



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

**MARIA EDUARDA CALUMBY DA SILVA**

**CANDIDÍASE VULVOVAGINAL DE REPETIÇÃO - CAUSAS,  
INTERVENÇÕES MEDICAMENTOSAS E PROFILAXIA: REVISÃO  
INTEGRATIVA**

Recife  
2022

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

**MARIA EDUARDA CALUMBY DA SILVA**

**CANDIDÍASE VULVOVAGINAL DE REPETIÇÃO - CAUSAS,  
INTERVENÇÕES MEDICAMENTOSAS E PROFILAXIA: UMA REVISÃO  
INTEGRATIVA**

Projeto do Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à disciplina de TCC2 do curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção de nota.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Beatriz Sotero Siqueira

Recife

2022

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

Silva, Maria Eduarda Calumby da.  
Candidíase vulvovaginal de repetição - causas, intervenções  
medicamentosas e profilaxia: revisão integrativa / Maria Eduarda  
Calumby da Silva. - Recife, 2022.  
38, tab.

Orientador(a): Ana Beatriz Sotero Siqueira  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -  
Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da  
Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2022.

1. Microbiologia. 2. Candidíase. 3. Candida spp.. 4.  
Tratamentos. 5. Epidemiologia. I. Siqueira, Ana Beatriz Sotero .  
(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: 24/10/2022.

**BANCA EXAMINADORA**

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** ANA BEATRIZ SOTERO SIQUEIRA  
Data: 26/10/2022 08:55:42-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

Profa. Dra. Ana Beatriz Sotero Siqueira  
(Presidente e Orientadora)  
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** DANIELLE PATRÍCIA CERQUEIRA MACEDO  
Data: 28/10/2022 16:59:43-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

Profa. Dra. Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo  
(Examinadora)  
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** JORGE BELEM OLIVEIRA JUNIOR  
Data: 26/10/2022 13:50:24-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

Prof. Me. Jorge Belém de Oliveira Júnior  
(Examinador)  
Centro Universitário Maurício de Nassau

---

Prof. Nelson Correia de Oliveira Júnior  
(Suplente)  
Centro Universitário Brasileiro

## DEDICATÓRIA

*À minha mãe e minhas avós.  
Tudo que sou hoje vem do que vocês me ensinaram, mesmo quando não tinha intenção.  
Perseverança e amor são palavras de esperança que me regem e as mesmas são advindas do meu convívio com vocês.*

## AGRADECIMENTOS

A Ele toda honra e toda glória. À Nossa Senhora das Graças, que sempre esteve comigo nessa jornada longa e de tantos caminhos. Ao Espírito Santo que renovou minha fé nos momentos mais difíceis, e, ao meu Anjo da Guarda que foi zeloso e guardador do amor em meu coração.

À minha família, que diante de tantas adversidades nunca soltou minha mão e sempre foi meu maior incentivo para vencer. A graduação é uma conquista minha que reflete o esforço de vocês; mãe, vó Ana e Gabriel, saibam que jamais conseguirei demonstrar tamanha gratidão, pois ela é como meu amor por vocês, do tamanho do Universo.

À minha vó Jaci, meu pai e Guilhermina, que foram presentes, mesmo que não diariamente, em todos os momentos importantes da minha vida. O amor está no carinho, no esforço e na evolução. Eu amo vocês!

Ao meu namorado, meu amor, Matheus Henrique. Sem ele, os dias mais obscuros não teriam clareado. Você é meu elo, meu parceiro, é o amor que sempre sonhei para mim (obrigada Nossa Senhora das Graças). As realizações que planejamos para nós se inicia agora, e eu sei que vamos conquistar todos nossos sonhos juntos. Eu te amo mais que tudo nesse mundo!

Às minhas amigas do grupo “FarmÁcidas” que sempre foram sinônimo de acolhimento perante todas as dificuldades encontradas na graduação. Obrigada por todas risadas, hambúguer’s do Raul ou em qualquer outra lanchonete que saciasse nossa sede em rir e ao mesmo tempo se desesperar por nosso tão sonhado diploma. Juntas entramos, juntas sairemos, e espero que juntas sempre fiquemos. Amo vocês!

“O amor é paciente, o amor é bondoso. Não inveja, não se vangloria, não se orgulha. Não maltrata, não procura seus interesses, não se ira facilmente, não guarda rancor. O amor não se alegra com a injustiça, mas se alegra com a verdade. Tudo sofre, tudo crê, tudo espera, tudo suporta.” Com esse versículo de *Coríntios 13:4-7* eu quero agradecer em especial a minha dupla de todas as horas, M<sup>a</sup> Eduarda Aquino. Obrigada por ser tão especial, sem você, eu não seria quem sou hoje. Kalline

Menezes e Mariana Monteiro, nossos momentos são inesquecíveis e eu sei que o sentimento que se encontra nos nossos corações hoje, vai se perdurar até o fim de nossas vidas. Eu amo e sempre terei um carinho enorme por vocês.

Ao grupo “Acoplamento” que foi meu barco em meio tantos naufrágeos, a qual, juntos, sempre nos recuperamos para que assim pudéssemos seguir nossa rota. A conquista é nossa amigos, e sem vocês, eu sei que o Iceberg UFPE já teria tornado meus dias inspirados no filme “Titânico”.

A todos amigos que formei além da minha turma, dentro dos estágios, e que foram essenciais em minha formação profissional e pessoal. Sentirei falta dos dias de sufoco que resultavam em risadas. Espero voltar trabalhar com vocês, mas agora, como profissional farmacêutica.

À banca de avaliação que é composta por pessoas de extrema importância para mim. Minha orientadora, Ana Beatriz que me guiou da melhor maneira possível e me acolheu de forma graciosa. A minha ex-orientadora, Danielle Macêdo, que me inspira na forma tranquila e com amor que se dedica a vida. A Nelson Correia, meu primeiro chefe, que diante de muitos puxões de orelha sempre me ensinou muito. A Jorge Belém, que ainda não conheço, mas que participará de um grande momento da minha vida, obrigada por isto.

A todos os docentes da Universidade Federal de Pernambuco que participaram da minha formação acadêmica e que de alguma forma me ensinaram algo a mais que não apenas o conteúdo da disciplina. Em especial aos professores Dalci Brondani e professora Angela Amancio que, em minhas maiores dificuldades, acreditaram na minha capacidade e não desistiram de mim.

A todos que participaram e agregaram de alguma forma em meu ingresso na UFPE, mas que hoje não estão mais presentes em minha vida. As lembranças são guardadas por mim com muito carinho. Sou grata.

A todas mulheres com candidíase vulvovaginal de repetição, que por meio de sua doença, permitiram e permitem estudos em prol de um bem comum a todas.

A UFPE, por todos os momentos e conhecimentos. E enfatizo, até logo.

