura dos resumos. Nessa etapa foi feita a leitura do resumo de cada estudo, atentando mais precisamente à leitura dos objetivos e da metodologia, sendo excluídos os trabalhos com métodos incompletos, trabalhos que não especificam os microorganismos utilizados como probióticos, artigos de revisão da literatura, enciclopédias, capítulos de livros, trabalhos que não apresentam resultados acerca da posologia, eficácia e segurança da aplicação de probióticos nos respectivos tratamentos e pesquisas realizadas com animais.

Por fim, os artigos que se enquadraram nos critérios de inclusão adotados até este momento passaram pelo critério avaliativo, a partir da leitura, na íntegra, dos artigos. O quantitativo final dos artigos passou por uma fase de extração de informações relevantes que corresponderam com o objetivo deste trabalho e assim foram utilizados para a elaboração dos resultados e discussão desta revisão integrativa.

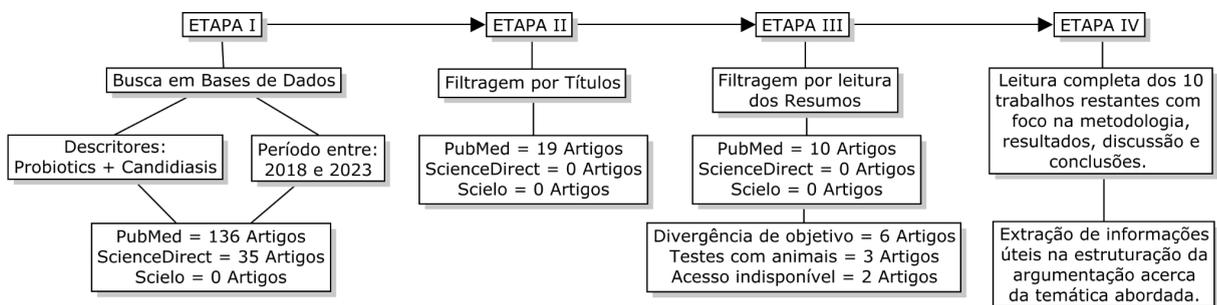
## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a aplicação da metodologia da busca por artigos nas três bases de dados anteriormente citadas, foram encontrados inicialmente 136 resultados no PubMed, 35 artigos no ScienceDirect e na Scielo não foram encontrados trabalhos dentro da estratégia aplicada.

Este quantitativo de 171 trabalhos quando submetidos às etapas subsequentes de filtragem como a leitura dos títulos, resumos e do artigo na íntegra, restou um total de 10 artigos que foram utilizados para obtenção das informações que compõem este trabalho.

A figura 1 apresenta o fluxograma detalhando as etapas e o quantitativo de artigos aptos a serem considerados resultados alinhados ao objetivo do presente trabalho.

**Figura 1.** Fluxograma da aplicação dos critérios de busca por manuscritos relacionados à temática abordada.



Fonte: Autor, 2023.

A alta taxa de ocorrência de Candidíase Vulvovaginal e sua frequente tendência à recorrência tem se pronunciado em consequência de falhas no tratamento com medicamentos de primeira escolha, devido ao desenvolvimento de mecanismos de resistência (Vahedpoor *et al.*, 2021).

A automedicação com dosagens acima do nível recomendado, ou mesmo as interrupções no tratamento podem aumentar em até 50% a probabilidade de regressão no tratamento. Além disso, o impacto negativo de antimicrobianos no equilíbrio do microbioma vaginal, afeta diretamente a colonização de *Lactobacillus spp.* comprometendo a saúde da mucosa (Stabille *et al.*, 2021; Russo *et al.*, 2018).

O gênero *Candida spp.*, mais especificamente as espécies *C. albicans* e *C. glabrata*, são as principais envolvidas na etiologia de vulvovaginites e tem

desenvolvido mecanismos de resistência aos medicamentos denominados derivados azólicos, tornando necessária a busca por abordagens alternativas de tratamento medicamentoso (Vladareanu *et al.*, 2018; Oelermans *et al.*, 2020).

A microbiota residente na mucosa vaginal é em sua maioria, cerca de 95%, composta por espécies de *Lactobacillus* que desempenham o papel de primeira linha de defesa a nível microbiano, contribuindo através da produção de bacteriocinas, ácido láctico, competindo pelos nutrientes e metabólitos disponíveis no ecossistema, competindo também pelos sítios de ligação no tecido epitelial e inibindo a produção de biofilme pelos microrganismos patogênicos (Stabille *et al.*, 2021).