## EPÍGRAFE

*“E sabemos que todas as coisas contribuem juntamente para o bem daqueles que amam a Deus, daqueles que são chamados segundo o seu propósito”.*

*Romanos 8:28*

## RESUMO

A Candidíase vulvovaginal (CVV) é uma infecção no trato geniturinário que acomete as mulheres em idade reprodutiva, a reincidência de tal (CVVR) é caracterizada pela repetição de quatro ou mais episódios de CVV no período de 12 meses e estas infecções são em cerca de 70-90% dos casos por espécies do gênero *Candida*. São descritas clinicamente por prurido e edema vulvar, leucorréia, dispareunia, hiperemia, corrimento, fissuras e eritema vulvovaginal que após o diagnóstico, será indicado uma terapia medicamentosa que pode variar de acordo com a evolução doença, sendo proposto protocolos com base nas classes de antifúngicos. Este trabalho teve como objetivo analisar as causas da recorrência da candidíase vulvovaginal, medidas profiláticas e evolução da intervenções medicamentosas. Diante disso, foi implementada uma revisão integrativa através de consulta em banco de dados como *Sciencedirect*, *National Library of Medicine (PubMed)*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, considerando artigos publicados nessas bases de dados no período de agosto de 2017 a agosto de 2022, escritos em português e inglês com disponibilidade de texto completo em suporte eletrônico, publicados em periódicos nacionais e internacionais. A partir de dados obtidos dos estudos foi possível constatar que atividades sexuais e hábitos comportamentais correspondem a 8 dos 13 artigos analisados que relatam causas de CVVR e que medidas profiláticas, como o uso probióticos, foram determinantes para evitar recorrência. Quanto as interações medicamentosas, foi analisado que ainda se mantém predominante a indicação de terapias com fluconazol e clotrimazol, na qual o fluconazol, quando comparadas a grupos sem tratamentos, é apontado como mais eficaz. Visando a análise epidemiológica é estimado que a prevalência global para CVVR seja de 3.871 a cada 100.000 mulheres, afetando 372 milhões de mulheres ao longo da vida. Logo, conclui-se ao fim desta revisão que a CVVR ainda continua sem indicação elucidada de causa única indicando uma necessidade de maior contribuição científica para que tais sejam estabelecidas e que protocolos de tratamentos e profilaxias sejam mais direcionadas, além da controle no índice de infecções diante dos resultados da prevalência entre mulheres com 24-35 anos que é indicado como grupo com maior índice de levantamento.

**Palavras-chave:** infecção no trato geniturinário; candida; epidemiologia;

## ABSTRACT

Vulvovaginal candidiasis (VVC) is an infection in the genitourinary tract that affects women of reproductive age, the recurrence of such (VVC) is characterized by the repetition of four or more episodes of VVC in a period of 12 months and these infections are in about 70-90% of cases by species of the genus *Candida*. They are clinically described by pruritus and vulvar edema, leucorrhoea, dyspareunia, hyperemia, discharge, fissures and vulvovaginal erythema that after diagnosis, drug therapy will be indicated that may vary according to the evolution of the disease, proposing protocols based on the classes of antifungals . This study aimed to analyze the causes of recurrence of vulvovaginal candidiasis, prophylactic measures and evolution of drug interventions. Therefore, an integrative review was implemented through consultation in databases such as Sciencedirect, National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), considering articles published in these databases from August 2017 to August 2017. 2022, written in Portuguese and English with full text available in electronic support, published in national and international journals. From the data obtained from the studies, it was possible to verify that sexual activities and behavioral habits correspond to 8 of the 13 analyzed articles that report causes of CVVR and that prophylactic measures, such as the use of probiotics, were decisive to avoid recurrence. As for drug interventions, it was analyzed that the indication of therapies with fluconazole and clotrimazole still predominates, in which fluconazole, when compared to groups without treatments, is indicated as more effective. Aiming at epidemiological analysis, it is estimated that the global prevalence for CVVR is 3,871 per 100,000 women, affecting 372 million women throughout their lifetime. Therefore, it is concluded at the end of this review that CVVR still remains without an elucidated indication of a single cause, indicating a need for greater scientific contribution so that they are established and that treatment and prophylaxis protocols are more targeted, in addition to controlling the rate of infections. given the results of prevalence among women aged 24-35 years, which is indicated as the group with the highest index of survey.

**Keywords:** infection in the genitourinary tract; candida; epidemiology;

## LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Tabela 1: Causas de Candidíase Vulvovaginal de Recorrência relatadas no período de 2017 a 2022. ....	26
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**CAM** – *Complementary and Alternative Medicine* (Medicina Complementar e Alternativa)

**CLAE** – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

**CVV** – Candidíase Vulvovaginal

**CVVR** – Candidíase Vulvovaginal de Recorrência

**PCR** – *Polymerase Chain Reaction* (Reação em Cadeia Polimerase)

**SAPs** – *Secreted Aspartic Proteases* (Proteases Aspárticas Segregadas)

**TFD** – Terapia Fotodinâmica

**TRH** – Terapia de Reposição Hormonal

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 CAUSAS DA CANDIDÍASE VULVOVAGINAL	16
2.2 EPIDEMIOLOGIA DO GÊNERO <i>Candida</i>	17
2.3 FATORES DE VIRULÊNCIA DE <i>Candida</i> spp.	17
2.4 TRATAMENTOS PRECONIZADOS PARA CVVR	20
3. OBJETIVOS	23
3.1 OBJETIVO GERAL	23
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
4. METODOLOGIA	24
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
5.1 INDICAÇÕES DE ANTIFÚNGICOS E ALTERNATIVAS PARA TRATAMENTO DE CVVR RELATADAS NO PERÍODO DE 2017 A 2022	28
5.2 DADOS DA PREVALÊNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA CVVR RELATADOS ENTRE OS PERÍODOS DE 2017 A 2022	29
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
REFERÊNCIAS	32

## 1. INTRODUÇÃO

A microbiota humana é exerce diversas funções, dentre elas, o desenvolvimento do sistema imunológico, atuando como barreira contra patógenos. Além disso, é composta por vários microrganismos, incluindo também espécies do gênero *Candida* que vivem de forma simbiótica, na qual, existe uma relação de benefício mútuo: a microbiota em seu papel de abrigo e os micro-organismos como defensores naturais (PEREIRA & FERRAZ 2017; PAPPAS *et al.* 2018).

As leveduras do gênero *Candida* são encontradas na microbiota da mucosa reprodutiva, gastrointestinal e pele. A espécie que mais se destaca é *Candida albicans*, sendo encontrada principalmente no esôfago e também nas mucosas oral e vaginal. Outras espécies, como por exemplo, *C. glabrata* e *C. parapsilosis*, são conjuntamente isoladas da mucosa da vagina, porém com menor proporção (MATSUBARA 2016; SANTOS *et al.* 2018; SILVA *et al.* 2019).

A disbiose (desequilíbrio da microbiota em função da distribuição dos microrganismos) se deve a diversos fatores e condições adequadas para o crescimento exponencial na microbiota do indivíduo, refletindo em algumas doenças, como por exemplo, a diminuição da absorção dos nutrientes (SOLÉ *et al.* 2018).

A Candidíase vulvovaginal (CVV) é uma infecção fúngica do trato geniturinário feminino que acomete cerca de 75% das mulheres em idade reprodutiva e sua sintomatologia é relatada como prurido vulvar (com intensidade variada), dispareunia, hiperemia, corrimento (branco, grumoso e de aspecto caseoso), dentre outros. Entretanto, cerca de 20-30% dos casos são assintomáticos, na qual o paciente acometido tem confirmação por meio de exames laboratoriais (CAUCHIE *et al.* 2017; LINHARES *et al.* 2018; BLAGANJE & BARBIČ 2020; BRAND *et al.* 2020).

Alguns fatores de predisposição podem acarretar esta infecção, sendo eles: higiene ineficaz, gravidez (em virtude do alto estrogênio e glicosúria na mucosa vaginal), uso de contraceptivos orais, antibioticoterapia de largo espectro prolongado, doenças imunossupressoras, predisposição genética, entre outros. (BRANDOLT *et al.* 2017; RODRÍGUEZ-CERDEIRA *et al.* 2020; DOVO *et al.* 2022).

Das mulheres acometidas com CVV, cerca de 50% desenvolvem mais de um episódio ao longo da vida e até 9% apresentam 3 episódios ou mais durante o ano;

tal forma enquadra a forma mais complicada da doença, esta recorrência é denominada por Candidíase Vulvovaginal de Recorrência (BRAND *et al.* 2020; FURTADO *et al.* 2018; LÍRIO *et al.* 2022).

A principal fonte de leveduras vaginais é o trato gastrointestinal (ÁLVARES *et al.* 2007). De acordo com Sherry (2017), a infecção vulvovaginal pode ocorrer por origem endógena, tal como através da translocação da levedura do intestino para o canal vaginal, como também por origem exógena. A contaminação por translocação ocorre devido a proximidade do ânus e da vagina, podendo desencadear com facilidade episódios de CVV (HOLANDA *et al.* 2007; TOZZO & GRAZZIOTIN 2012).

No Brasil, de acordo com alguns estudos, a prevalência da infecção vulvovaginal causada por espécies do gênero *Candida* varia entre 11,8% a 29,7%, entretanto, registros de prevalência são escassos no país. Dentre a prevalência das espécies *Candida*, destaca-se a *C. albicans* representando 65,3%, entretanto, diversos estudos relatam a ocorrência, superior a 20% de *Candida* não-*albicans*, tais como *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* (PFALLER *et al.* 2010; GUNTHER *et al.* 2014; BRANDOLT *et al.* 2017; RODRIGUES *et al.* 2017).

Apesar da grande maioria dos diagnósticos se embasarem na semiologia, torna-se relevante, para a comprovação da doença, a realização de exames específicos que permitam a detecção e identificação do fungo isolado da região anatômica acometida (FERRACIN *et al.* 2005; ANDRIOLI *et al.*, 2009; FURTADO *et al.* 2018). Tais exames laboratoriais incluem análise do perfil bioquímico do fungo, análise morfológica, e até mesmo análise de amplificação celular do gênero *Candida* por meio do método de reação em cadeia da polimerase (PCR), que apesar de serem mais sensíveis, não favorecem a prática clínica, além de serem técnicas mais caras (FREITAS & PIRES 2016; SOBEL *et al.* 2016.b).

Sendo assim, diante do diagnóstico e testes de sensibilidade a antimicrobianos, a terapia medicamentosa varia entre os tratamentos mais comuns para CVV, destacam-se os antifúngicos triazólicos, os derivados poliênicos e os do grupo das equinocandinas. Além destes, algumas terapias não convencionais vêm sendo desenvolvidas e aplicadas, tais como as terapias da Medicina Complementar Alternativa (CAM), tendo exemplo, o uso de preparações à base de plantas, alho e probióticos (LOPEZ 2013; LEAL *et al.* 2016; VIEIRA *et al.* 2017).

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 CAUSAS DA CANDIDÍASE VULVOVAGINAL

As causas que podem predispor o indivíduo a ter CVV e conseqüentemente a recorrência, podem ser elencados pelo uso prolongado de antimicrobianos de largo espectro, paciente com condições de imunossupressão, reposição hormonal, altos níveis de estrogênio, uso de anticoncepcional oral, fatores genéticos, hábitos de higiene ineficaz, entre outros (WATSON *et al.* 2015; HANI *et al.* 2015; PAPPAS *et al.* 2018; BASHH 2019).

O uso de antimicrobianos de largo espectro por tempo prolongado, sendo estes usados com objetivo sistêmico ou intravaginal, podem imunossuprimir o organismo e propiciar cerca de 30% das mulheres a terem maiores chances de predispor CVV (PIROTTA & GARLAND, 2006; SOBEL 2014.a). Os pacientes com imunossupressão podem ser mais propícios a ter CVV, pois, ocorre redução no desempenho do sistema imune, tornando-os mais vulneráveis (FISCHER & BROADFORD 2011).

Outrossim, estudos indicam que mulheres que fazem uso da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) evidenciam mais CVV que as mulheres que não repõem (DUERR *et al.* 2003; BASHH, 2019). Os altos níveis de estrogênio contribuem nestas condições, e, é reconhecido que existe uma susceptibilidade maior a CVV, mulheres que estão em anos reprodutivos, ou em período gestacional. (NWOKDO & BAAG 2000; TARRY *et al.* 2005; BASHH 2019). Além disso, o uso de anticoncepcional oral hormonal também pode tornar o indivíduo mais oportuno a CVV, pois, tal qual, aumentam os níveis de glicogênio vaginal, que reduz a população bacteriana em sua ação de defesa e permite a proliferação fúngica (SUSTR *et al.* 2020).

A patogênese da CVVR tem sua principal causa provavelmente por predisposição genética, e isso reflete a suscetibilidade imunológica localizada e expressada na mucosa vaginal (COLLINS *et al.* 2020). Segundo, Sustr (2020), polimorfismos genéticos em antígenos de grupo sanguíneo e a perda de 9 aminoácidos no domínio de reconhecimento de carboidratos do gene Dectina-1 foram observados em casos de recorrência de CVV.

Associadas a estas causas ou de forma isolada, os hábitos de higiene e estilo de vida podem interferir diretamente a probabilidade de ter CVV. O uso de duchas ou de roupas sintéticas e/ou justas, podem predispor o risco desta infecção, além de

viabilizar com mais facilidade a recorrência (EKPENYANG *et al.* 2012; SHAABAN *et al.* 2015).

## 2.2 EPIDEMIOLOGIA DO GÊNERO *Candida*

A terceira causa de septicemias no mundo é a *Candida* e no Brasil, este gênero está classificado como o sétimo que mais causas infecções sanguíneas, também conhecida como candidemia, que pode ter como agente etiológico a prevalência de algumas espécies, são estas em ordem de maior incidência, respectivamente, *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. glabrata* (PFALLER *et al.* 2010; DOI *et al.* 2016; PAPPAS *et al.* 2018).

Estima-se que a escala de prevalência global para CVVR, diante da aplicação de uma taxa fixa de 6%, seja de 3.871 a 100.000 mulheres, afetando 372 milhões de mulheres ao longo de sua vida. Além disso, cerca de 138 milhões de mulheres desencadeiam esta infecção a cada ano (DENNING *et al.* 2018).

Em um estudo, foi possível analisar que tanto a CVV quanto a CVVR têm altas taxas com relação ao seu índice de prevalência. É estipulado que dos 75% das mulheres acometidas, pelo menos uma vez ao longo da sua vida com CVV, 50% apresentará recorrência quanto a infecção (FARDIAZAR *et al.* 2012).

No ano de 2010, foram analisados os dados do *ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study*, e, segundo este estudo, foi visto que dentre os 5 continentes, foi possível coletar dados de 41 países. A partir dos dados obtidos da América Latina foi possível identificar a maior frequência da espécie *C. albicans* (51,8%), *C. tropicalis* (13,2%), *C. parapsilosis* (10,3%), *C. glabrata* (7,2%) e *C. krusei* (1,4%) (PFALLER *et al.* 2010).

Posteriormente, no ano de 2013, foram coletados os dados no *SENTRY Antifungal Surveillance Program*, para que pudesse ser realizada a vigilância global, e foi possível observar que das espécies, foram distribuídas, de maior para menor incidência as espécies *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. krusei* (CASTANHEIRA *et al.*, 2016).

## 2.3 FATORES DE VIRULÊNCIA DE *Candida* spp.

As espécies do gênero *Candida* são leveduras oportunistas que se tornam patogênicas a partir da baixa imunidade do hospedeiro. Processos infecciosos acontecem a partir do desequilíbrio parasita-hospedeiro, tal qual, permite que os

fatores de patogenicidade das leveduras tenham adesão no indivíduo (MONOD & BORG-VON ZEPPELIN 2002; RIBEIRO 2008).