Nesse contexto, produtos alimentícios e farmacêuticos à base de probióticos aparecem com potencial de alternativa terapêutica no combate à CVV, visto que devido à sua composição contar com diversas cepas, os *Lactobacillus* também estão inclusos neste repertório e apresentam rara ocorrência de efeitos adversos (Mändar *et al.*, 2023). É possível constatar este fato pela composição dos probióticos utilizados nos estudos, dados dispostos na Tabela 1.

Tabela 1. Dados populacionais e metodológicos obtidos nos manuscritos captados pela busca na temática.					
Autor	Objetivo	Amostra	População	Cepa(s) Probiótica(s)	Intervenção
Vladareanu <i>et al.</i> , 2018	Avaliar a eficácia e a tolerabilidade de probiótico oral na melhoria da colonização de bactérias na mucosa vaginal.	93 pacientes	Mulheres caucasianas, acima de 18 anos e apresentando histórico de recorrência da CVV.	<i>Lactobacillus plantarum</i> P17630	Grupo 1 - Administração oral de cápsulas contendo o probiótico em 3 ciclos de 15 dias com intervalo de 15 dias entre cada ciclo.  Grupo 2 - Administração de placebo de maltodextrina.
Russo <i>et al.</i> , 2019	Avaliar a eficácia de preparação probiótica em associação com lactoferrina na melhora dos sintomas da CVV.	48 pacientes	Mulheres com cultura positiva de <i>Candida</i> spp., sintomáticas e com histórico de recorrência.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> GLA-14 e <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001	Grupo 1 - Tratamento padrão com clotrimazol 100mg por 7 dias. Administração de 2 cápsulas ao dia contendo a mistura de probióticos e lactoferrina por 5 dias. Manutenção da tomada para 1 cápsula do dia durante 10 dias por mês no período de 6 meses.

					Grupo 2 - Placebo, no lugar do probiótico, recebeu maltodextrina.
Oelermans <i>et al</i> , 2020	Avaliar o efeito positivo da aplicação de gel vaginal contendo probióticos no tratamento da CVV.	20 pacientes	Mulheres com diagnóstico de CVV.	<i>L. pentosus</i> KCA1, <i>L. plantarum</i> WCFS1 e <i>L. rhamnosus</i> GG	20 pacientes receberam o gel para administração vaginal e fizeram uso de 2,5 ml por 10 dias. Também foi fornecido tratamento de resgate que consiste em fluconazol oral 150mg para uso em caso de extrema necessidade.
Stabile <i>et al.</i> ; 2021	Avaliar a eficácia adjuvante do tratamento com associação de clotrimazol e probiótico na melhoria dos sintomas relacionados à CVV.	40 pacientes	Mulheres com candidíase não-complicada, fora do período de gestação.	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> e <i>Lactobacillus acidophilus</i> GLA-14.	Grupo 1 - Clotrimazol 2% tópico durante 6 dias à noite.  Grupo 2 - Clotrimazol 2% tópico durante 6 dias à noite associado a 1 comprimido <i>Saccharomyces cerevisiae</i> pela manhã e 1 comprimido de melatonina e GLA-14 à noite durante 15 dias.
Vahedpoor <i>et al</i> , 2021	Determinar o efeito da terapia combinada de fluconazol juntamente com probióticos via oral e vaginal no tratamento da CVV	76 pacientes	Mulheres entre 18 e 48 anos, com sintomas de CVV.	Vaginal: <i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> e <i>L. gasseri</i> .  Oral: <i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. fermentum</i> e <i>L. gasseri</i> .	Grupo 1 - Administração de fluconazol 150mg em 3 doses com 72h entre as tomadas, e probióticos vaginais por 14 noites e orais por 30 dias.  Grupo 2 - Receberam fluconazol 150mg em 3 doses com intervalo de 72h entre as tomadas, e placebo do probiótico no mesmo esquema de tomada do Grupo 1.
Mollazadeh-Narستان <i>et al.</i> , 2022	Avaliar a eficácia adjuvante do tratamento com associação de fluconazol e probiótico na melhoria dos sintomas relacionados à CVV.	80 pacientes	Mulheres casadas, entre 18 e 49 anos, com CVV confirmada, fora do período de gestação.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5	Grupo 1 - Fluconazol 150mg associado a 30 cápsulas de placebo contendo amido de batata (1 cápsula ao dia).  Grupo 2 - Fluconazol 150mg associado a 30 cápsulas de placebo contendo o probiótico a ser testado (1 cápsula ao dia).
Ang <i>et al</i> , 2022 (1)	Investigar os efeitos dos <i>Lactobacillus</i> na prevenção da	78 pacientes	Mulheres apresentando entre 14 e 32 semanas de	<i>L. plantarum</i> LP115, <i>L. helveticus</i> LA25, <i>L.</i>	Grupo 1 - administração oral de 2 cápsulas de probiótico por dia durante 8 semanas.