A colonização das leveduras só é possível a partir da ruptura das barreiras de resistência mecânica, além de manipulação dos processos bioquímicos e físico-químicas do hospedeiro, bem como sua tática em se desvencilhar da imunidade inata. As estratégias do micro-organismo são denominadas de fatores de virulência e resultará na infecção por tais (RIBEIRO 2008; POULAIN 2015; POLKE *et al.* 2015).

Um dos principais fatores de virulência do gênero *Candida* advém da morfologia das células da levedura. O blastoconídio vai influenciar na adesão da célula do hospedeiro, além deste, existe também as hifas, podendo ser pseudo-hifas, e estas estão intimamente relacionados à capacidade de invasão no tecido do acometido (SUDBERY 2011; THOMPSON *et al.* 2011; MAYER *et al.* 2013).

Além da morfologia celular, outros fatores são primordiais e contribuem para adesão e colonização, são estes: expressão de adesinas, secreção de enzimas hidrolíticas, polimorfismo, variabilidade fenotípica e formação de biofilme (THOMPSON *et al.* 2011; SILVA *et al.* 2012; MAYER *et al.* 2013; POLKE *et al.* 2015).

A adesão do microrganismo na células do hospedeiro estão ligadas diretamente a expressão de adesinas, como exemplo as glicoproteínas e proteínas do tipo lectinas, estas têm a capacidade de identificar os receptores celular do sistema complemento do hospedeiro. No organismo afetado pelo gênero *Candida*, os receptores das adesinas são fibrinas, laminina e fibronectina, são estas que permitem a colonização na matriz extracelular (RIBEIRO 2008).

Nesta perspectiva, a secreção de fosfolipases, assim como lipases extras e intracelulares (enzimas hidrolíticas), vão influenciar na invasão e penetração do microrganismo na célula do hospedeiro. Existem algumas espécies do gênero *Candida*, como por exemplo, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. dubliniensis* que destacam-se pela produção das proteases aspárticas segregadas (SAPs), estas participam do processo de alteração e desintegração das membranas da célula do organismo afetado (MONOD & BORG-VON ZEPPELIN 2002; SCHALLER *et al.* 2005; CAUCHIE *et al.* 2017).

Diante das diferentes morfologias celulares é conferido ao gênero *Candida* a denominação de polimorfismo. A reprodução destas espécies ocorre por gemulação, conferindo à célula uma característica oval, comum das leveduras. Tais podem se

desenvolver também na forma de hifas, e isso acontece devido à produção de tubos germinativos que convertem a levedura para o formato de micélio, favorecendo assim a maior aderência no organismo do indivíduo e dificultando a fagocitose extra e intracelular do sistema imune (CARDOSO 2004; RIBEIRO 2008; GOW *et al.* 2012).

À frente das estratégias de adesão, o sistema imune, em sua tentativa de combate, libera as células de defesa contra o organismo oportunista. Neste processo, os blastoconídeos são fagocitados por macrófagos e neutrófilos, e diante desta ação, produzem hifas e secreção de proteases, que, quando associados, conseguem matar as células fagocíticas, se desvencilhando do sistema imunológico (KHAN *et al.* 2010).

Para que as leveduras se adaptem às mudanças do organismo humano durante a aderência e penetração, é necessário que os mesmos sofram mudanças fenotípicas, tal qual garante sucesso no adesão e disseminação dentro do hospedeiro (KULETA *et al.* 2009).

O fenômeno *switching* é uma expressão de variabilidade fenotípica que ocorre de forma espontânea em estado de estresse e é caracterizado por ser reversível. É a partir desta mudança que os aspectos morfológicos da espécie *C. albicans* sofre alterações nas propriedades da superfície, no metabolismo, atributos bioquímicos e moleculares da colônia (RIBEIRO 2008; KHAN *et al.* 2010).

À vista disso, os blastoconídeos e as hifas se organizam de forma irreversível, tais quais, associados a um substrato ou embebidos a matriz extracelular de sua própria célula, formam o chamado biofilme. A formação de tal está ligada intimamente ao crescimento de sua colônia e sua longevidade ao meio que deve ser enriquecido em nutrientes (CARDOSO 2004).

O processo de desenvolvimento até a formação de um biofilme dura entre um ou dois dias e pode ser classificado em três fases. Inicialmente, os blastoconídeos irão aderir à célula, de forma superficial. Logo após, com a produção de adesinas e com a aderência aos receptores do hospedeiro, ocorre a interação hidrofóbica e eletrostática, primordial para proteção das leveduras (SUZUKI 2009).

Na fase 2, as células em que o organismo têm adesão, há proliferação e a partir disto é possível observar microcolônias, tais quais produzem matriz extracelular, no intuito de nutrir e manter a sobrevivência. É nesta fase que existe a comunicação intercelular que leva a mudança da expressão de genes, sendo

responsáveis pela transição de leveduras para hifas e/ou pseudo-hifas na parede celular. Sendo assim, a rede constituída tem crescimento de acordo com a matriz extracelular e que a mesma promove um crescimento tridimensional (SUZUKI 2009).

As vantagens do organismo se manter neste formato de biofilme é devido o aumento da capacidade de captar nutrientes, favorecendo o crescimento, propiciam a proteção contra fagocitose, radiações UV e desidratação. Além destes, existe também a maior vantagem que é a resistência a antifúngicos, que apesar de diversos parâmetros, um dos principais esta ligado a limitação da difusão do agente antifúngico pela matriz extracelular (DONLAN & COSTERTAN 2002; CARDOSO 2004; SUZUKI 2009).

#### 2.4 TRATAMENTOS PRECONIZADOS PARA CVVR

O tratamento pode ser feito por via oral ou tópica e proporciona redução dos sintomas, sendo paliativo, até obter seu objetivo que é a cura. A determinação da terapia a ser usada será dependente da evolução da doença, avaliação do histórico do paciente, e, dos resultados obtidos para que seja definido um diagnóstico (PEIXOTO *et al.* 2014).

A terapia por agentes orais são mais eficazes que os antifúngicos tópicos. Sendo assim, o Ministério da Saúde (2015) aconselha um protocolo específico para CVVR, a terapia deve ser feita pela administração via oral de fluconazol 150mg, uma vez ao dia, nos dias 1, 4 e 7 do tratamento. Tal protocolo é seguido por um tratamento programado com o uso do mesmo medicamento, uma vez por semana até completar 6 meses.

O protocolo recomendado pelas Diretrizes Nacionais e Internacionais para CVVR difere e é indicado o uso tópico intravaginal de clotrimazol 1% ou nistatina, e se de uso oral, fluconazol 150mg, tal qual podendo ser substituído também por itraconazol 100mg tendo tempo de terapia variando de 1 a 2 semanas. Este protocolo é seguido pelo tratamento programado, e é recomendado o uso de fluconazol 150mg ou de itraconazol 100mg, de forma semanal por um mês (WATSON & PIROTTA 2011).

Entretanto, outros estudos viabilizaram um protocolo, sendo associado ou não, para os casos de CVVR. Nestes estudos, é recomendado a administração oral de fluconazol 150mg (de forma individual, ou associada com cetoconazol 200mg), sendo o paciente imunocomprometido ou não, podendo ser um tratamento de dose

única, por fluconazol 150mg, ou com cetoconazol 200mg, em até 14 dias (FERRACIN & OLIVEIRA 2005; PEIXOTO *et al.* 2014; THERAPEUTIC GUIDELINES 2015).