	recorrência de CVV em gestantes.		gravidez, com diagnóstico de CVV	<i>rhamnosus</i> , <i>L. paracasei</i> LPC12, <i>L. fermentum</i> LF26 e <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>lactis</i> LDL114.	Grupo 2 - Receberam 2 cápsulas de placebo por dia durante 8 semanas.
Ang <i>et al</i> , 2022 (2)	Analisar a microbiota vaginal e as mudanças no perfil inflamatório da mucosa e entender os mecanismos por trás da melhoria pelo uso de probióticos em casos de CVV em gestantes.	78 pacientes	Mulheres apresentando entre 14 e 32 semanas de gravidez, com diagnóstico de CVV	<i>L. plantarum</i> LP115, <i>L. helveticus</i> LA25, <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. paracasei</i> LPC12, <i>L. fermentum</i> LF26 e <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>lactis</i> LDL114.	Grupo 1 - administração oral de 2 cápsulas de probiótico por dia durante 8 semanas.  Grupo 2 - Receberam 2 cápsulas de placebo.
Mandar <i>et al</i> , 2023	Avaliar o impacto do uso de probióticos no tratamento de CVV e vaginoses bacterianas (VB).	182 pacientes, sendo 89 diagnosticadas com BV e 93 com CVV.	Mulheres entre 18 e 50 anos, fora do período de gravidez.	<i>Lactobacillus crispatus</i> , para tratamento de VB foram utilizadas as cepas DSM32720 e DSM32718. Já para a CVV foram utilizadas: DSM32720, DSM32718 e DSM32716.	Grupo VB 1 e 2 - probiótico oral ou vaginal respectivamente, durante 20 dias por mês ao longo de 3 meses.  Grupo VB 3 - Placebo.  Grupo CVV 1 e 2 - probiótico oral ou vaginal respectivamente, durante 20 dias por mês ao longo de 3 meses.  Grupo CVV 3 - Placebo contendo apenas maltodextrina.
Zeng <i>et al</i> , 2023	Avaliar ação adjuvante na melhoria dos sintomas de CVV com a associação de gel vaginal ao tratamento com clotrimazol.	27 pacientes	Mulheres entre 20 e 50 anos, diagnosticadas com CVV não-complicada ou saudáveis..	Lacidophilin (Metabólito de probióticos)	Administração de dose única de clotrimazol 500mg via vaginal e suplementação com 2 cápsulas vaginais de probiótico por dia durante 7 dias.

Fonte: Autor, 2023.

É importante que seja suficientemente conhecida, esclarecida e elucidada a relação genotípica e fenotípica de cada cepa probiótica, com o objetivo de caracterizar através de testes *in vitro*, a natureza de suas propriedades antimicrobianas, e assim alcançar os objetivos tanto de segurança quanto de eficácia bioterapêutica (Mändar *et al.*, 2023).

Por outro lado, como medida estratégica de otimizar a melhora do paciente, é crucial o diagnóstico bem conduzido e esclarecedor com relação à etiologia da vulvovaginite, pois a escolha do tratamento deve ser definida especificamente para cada espécie de *Candida* e sua patogenicidade intrínseca (Oelermans *et al.*, 2020).

A importância de desenvolver novas formas terapêuticas e até mesmo profiláticas baseia-se na premissa de que, além dos sintomas em si, a CVV causa efeitos indesejáveis na qualidade de vida das mulheres acometidas, principalmente àquelas com histórico de recorrência. Inclusive pouco se avalia sobre a influência da terapia probiótica na qualidade de vida das pacientes, em seus aspectos sociais, sexuais e nas atividades diárias, visto que a maioria dos estudos avaliam a eficácia através do mapeamento das alterações ocorridas nas espécies contidas na vagina (Ang *et al.*, 2022).