Um estudo *in vitro* analisou e comparou a ação individual dos medicamentos fluconazol 150mg e cetoconazol 200mg, tendo como resultado a comprovação de que a ação antifúngica do fluconazol 150mg é mais eficaz que a do cetoconazol 200mg (WILDFUWER *et al.* 1997). Em um outro estudo, foi feita a comparação do fluconazol 150mg com o itraconazol 400mg e foi possível avaliar, a partir da administração em pacientes aleatórias, que as que fizeram uso do itraconazol 400mg tiveram a taxa recidiva maior que as que usaram o fluconazol 150mg (CARVALHO *et al.* 2002).

Segundo Carvalho (2002), isso é possível devido a vantagem farmacocinética que o fluconazol 150mg tem no tecido vaginal, podendo o mesmo permanecer por, no mínimo, 3 dias após a administração oral. Entretanto, o itraconazol tem duração menor, sendo aderido ao tecido vaginal por, no máximo, 3 dias.

Dados obtidos pelo *ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study*, em 2010, estudou a resistência dos antifúngicos, sendo assim, foi visto que as espécies *C. glabrata* e *C. krusei* foram resistentes a medicação fluconazol 150mg em cerca de 15,1% e 66,8%, respectivamente. Ainda assim, fazendo co-relação aos dados do *SENTRY Antifungal Surveillance Program*, com dados obtidos em 2013, foi possível observar o perfil de resistência quanto a medicação fluconazol 150mg das cepas, *C. glabrata* foi de 12%, *C. tropicalis* 11,6% e *C. albicans* 0,4% (PFALLER *et al.* 2010; CASTANHEIRA *et al.* 2016).

Os protocolos com tratamentos tópicos podem chegar a cerca de 80% de cura microbiológica em 95% dos casos. A administração intravaginal e sem associações de clotrimazol, terconazol e ácido Bórico (o último em forma de supositório), são as mais comuns e podem variar de 7 a 14 dias de tratamento, ou, dependendo da medicação, aplicação única (FEUERSCHUETTE *et al.* 2010; PEIXOTO *et al.* 2014).

Outrora, tratamentos convencionais nem sempre são bem sucedidos, e por isso, devido a estas limitações, a *Complementary and Alternative Medicine* (CAM), a partir do uso de preparações à base de plantas, alho e probióticos, é altamente aceitável por cerca de 40% das mulheres que são acometidas com CVV, as mesmas usam com o intuito não apenas de cura, mas como ação preventiva também (PIROTTA *et al.* 2003; LOPEZ 2013; PAPPAS *et al.* 2015).

Novas perspectivas de tratamento tem sido cada vez mais fundamentadas para que assim, possam agregar nas terapias contra CVV, além de poder corroborar quanto a manutenção, principalmente das mulheres acometidas com a recorrência. Sabendo disto, o estudo de Da Silva (2022) teve o objetivo de produzir nanopartículas contendo fluconazol e propólis, tal estudo avaliou parâmetros de tamanho e polidispersão, por meio técnicas de espectrofotometria UV e Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). O resultado foi satisfatório, os testes de eficácia levam a garantir que o método é seguro e que o tratamento possui efeitos adversos menores ou até mesmo inexistentes (DA SILVA *et al.* 2022).

A utilização da Terapia Fotodinâmica (TFD) pode ser coadjuvante para obtenção da cura, na qual, o fundamento parte do princípio do uso da luz LED, que, quando na presença de oxigênio ativam os agentes fotossensibilizantes e estes podem produzir efeitos fungicidas e bactericidas, sem prejuízo para as células humanas. Seu uso tem eficácia comprovada quando aplicado na mucosa oral, com altas concentrações do fotossensibilizador azul de metileno, tal qual possui boa penetração, quando ativado por meio da TFD (TEICHERT *et al.* 2002; SENA 2013).

Além destas, outra perspectiva de tratamento é a vacina NDV-3, que diante dos resultados estava na fase 2 do ensaio clínico e que pode ser promissora no tratamento de infecções fúngicas. Esta vacina, a princípio é imunógena, ou seja, ela induz a resposta imune específica (SUI *et al.*, 2017).

Logo, diante destas informações, é relevante que a presente revisão analise possíveis causas afim de elucidar quais corroboram com esta patologia, e a partir disso, determinar ajustes para melhor direcionamento das terapias convencionais e não convencionais. Além disso, a falta de atualização diante desta doença é preocupante, visto a prevalência das cepas de *C. albicans* e incidência das não-albicans pois assim será dificultado os meios de tratamentos.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Analisar as causas da recorrência da candidíase vulvovaginal, medidas profiláticas e da intervenção medicamentosa.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Constatar causas que corroboram com a recorrência de candidíase vulvovaginal;
- Verificar a frequência de indicações dos antifúngicos e não-antifúngicos para candidíase vulvovaginal de recorrência;
- Avaliar dados epidemiológicos da prevalência de candidíase vulvovaginal de recorrência.

#### 4. METODOLOGIA

Esta revisão de literatura foi uma abordagem integrativa, e sua investigação foi realizada através dos bancos de dados *Scencedirect*, *National Library of Medicine (PubMed)*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*. As palavras-chave usadas foram: infecção no trato geniturinário, candida e epidemiologia; estas também foram utilizadas para busca nas línguas portuguesa e inglesa.

Os critérios de inclusão utilizados foram artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais, no período de agosto de 2017 a agosto de 2022, escritos em português e inglês com disponibilidade de texto completo em suporte eletrônico. A plataforma *PubMed* que possibilitou o melhor direcionamento dos artigos em prol do tema proposto.

Como critérios de exclusão, foram retirados os artigos que não relatam o estudo no tema proposto ou publicado antes de 2017 e em idiomas diferentes das línguas portuguesa e inglesa. Não foram utilizados livros, capítulos de livros, anais de congressos ou conferências como fonte de dados.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na base de dado *PubMed* foram encontrados 70 artigos a partir da aplicação dos descritivos e da leitura dos resumos que indicam associação ao tema, outrossim, no banco de dados da *ScienceDirect*, foi obtido 59 artigos e *Scielo* não apresentou artigos com o filtro de artigos nos últimos 5 anos. No total, foram selecionados 129 artigos nas bases de dados mencionadas. Deste total, 116 foram excluídos, sendo selecionados 13 artigos por contemplarem os critérios determinados.

As causas de CVVR são diversas, englobam desde fatores genéticos a situações comportamentais diárias, tais como o uso de duchas, protetores diário, uso de roupas sintéticas, dentre outras (RUSSO *et al.* 2019; LINES *et al.* 2020). Por mais que existam suposições, ainda são poucas as evidências científicas que comprovem o motivo real para que a recorrência exista. Diante dos 13 artigos selecionados para os resultados desta revisão, apenas 8 estudos apresentaram discursiva direcionando as causas das quais estão explícitas na Tabela 1.

**Tabela 1: Causas de Candidíase Vulvovaginal de Recorrência relatadas no período de 2017 a 2022.**

CAUSAS	COOKE <i>et al.</i> 2022	LÍRIO <i>et al.</i> 2021	ASKARI <i>et al.</i> 2020	COLLINS <i>et al.</i> 2020	LINES <i>et al.</i> 2020	RUSSO <i>et al.</i> 2019	XUE <i>et al.</i> 2017	ALATOOM <i>et al.</i> 2018	DENNING <i>et al.</i> 2018	HEDAYATI <i>et al.</i> 2018	HILMIOĞLU-POLAT <i>et al.</i> 2018	BLOSTEIN <i>et al.</i> 2017	XIE <i>et al.</i> 2017
ANTIMICROBIANOS					X	X			X				X
ANTICONCEPCIONAL					X						X		X
ATIVIDADE SEXUAL					X	X			X		X		X
CORTICOSTERÓIDE						X							
DIABETES						X							X
DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS											X		X
DISTÂNCIA ANO vaginal (<3cm)											X		
ESPERMÍCIDAS													X
FATOR GENÉTICO		X		X		X						X	
GRAVIDEZ													X
HÁBITO COMPORTAMENTAL		X			X	X					X		X
IMUNOSSUPRESSÃO		X							X				X
LACERAÇÃO PERIANAL											X		
NÍVEIS DE ESTROGÊNIO				X	X								
NÍVEL BAIXO DE Fe <sup>2+</sup>					X								
PRESERVATIVOS											X		
TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL				X	X				X				

Fonte: autores próprios, 2022.