Em estudo de avaliação de preparação probiótica oral para gestantes, Ang e colaboradores (2022) obtiveram bons resultados de melhora substancial de sintomas como irritação, corrimento vaginal e prurido. Além disso, também foram relatadas, através da aplicação de questionário, melhora relacionada às interações sociais, atividades diárias e aumento da frequência sexual em decorrência da resolução dos sintomas citados anteriormente, somados à diminuição da taxa de recorrência. As cepas utilizadas neste estudo foram as seguintes: *L. plantarum* LP115, *L. helveticus* LA25, *L. rhamnosus*, *L. paracasei* LPC12, *L. fermentum* LF26 e *L. delbrueckii* subsp. *lactis* LDL114.

A melhora dos sintomas pode estar relacionada com a imunomodulação estimulada pela colonização de *Lactobacillus* e sua consequente secreção de metabólitos benéficos ao hospedeiro, sendo prurido, ardência e corrimento, tipicamente inflamatórios e os de maior quantitativo de relatos relacionados ao desconforto (Vahedpoor *et al.*, 2021; Ang *et al.*, 2022). A presença de maiores quantidades de células polimorfonucleares do que após o tratamento é um indicativo deste mecanismo de imunomodulação que ocorre como consequência do aumento populacional de *Lactobacilli* (Stabille *et al.*, 2021).

Outra hipótese considera algumas espécies mais efetivas do que outras na inibição do crescimento de colônia e desenvolvimento de hifas de *C. albicans*, por meio da produção de metabólitos antimicrobianos, sendo o exemplo mais comum a relação entre a colonização de *L. crispatus* e *L. iners*. Baseia-se na produção de

ácido láctico e sua ação inibitória frente à produção de biofilme pelo *C. albicans*, um dos seus principais fatores de resistência. A espécie *L. crispatus* produz o ácido D-lático muito efetivo contra a produção de biofilme e *L. iners* produz ácido L-lático menos efetivo, associando-se assim a primeira espécie a um perfil de vagina saudável e a segunda a um perfil que tende à disbiose (Zeng et al., 2023).

Os mecanismos de combate à infecção por *Candida* por meio de probióticos são rodeados por dúvidas acerca da sua real eficácia, já que em muitos estudos se utilizam de metodologias em que a intervenção sempre está associada a uma das drogas de escolha disponíveis no mercado, e dentre elas está o fluconazol. Existe uma dificuldade na avaliação da atividade probiótica pelo fato desse fármaco apresentar potente eficácia no tratamento da CVV tornando os resultados dos probióticos, em muitos casos, estatisticamente insignificantes quando comparados entre grupos intervenção e placebo (Vahedpoor *et al*, 2021; Mollazadeh-Narestan *et al.*, 2022).

Dada a patogenia da CVV e seu perfil disbiótico de colonização, a troca ou “switching” das espécies residentes pode ser usado como medida de avaliação da melhora, e conseqüente estabelecimento de uma mucosa saudável. No estudo conduzido por Zeng e colaboradores (2023), após a intervenção por meio da administração de clotrimazol e Lacidophillin®, houve o estímulo desta troca para um perfil mais saudável, ou seja, majoritariamente composto por *L. crispatus* e em menor quantidade *L. iners*.

A diminuição da colonização de espécies de *Candida* tem sido um achado que realça mudanças benéficas decorrentes da terapia probiótica na microbiota da mucosa vaginal. Em outro estudo de Ang e colaboradores (2022), foi observada diminuição na população de *C. glabrata*, que também pode participar da etiologia de CVV, após oito semanas, já a *C. albicans* demonstrou diminuição logo após quatro semanas desde o início do tratamento. Esses resultados podem indicar um prolongamento na cobertura do tratamento e prevenção contra eventuais recorrências em adição à abundância aumentada de *L. crispatus* também observada neste mesmo estudo.

A faixa de pH considerada capaz de inibir a formação de hifas e produção de biofilme está situada abaixo de 4,5, valor este, obtido no estudo de Vahedpoor e

colaboradores (2021) por meio da administração oral e intravaginal de mistura das cepas listadas na tabela 2 disposta abaixo.

<b>Tabela 2. Dados obtidos a partir dos resultados dos manuscritos na temática proposta.</b>	
<b>Autor</b>	<b>Resultado obtido por cada estudo após a intervenção.</b>
Vladareanu <i>et al</i> , 2018	A administração oral de <i>L. plantarum</i> se mostrou positiva na melhora dos sinais e sintomas da CVV, hipotetizando que isso se dê por meio de contaminação cruzada e ocorra ligação ao epitélio inibindo a colonização de <i>Candida spp.</i> . O estudo ocorreu sem relatos de ocorrência de efeitos adversos.
Russo <i>et al</i> , 2019	A administração combinada de probiótico e clotrimazol apresentou melhora substancial nos sintomas da CVV, sendo estes, prurido durante o tratamento e corrimento vaginal durante e após o tratamento. Houve também diminuição significativa de recorrência do grupo tratado com probiótico em comparação com o grupo placebo. Não ocorreram relatos de efeitos adversos durante o estudo.
Oelermans <i>et al</i> , 2020	O gel contendo probióticos não atingiu eficácia satisfatória em pacientes com infecção severa, e em casos menos complicados, obteve resultados com pouca robustez que apenas indicam sua provável ação como adjuvante, já que apresentou certa influência na troca de espécies dominantes de <i>Lactobacillus</i> na população residente da mucosa vaginal.
Stabile <i>et al.</i> ; 2021	Grupo tratado com probióticos apresentou 50% (n = 4) menos ocorrência de recorrência quando comparado ao grupo tratado apenas com Clotrimazol. Observou-se aumento substancial na população vaginal de <i>Lactobacillus</i> , após o tratamento associado a probióticos, na microscopia e diminuição de polimorfonucleares. Não houveram relatos de ocorrência de efeitos adversos.
Vahedpoor <i>et al</i> , 2021	A maior diferença entre os grupos testados foi a diminuição do pH para <4,5. O probiótico apresentou melhor desempenho na melhora dos sinais e sintomas, contribuindo também para a prevenção de infecções oriundas de microrganismos não- <i>C. albicans</i> . Não ocorreram relatos de efeitos adversos durante o estudo.
Mollazadeh-Nardestan <i>et al.</i> , 2022	Com relação aos sintomas clássicos da CVV, os dois grupos testados obtiveram resultados equiparados, sendo mais importante o corrimento vaginal que mostrou melhora significativa em ambos. O probiótico à base de <i>Lactobacillus acidophilus</i> neste estudo não expressou resultados superiores ao tratamento padrão utilizando apenas fluconazol 150mg, e ainda apresentou efeitos adversos em duas pacientes que se queixavam de náuseas e flatulência.
Ang <i>et al</i> , 2022 (1)	A suplementação probiótica demonstrou bons resultados na melhora dos sintomas da CVV, continuamente após 8 semanas. Nessas pacientes, também foram relatados casos em que o estresse e prejuízo nas atividades diárias causados pelos sintomas foi significativamente diminuído. Não houveram relatos de recorrência após o tratamento. Foi notado um aumento na frequência de defecação por parte das pacientes, não sendo relatado mais nenhum efeito adverso relacionado ao tratamento no seu decorrer.
Ang <i>et al</i> , 2022 (2)	Pacientes que fizeram suplementação probiótica apresentaram diminuição na população de <i>C. glabrata</i> e <i>C. albicans</i> diminuindo assim a recorrência de infecções oriundas destas espécies. Também foi observado um aumento de <i>L. crispatus</i> na mucosa vaginal do grupo tratado com probióticos. Foi notado um aumento na frequência de defecação por parte das pacientes, não sendo relatado mais nenhum efeito adverso relacionado ao tratamento no seu decorrer.
Mandar <i>et al</i> , 2023	A administração de probióticos por via oral, vaginal ou combinada possui efeitos positivos na melhora dos sintomas da CVV, porém a via oral se mostra mais eficaz e conveniente no dia a dia. Não foram relatados efeitos adversos durante o estudo.
Zeng <i>et al</i> , 2023	O achado mais significativo é com relação à melhoria na composição da microbiota vaginal. Antes do tratamento nas mulheres saudáveis havia dominância de colonização de <i>L. crispatus</i> e nas acometidas com CVV, <i>L. iners</i> . Após o tratamento a microbiota dos dois grupos apresentavam um perfil de colonização tendendo ao mais saudável.

Dentre os estudos as cepas de *L. rhamnosus* aparecem com frequência pois esta espécie já possui histórico favorável na terapêutica adjuvante em casos de vaginites, sua capacidade de combater este tipo de infecção é atribuída à produção de bacteriocinas, ácido lático e peróxidos, também possui a capacidade de prolongar o período livre de recorrências (Russo *et al.*, 2018).

Para probióticos a via de administração oral é a mais comum na grande maioria de suas utilizações, podendo ser ingeridos na forma de alimentos produzidos a partir de *Lactobacillus spp.* ou por meio de cápsulas e outras formulações contendo as cepas. Porém no tratamento da CVV a administração combinada das vias oral e intravaginal pode otimizar a taxa de colonização e melhorar a eficácia do tratamento (Vahedpoor *et al.*, 2021).