A partir da Tabela 1 foi possível analisar a recorrência em que as causas são citadas; atividade sexual e hábitos comportamentais foram relatados em 5 artigos dos 13 dados obtidos para análise. A indicação de contaminação por meio sexual, de acordo com Xie *et al.* (2017) é devida a atividade sexual anal e vaginal associada. No entanto, apesar de não ser considerado sexualmente transmissível, os autores Denning *et al.* (2018) relatam uma possível infecção advinda de parceira. O mesmo estudo indica o aumento das taxas de CVVR em população com mais de 50 anos que são sexualmente ativa e que fazem uso de TRH, porém, as evidências são limitadas (LINES *et al.* 2020).

Os hábitos comportamentais, tais como o uso de duchas, protetores diários, roupas sintéticas, depilação vaginal, dentre outras são elencados como rotineiros e possíveis causas (XIE *et al.* 2017; HILMIOĞLU-POLAT *et al.* 2018; RUSSO *et al.* 2019; LINES *et al.* 2020).

Outrossim, 4 artigos indicam que as causas relacionadas a fatores genéticos presente nas mulheres e o uso prolongado de antimicrobianos em largo espectro. A mutação genética foi elencada como fator predominante por Russo *et al.* (2019) e Blostein *et al.* (2017), na qual, tal indica que a heterogeneidade no alelo MBL2B das mulheres aumentou o risco de CVVR em até 4 vezes. Além disso, foi identificado um polimorfismo no receptor *toll-like2* dos indivíduos, fazendo com que tivessem CVVR quase 3 vezes mais.

Assim como o uso de antimicrobianos em largo espectro por tempo prolongado, além de imunossuprimir o organismo, possibilita a destruição em potencial da proteção natural dentro da mucosa vaginal. A consequência da terapia com base em tal se resume a grande percentual de casos relatados nas pesquisas elencadas na Tabela 1 (XIE *et al.* 2017; DENNING *et al.* 2018; RUSSO *et al.* 2019; LINES *et al.* 2020).

O uso de anticoncepcionais orais, terapia de reposição hormonal e imunossupressão foram observados em 3 artigos diante dos 13 dados analisados; isso se deve provavelmente ao aumentam dos níveis de glicogênio vaginal, e, com relação ao comprometimento imuno, a prevalência se detém a diminuição da defesa do sistema imune; tais fatores favorecem CVVR. Outras causas observadas, como os níveis de estrogênio, uso de dispositivos intrauterinos e diabetes são listados em 2 dos estudos e com menor índice foram relatadas as demais causas com levantamento em apenas 1 artigo diante dos dados levantados.

## 5.1 INDICAÇÕES DE ANTIFÚNGICOS E ALTERNATIVAS PARA TRATAMENTO DE CVVR RELATADAS NO PERÍODO DE 2017 A 2022

Diante dos dados analisados para revisão presente, apenas 6 artigos apresentaram levantamento e discussão sobre a evolução de tratamentos, sendo feitos de forma associada ou não. Diante da análise de 4 fontes foi possível analisar maior indicação do uso de terapias com fluconazol e clotrimazol, sendo o primeiro um dos melhores tratamentos em combate a CVVR (LÍRIO *et al.* 2021). Os autores do estudo de Collins *et al.* (2020) mostram que o uso isolado de fluconazol em 147 pacientes resultou em 77,6% de cura destes. Ainda assim, Cooke *et al.* (2022) demonstram a partir de uma comparação de um grupo que fez uso de fluconazol *versus* grupo placebo, na qual, a taxa de reincidência foi de 17% (n=46/270) para os que usaram o antifúngico e de 63% (n=156/248) para os que não fizeram tratamento.

O dados obtidos do uso da medicação clotrimazol foi provida de estudos que fizeram protocolos por meio de tal, sendo de forma associada ou não. Os autores Russo *et al.* (2019) apresentaram resultados quanto o uso tópico intravaginal de clotrimazol, no entanto, o mesmo foi associado a um pool de *Lactobacillus* da marca Respecta® (tendo como objetivo a diminuição no tempo da recorrência). Tal estudo foi feito em duplicidade de grupos (T4 e T5) que fizeram uso de clotrimazol intravaginal + probióticos *versus* grupo placebo e teve como resultado respectivo de reincidência em 33,3% e 29,2% *versus* 91,7% e 100% do grupo placebo. Além da comparação feita com fluconazol, os autores Cooke *et al.* (2022) fizeram co-relação no uso do clotrimazol intravaginal *versus* grupo placebo, na qual, o resultado da recorrência a partir do uso de tal medicação foi 38% (n=18/48) *versus* 76% (n=31/41) dos que não fizeram nenhum tratamento. Entretanto, Lírio *et al.* (2021) relata que o uso de clotrimazol tem baixa eficácia diante de mulheres com CVVR.

O uso de itraconazol para tratamento de CVVR foi constatado em 3 estudos dos dados consultados. Autores do estudo de Lines *et al.* (2020) indicam o uso de itraconazol em substituição ao uso de fluconazol, se tal for contra-indicado. Além disso, assim como relatado no uso de clotrimazol, Lírio *et al.* (2021) inidica o itraconazol com baixa eficácia diante da recorrência.

O uso de cetoconazol e probióticos é relatado por 2 estudos dos dados que compõe esta revisão. O cetoconazol, da mesma forma que o itraconazol, teve resultados sem destaque isolado, sendo comparado a partir do uso em grupos de

forma aleatória, no entanto, de acordo com Lírio *et al.* (2021) e Cooke *et al.* (2022) tal medicação diminuiu a recorrência dos grupos em que foi feito o seu respectivo uso. O uso de probióticos como terapia adjuvante, foi elencada também nos estudos de Xie *et al.* (2017), tal expõe resultados a partir do uso da associação (antifúngico + probiótico) e uso isolado de antifúngicos convencionais. O estudo em questão resultou na cura de, respectivamente, 82,42% (n=286/347) e 72,13% (n=251/348), ademais, foi analisado a taxa de recorrência pós tratamento que resulta em 4,95% (n=10/202) em pessoas que fizeram a associação com probióticos e 14,51%(27/186) dos que fizeram uso apenas de protocolos convencionais.

As medicações demais (imidazol e nistatina), foram pouco evidenciadas nos dados e por isso tiveram menor índice de levantamento com 1 artigo contendo discursiva sobre.

## 5.2 DADOS DA PREVALÊNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA CVVR RELATADOS ENTRE OS PERÍODOS DE 2017 A 2022

Dos dados analisados, apenas 4 estudos propuseram dados epidemiológicos com a prevalência de CVVR. As variações entre os padrões dos estudos dificultam a associação das informações, assim como a escassez de atualização dos artigos diante da nova perspectiva da população.

Mesmo assim, diante da co-relação dos dados obtidos que foram é possível observar os dados discutidos no artigo de Blostein *et al.* (2018) entre mulheres com mais de 18 anos. Tal pesquisa foi obtida a partir de uma plataforma on-line e estimou que, em 2013, das 2.000 mulheres participantes 8% estavam com CVVR, tendo a taxa de prevalência de 9%. No entanto, no ano de 2016, essa estimativa variou de 5 a 8% de prevalência, e das 2.391 mulheres americanas, 6,3% estavam com CVVR. Ambas pesquisas foram feitas em 1 ano, com a finalidade do acompanhamento dos episódios de CVV.

Outrossim, também é possível observar o total de mulheres nos países do Irã e da Turquia *versus* o total de mulheres com CVVR. O estudo realizado por Hedayati *et al.* (2018) e Hilmioğlu-Polat *et al.* (2018) realizaram comparações entre mulheres com a idade entre 15-50 anos *versus* a prevalência de recorrência de CVV em países diferentes. A divergência entre os estudos se refere aos anos de análise, pois, os autores do estudo de Hilmioğlu-Polat *et al.* (2019) que elencam a prevalência da doença na Turquia, foram feitas entre os anos de 1920 a 2017, ao

contrário de Hedayati *et al.* (2018), que faz o levantamento no Irã apenas do ano de 2016.

A partir dos dados obtidos do estudo de Hedayati *et al.* (2018), foi possível observar a notificação de 2.791.568 mulheres com CVVR, estimando 9.280 mulheres a cada 100.000, o que se refere a uma taxa de 12,3% de prevalência da doença, tal qual é consideravelmente alta quando comparada a outros países. Os autores da pesquisa defendem que as taxas podem ser superestimadas devido ao campo de pesquisa, e que isso pode ter influenciado nos resultados. Contrapondo, o cálculo para taxa de prevalência da pesquisa de Hilmioğlu-Polat *et al.* (2019) diverge da anterior e é realizada a partir de uma estimativa de 6% da população de mulheres entre 15-50 anos, entre 1920 a 2017, na qual, das 1.350.371 notificações, estima-se que 3.342 mulheres a cada 100.000 têm CVVR.

Em virtude do padrão de estudo utilizado, ainda é possível analisar os dados mundial da taxa prevalência dos autores Denning *et al.* (2018) que assemelhasse ao padrão de estudo de Hilmioğlu-Polat *et al.* (2019) devido à determinação de uma taxa fixa (6%), mediante a revisão dentre os anos de 1985 a 2016, onde estimou que 137.627.000 mulheres em todo o mundo são afetadas por CVVR e que a taxa de prevalência é de 3.871 a cada 100.000 mulheres com idades entre 15-54 anos. Além disso, foi possível categorizar também no estudo de Denning *et al.* (2018), analisando de forma global, a maior prevalência de CVVR entre grupos de idade foi do grupo entre 25-34 anos.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O banco de dados que evidenciou maior levantamento de estudos referentes ao tema proposto foi o *PubMed*, o mesmo possibilitou aplicação de descritores que facilitaram a busca, que, em controversa, os demais não possuíam, o que prolongava a busca sendo preciso ter um olhar mais preciso.

Mesmo assim, diante dos resultados obtidos, conclui-se que a CVVR possivelmente está mais relacionada a atividades sexuais e ao ciclo repetido de maus hábitos comportamentais que quaisquer outros fatores que possam contribuir para tal. Diante disso, é necessário que mais estudos possam ser feitos a fim de revisar e elucidar se existem possibilidades da candidíase vulvovaginal seja transmissível por sexo e se com a redução de maus hábitos há uma redução no tempo de recorrência.

A evolução nas terapias de CVVR, mesmo diante do avanço dos anos, ainda se perpetua no uso de fluconazol 150mg. A medicação em questão ainda se mantém em destaque, visto que foi consultada na maioria dos dados, e com bons resultados contra as espécies do gênero *Candida*, tanto em uso de manutenção quanto de cura.

O uso tópico de clotrimazol também foi frequente, porém, relatado como pouco eficaz contra casos de CVVR. Porém, com a associação do uso de probióticos de forma profilática foi possível observar ótimos resultados, evidenciando assim a possibilidade deste substituir as terapias medicamentosas convencionais que podem causar efeitos colaterais em troca da alternativa associativa que pode diminuir o tempo de recorrência em até 6 meses.

A partir da análise de dados de prevalência epidemiológica, é possível notar que o grupo de mulheres com 25-34 anos estão em anos reprodutivos e que isso pode ser indicativo de causa. Todavia, certa inconsistência na determinação do cálculo da taxa de prevalência da CVVR, e, diante da irregularidade no padrão dos estudos, assim como, as diferentes estruturas etárias das populações que dificultam a assertividade dos dados analisados, além de impossibilitar associações em conjunto de autores.

## REFERÊNCIAS

ALATOOM, A. *et al.* Persistent candidemia despite appropriate fungal therapy: First case of *Candida auris* from the United Arab Emirates. **International Journal of Infectious Diseases**. 2018; 70(36-37).

ÁLVARES, C.A. *et al.* Vulvovaginal candidiasis: susceptibility factors of the host and virulence of the yeasts. **J Bras Patol Med Lab**. 2007; 43(5): 319-327.

ASKARI, S.F. *et al.* Effect of a novel herbal vaginal suppository containing myrtle and oak gall in the treatment of vaginitis: a randomized clinical trial. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. 2020; 28(2) 603-614.

BASHH. **British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of vulvovaginal candidiasis**. 2019; <https://www.bashhguidelines.org/media/1223/vvc-2019.pdf>.

BLAGANJE M.; BARBIĆ M. Vaginal Yeast Infection. **Curr Bladder Dysfunct Rep**. 2020; 15(4): 325–31.

BLOSTEIN, F. *et al.* Recurrent vulvovaginal candidiasis. **Annals of Epidemiology**. 2017; 27(9): p. 575-582. e3.

BRAND, S.R. *et al.* A Randomized Phase 2 Study of VT-1161 for the Treatment of Acute Vulvovaginal Candidiasis. **Clinical Infectious Diseases**. 2020; 73(7): p. 1518-1524.

BRANDOLT, T. M. *et al.* Prevalence of *Candida spp.* in cervical-vaginal samples and the *in vitro* susceptibility of isolates. **Braz. J. Microbiol**. 2017; 48 (1): 145-150.

BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Brasília: Ministério da Saúde**; 2015.

CARDOSO, B.C. **Efeito de antifúngicos em suspensões e biofilmes de *Candida albicans* e *Candida dubliniensis***. 2004. 75f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Departamento de Engenharia Biológica da Universidade do Minho, Universidade do Minho, 2004.

CARVALHO, N.S. *et al.* Estudo multicêntrico comparativo entre fluconazol e itraconazol no tratamento da candidíase vulvovaginal. **Rev Bras Med.** 2002; 59(4): 244-9.

CASTANHEIRA, M. *et al.* Antifungal susceptibility patterns of a global collection of fungal isolates: results of the SENTRY Antifungal Surveillance Program (2013). **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.** 2016; 85: 200-204.

CAUCHIE, M. *et al.* *Candida* and its dual lifestyle as a commensal and a pathogen. **Research in Microbiology.** 2017; 168(9-10): 802-810.

COLLINS, L.M. *et al.* Prognosis and long-term outcome of women with idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis caused by *Candida albicans*. **Journal of Lower Genital Tract Disease.** 2020; 24(1): p. 48-52.

COOKE, G. *et al.* Treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis (thrush). **Cochrane Database of Systematic Reviews.** 2022; n. 1.

DA SILVA, J.T. *et al.* Fluconazol e própolis co-encapsulados em nanopartículas mucoadesivas para o tratamento da candidíase vulvovaginal. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases.** 2022; (26):101917.

DENNING, D.W. *et al.* Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. **The Lancet infectious diseases.** 2018; 18(11): p. e339-e347.

DIRETRIZES TERAPÊUTICAS e TG: Antibiótico. Edição atualizada de junho de 2019. **Melbourne, Victoria: Therapeutic Guidelines Limited.** 2015.