Já no estudo de Mändar e colaboradores (2023) utilizando *L. crispatus* ambas as vias mostraram eficácia, entretanto com diferença entre a ação de cada, nesse caso a via oral contribuiu para a melhora do corrimento, enquanto a via intravaginal mostrou resultados positivos contra ardência e prurido.

Com relação à segurança da terapia probiótica para a CVV, na maioria dos estudos avaliados não foram relatados efeitos adversos durante o tratamento, apenas no estudo de Mollazadeh-Narestan e colaboradores (2022) duas pacientes que fizeram uso combinado de fluconazol 150mg e *L. acidophilus* relataram a ocorrência de náuseas e flatulências. Sendo assim, não foram encontradas consequências severamente danosas às pacientes que passaram pela intervenção de maneira geral no decorrer dos estudos.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da importância epidemiológica representada pela Candidíase Vulvovaginal, esta se mostra como um campo pertinente para estudo e desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas. O estudo de probióticos como tratamento adjuvante ainda é pouco explorado, tornando a padronização de uma indicação de tratamento ainda menos atrativa aos profissionais de diversas áreas, levando em conta também o seu custo elevado e necessidade de manipulação farmacêutica.

Apesar destes pontos, na literatura foi possível observar influência positiva nesse tipo de tratamento, tendo como ponto forte a otimização da abordagem com os azólicos, prolongando a cobertura terapêutica e prevenindo recorrência. Outro ponto de interesse levantado é a segurança, já que efeitos adversos são raros, e quando ocorrem são de baixo impacto para a saúde do paciente.

Além disso, este tipo de suplementação não só apresenta efeitos benéficos a nível ginecológico, mas também, causam melhora de outros eventuais quadros patológicos, como por exemplo, os relacionados ao trato gastrointestinal.

Entretanto, alguns fatores indicam que o tratamento isolado com probióticos ainda não se prova efetivo especificamente contra a CVV, por isso, ainda é considerado como alternativa adjuvante ao tratamento de primeira linha. Foi possível observar que muitos estudos indicaram bons resultados na melhora de alguns sintomas e conseqüentemente na qualidade de vida das pacientes.

Para o futuro é pertinente que mais estudos sejam conduzidos no sentido de padronização de terapia probiótica contra a candidíase tendo como foco o estabelecimento de posologia, dose, cepas específicas para esta patologia e por fim, diminuir o custo de tratamento para atingir uma boa parcela populacional de menor poder aquisitivo.

## REFERÊNCIAS

- ANG, X.; MAGESWARAN, U.; CHUNG, Y.; LEE, B.; AZHAR, S.; ROSLAN, N.; SAUFIAN, I.; MUSTAFFA, N.; KALAM, E.; IBRAHIM, A. Probiotics Reduce Vaginal Candidiasis in Pregnant Women via Modulating Abundance of *Candida* and *Lactobacillus* in Vaginal and Cervicovaginal Regions. *Microorganisms*, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 285, 26 jan. 2022.
- ANG, X.-Y.; CHUNG, F.-Y.-L.; LEE, B.-K.; AZHAR, S.N.A.; SANY, S.; ROSLAN, N.S.; AHMAD, N.; YUSOF, S.M.; ABDULLAH, N.; RAHMAN, N.N. Nik Ab. Lactobacilli reduce recurrences of vaginal candidiasis in pregnant women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal Of Applied Microbiology*, [S.L.], v. 132, n. 4, p. 3168-3180, 1 abr. 2022.
- ARAÚJO, A. P. C. de. Composição da microbiota vaginal feminina: um estudo laboratorial sobre os principais patógenos causadores de vaginite bacteriana. 2022. 57 f., il. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) — Universidade de Brasília, Brasília, 2022.
- BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
- CAMPINHO, L. C. P.; SANTOS, S. M. V.; AZEVEDO, A. C. Probióticos em mulheres com candidíase vulvovaginal: qual a evidência?. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, [S.L.], v. 35, n. 6, p. 465-468, 1 dez. 2019. Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar.
- CRUZ, G. S.; BRITO, E. H. S. de; FREITAS, L. V.; MONTEIRO, F. P. M. Candidíase vulvovaginal na Atenção Primária à Saúde: diagnóstico e tratamento. *Revista Enfermagem Atual In Derme*, [S. I.], v. 94, n. 32, p. e-020074, 2020.
- CRUZ, G. B. V.; MONTEIRO NETO, V.; FIRMO, W. C. A.; COSTA, H. D.; MENDES, H. B. R.; GOSTINSKI, L. F.; NUNES, G. S. Prospecção tecnológica de micro-organismos probióticos com atividade imunomoduladora. *Cadernos de Prospecção*, [S.L.], v. 8, n. 4, p. 684-690, 30 dez. 2015.
- CUNNINGHAM, M.; AZCARATE-PERIL, M. A.; BARNARD, A.; BENOIT, V.; GRIMALDI, R.; GUYONNET, D.; HOLSCHER, H. D.; HUNTER, K.; MANURUNG, S.; OBIS, D. Shaping the Future of Probiotics and Prebiotics. *Trends In Microbiology*, [S.L.], v. 29, n. 8, p. 667-685, ago. 2021.
- FORSYTHE, P.; BIENENSTOCK, J.. Immunomodulation by Commensal and Probiotic Bacteria. *Immunological Investigations*, [S.L.], v. 39, n. 4-5, p. 429-448, 1 jan. 2010.
- GOMES, I. C. S; STOLL, R. A utilização de probióticos para o controle de infecções ginecológicas. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso Nutrição - Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2020.

JENG, W.; SHU, Y. C. ; THIAN, L. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. v. 19, n. 1, 2020.

LEV-SAGIE, A.; DE SETA, F.; VERSTRAELEN, H.; *et al.* The Vaginal Microbiome: II. Vaginal Dysbiotic Conditions. Journal of Lower Genital Tract Disease, v. 26, n. 1, p. 79–84, 2022.

MÄNDAR, R.; SÕERUNURK, G.; ITĽEPETOVA, J.; SMIDT, I.; RÖÖP, T.; KÕLJALG, S.; SAARE, M.; AUSMEES, K.; LE, D.D.; JAAGURA, M.. Impact of Lactobacillus crispatus-containing oral and vaginal probiotics on vaginal health: a randomised double-blind placebo controlled clinical trial. Beneficial Microbes, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 143-152, 18 abr. 2023.

MOLLAZADEH-NARESTAN, Z.; YAVARIKIA, P.; HOMAYOUNI-RAD, A.; KAFIL, H. S.; MOHAMMAD-ALIZADEH-CHARANDABI, S.; GHOLIZADEH, P.; MIRGHAFOURVAND, M. Comparing the Effect of Probiotic and Fluconazole on Treatment and Recurrence of Vulvovaginal Candidiasis: a Triple-Blinded Randomized Controlled Trial. Probiotics and antimicrobial proteins, [S.L.], p. 1-11, 5 out. 2022.

MOREIRA, L. I. da S. A. Probióticos na prevenção e tratamento da Candidíase Vulvovaginal: Um estudo de revisão. 2022. 49 f. Monografia (Graduação em Farmácia) - Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2022.

OERLEMANS, E. F. M.; BELLEN, G.; CLAES, I.; HENKENS, T.; ALLONSIUS, C. N.; WITTOUCK, S.; BROEK, M. F. L. D.; WUYTS, S.; KIEKENS, F.; DONDEERS, G. G. G. Impact of a lactobacilli-containing gel on vulvovaginal candidosis and the vaginal microbiome. Scientific Reports, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 143-152, 14 maio 2020.

OLIVEIRA, K. P. de; TANAJURA, L. M. L.; NASCIMENTO, G. B.; MARQUES, A. S.; SOUZA, L. P. D. de; VIEIRA, T. Q.; REIS, E. dos. Candidíase no cenário brasileiro atual: epidemiologia, prevenção e manejo: Candidiasis in the current brazilian scenario: epidemiology, prevention and management. Brazilian Journal of Development, [S. l.], v. 8, n. 12, p. 79108–79123, 2022.

PEREIRA, L. C. 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., il. Tese (Doutorado em Ciências Médicas)—Universidade de Brasília, Brasília, 2021.

PEREIRA, E. P. R.; AZEVEDO, P.; GODOI, S. As dificuldades encontradas pela mulher na prevenção contra a candidíase vulvovaginal. Revista JRG de Estudos Acadêmicos, vol. 5, no. 10, p. 198–212, 2022.

PEREIRA SOBRINHO, A. A.; SANTOS, D. K. G.; PEREIRA JÚNIOR, J. L.; ANDRADE, A. R. O.; GARCÊS, T. C. C. S. Fatores de risco para a Candidíase Vulvovaginal Recorrente e a sua associação com a resistência aos antifúngicos. Revista Eletrônica Acervo Saúde, [S.L.], v. 23, n. 3, p. 10462, 27 mar. 2023.

QUEIROZ, K.; OLIVEIRA, A. C. A. de; CAVALCANTI, D. da S. P.; BATISTA, F. L. Aspectos gerais da Candidíase Vulvovaginal: uma revisão de literatura. SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO, v. 8, n. 1, p. 1–14, 2022.

RAVEL, J.; GAJER, P.; ABDO, Z.; SCHNEIDER, G. M.; KOENIG, S. S. K.; MCCULLE, S. L.; KARLEBACH, S.; GORLE, R.; RUSSELL, J.; TACKET, C. O. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proceedings Of The National Academy Of Sciences, [S.L.], v. 108, n. 1, p. 4680-4687, 3 jun. 2010.

REIS, A. F. Análise diferencial da capacidade de formação de biofilmes e sensibilidade antifúngica de *Candida albicans* e espécies não-*albicans* de *Candida* isoladas de pacientes criticamente enfermos sujeitos a eventos adversos relacionados à assistência. 2022. 75 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2022.

RODRIGUES, . A.; DIAS, . P.; LAGO, de L.; NUNES, F. Probióticos e suas aplicações clínicas: Uma abordagem multidisciplinar. Revista Saúde Multidisciplinar, [S. l.], v. 7, n. 1, 2021.

RUSSO, R.; SUPERTI, F.; KARADJA, E.; SETA, F. Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. Mycoses, [S.L.], v. 62, n. 4, p. 328-335, 20 fev. 2019.

SCANAGATTA, V. C. .; FERRAZ, A. L. .; COSTA, H. V. C. C. .; GAMA , A. V. .; PERES, M. C. T. de S. Vaginal microbiota and persistence of human papillomavirus infection. Research, Society and Development, [S. l.], v. 11, n. 6, p. e50111629402, 2022.

SILVA, M. E. C. Candidíase vulvovaginal de repetição - causas, intervenções medicamentosas e profilaxia: revisão integrativa. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso Farmácia - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

SOTOUDEGAN, F.; DANIALI, M.; HASSANI, S.; NIKFAR, S.; ABDOLLAHI, M.. Reappraisal of probiotics' safety in human. Food And Chemical Toxicology, [S.L.], v. 129, p. 22-29, jul. 2019.

SOUZA, S. S.. Avaliação do conhecimento, atitude e prática de profissionais da saúde em relação à prescrição de probióticos numa farmácia universitária. Famamportal.com.br, 2022.

SPARVOLI, G. L. Caracterização da microbiota vaginal, intestinal e oral durante o período gestacional. 2019. 87 f., il. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas Programa de Pós-Graduação de Fisiopatologia - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

STABILE, G.; GENTILE, R. M.; CARLUCCI, S.; RESTAINO, S.; SETA, F. A New Therapy for Uncomplicated Vulvovaginal Candidiasis and Its Impact on Vaginal Flora. Healthcare, [S.L.], v. 9, n. 11, p. 1555, 16 nov. 2021.

STAVROPOULOU, E.; BEZIRTZOGLU, E.. Probiotics in Medicine: a long debate. Frontiers In Immunology, [S.L.], v. 11, p. 1-20, 25 set. 2020.

VAHEDPOOR, Z.; ABASTABAR, M.; SEHAT, M.; TALEBIAN, P.; FINI, T. F.; DASTANPOUR, Z.; HAGHANI, I.; CHELONGARIAN, R.; NAZERI, M. Vaginal and oral use of probiotics as adjunctive therapy to fluconazole in patients with vulvovaginal candidiasis: a clinical trial on iranian women. *Current Medical Mycology*, [S.L.], v. 3, n. 7, p. 36-43, 23 nov. 2021.

VLADAREANU, R.; MIHU, D.; MITRAN, M.; MEHEDINTU, C.; BOIANGIU, A.; MANOLACHE, M.; VLADAREANU, S.. New evidence on oral *L. plantarum* P17630 product in women with history of recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC): a randomized double-blind placebo-controlled study. *European Review For Medical And Pharmacological Sciences*, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 262-267, jan. 2018.

YANO, J.; SOBEL, J. D.; NYIRJESY, P.; *et al.* Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes. v. 19, n. 1, 2019.

ZENG, X.; AN, R.; LI, H.; ZHANG, Y. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with Clotrimazole plus probiotic Lacidophilin Vaginal Capsules: a prospective, real-world study. *Medicine*, [S.L.], v. 102, n. 1, p. 1-8, 6 jan. 2023.