DOI, A.M. *et al.* Epidemiology and microbiologic characterization of nosocomial candidemia from a Brazilian national surveillance program. **PloS one.** 2016; 11(1): e0146909.

DONLAN, R.M.; COSTERTON, J.W. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms. **Clin. Microbiol. Rev. Washington.** 2022; 15 (2): p.167-193.

DOVO, E.E. *et al.* First detection of mutated ERG11 gene in vulvovaginal *Candida albicans* isolates at Ouagadougou/Burkina Faso. **Bmc Infectious Diseases.** 2022;

22(1): p. 678-686.

DUERR, A. *et al.* Incident and persistent vulvovaginal candidiasis among human immunodeficiency virus-infected women: Risk factors and severity. **Obstet Gynecol.** 2003; 101: 548-56.

EKPENYONG, C.E. *et al.* Recurrent vulvovaginal candidosis among young women in south eastern Nigeria: the role of lifestyle and health-care practices. **Int J STD AIDS.** 2012; 23: 704-9.

FARDIAZAR, Z. *et al.* Vulvovaginitis candidiasis recurrence during pregnancy. **Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS.** 2012; 15(8): p. 399-402.

FERRACIN, I.; OLIVEIRA R.M.W. Corrimento vaginal: causa, diagnóstico e tratamento farmacológico. **Infarma.** 2005; 17(5/6): 82-6

FEUERSCHUETTE, O.T.M. *et al.* Candidíase vaginal recorrente: manejo clínico. **Femina.** 2010; 38(2): 31-36.

FISCHER, G.; BRADFORD J. Vulvovaginal candidiasis in postmenopausal women: the role of hormone replacement therapy. **J Low Genit Tract Dis.** 2011;15: 263-7.

FREITAS, B.; PIRES, D.V.D.C. Fatores de risco associados à candidíase vulvovaginal. **Rev. Saúde em Foco.** 2016; 8 (1): p. 247-252.

FURTADO, H.L.A. *et al.* Fatores predisponentes na prevalência da candidíase vulvovaginal. **Revista de Investigação Biomédica.** 2018; 10(2): p. 190-197.

GOW, N.A.R. *et al.* *Candida albicans* morphogenesis and host defense: discriminating invasion from colonization. **Nat. Rev. Microbiol, Londres.** 2012; 10(2): p. 112-122.

GUNTHER, L. S. A. *et al.* Prevalence of *Candida albicans* and non-albicans isolates from vaginal secretions: comparative evaluation of colonization, vaginal candidiasis and recurrent vaginal candidiasis in diabetic and non-diabetic women. **São Paulo Med. J.** 2014; 132 (2): 116-120.

HANI, L. *et al.* Candidiasis: a fungal infection-current challenges and progress in prevention and treatment. **Infectious Disorders-Drug Targets**. 2015; (15): 42-52.

HEDAYATI, M.T. *et al.* Burden of fungal infections in Iran. **The Journal of Infection in Developing Countries**. 2018; 12(10): p. 910-918.

HILMIOĞLU-POLAT, S. *et al.* Estimated burden of serious human fungal diseases in Turkey. **Mycoses**. 2019; 62(1): p. 22-31.

KHAN, M.S.A. *et al.* Virulence and Pathogenicity of Fungal Pathogens with Special Reference to *Candida albicans*. Combating Fungal Infections. In: AHMAD, I., *et al.* Combating Fungal Infection: problems and remedy. **Berlin: Springer**. 2010; p.21-45.

KULETA, J.K. *et al.* Fungi pathogenic to humans: molecular bases of virulence of *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* and *Aspergillus fumigatus*. **Acta Bioch. Pol, Warsaw**. 2009; 56(2): p. 211-224.

LEAL, M.R.D. *et al.* Treatment of vulvovaginal candidiasis and new therapeutic perspectives: a narrative review. **ResearchGate**; 2016.

LINES, A. *et al.* Recurrent vulvovaginal candidiasis. **BMJ**. 2020; v. 369.

LINHARES, I.M. *et al.* Vaginites e vaginoses. **São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)**. 2018.

LÍRIO, J. *et al.* Antifungal (oral and vaginal) therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. **Revista da Associação Médica Brasileira**. 2022; 68(2): 261–267.

LOPEZ, J.E.M. Candidíase (vulvovaginal). **BMJ Clin Evid**. 2013; (3): 0815.

MATSUBARA, V.H. **Efeito de bactérias probióticas sobre *Candida albicans*: ensaios e cultura de macrófagos e de biofilme**. Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2016.

MAYER, F. L. *et al.* *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. **Virulence**. 2013; 4(2): 119-128.

NWOKOLO, N.C.; BOAG F.C. Chronic vaginal candidiasis. Management in the

postmenopausal patient. **Drugs Aging**. 2000; (16): 335-9.

PAPPAS, P.G. *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by Infectious Diseases Society of America. **Doenças Infecciosas Clínicas**. 2015; 62(4): e1-e50.

PAPPAS, P.G. *et al.* Invasive candidiasis. **Nature Reviews Disease Primers**. 2018; (4): 18026.

PEIXOTO, J.V. *et al.* Candidíase: uma revisão de literatura. **BJSCR**. 2014; 8(2):75-82

PEREIRA, I.G.; FERRAZ, I.A.R. Suplementação de glutamina no tratamento de doenças associadas à disbiose intestinal. **Revista Brasileira de Saúde Funcional**. 2017.

PFALLER, M.A. *et al.* Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. **Journal of Clinical Microbiology**. 2010; (48): 1366-1377.

PIROTTA, M.V. *et al.* "Não tordo de novo!" Experiência de mulheres de vulvovaginite pós-antibiótico. **Medical Journal of Australia**. 2003; 179(1): 43-46.

PIROTTA, M.V.; GARLAND SM. Genital *Candida* species detected in samples from women in Melbourne, Australia, before and after treatment with antibiotics. **J Clin Microbiol**. 2006; (44): 3213-7.

POLKE, M. *et al.* *Candida* survival strategies. **Advances in Applied Microbiology**. 2015; (91): 139-235.

POULAIN, D. *Candida albicans*, plasticity and pathogenesis. **Critical Reviews in Microbiology**. 2015; 41(2): 208-217.

RIBEIRO, E.L. **Leveduras de *Candida* isoladas da boca de crianças com Síndrome de Down: aspectos feno-genotípicos, relação intrafamiliar e perfil de imunoglobulinas**. 2008; 129 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília.

RODRIGUES, C.F. *et al.* *Candida glabrata* biofilms: how far have we come? **Journal of Fungi**. 2017; (3): e11.

RODRÍGUEZ-CERDEIRA, C. *et al.* Pathogenesis and Clinical Relevance of *Candida* Biofilms in Vulvovaginal Candidiasis. **Frontiers In Microbiology**. 2020; 11.

RUSSO, R. *et al.* Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. **Mycoses**. 2019; 62(4): p. 328-335.

SANTOS, S.B. *et al.* Presence of *Candida* spp. and candidiasis in liver transplant patients. **An Bras Dermatol**. 2018; 93(3): 356-61.

SCHALLER, M. *et al.* Hydrolytic enzymes as virulence factors of *Candida albicans*. **Mycoses**. 2005; 48(6): 365-377.

SHAABAN, O.M. *et al.* Does vaginal douching affect the type of candidal vulvovaginal infection. **Med Mycol**. 2015; (53): 817-27.

SHERRY, L. *et al.* Biofilms formed by isolates from recurrent vulvovaginal candidiasis patients are heterogeneous and insensitive to fluconazole. **Antimicrob Agents Chemother**. 2017; AAC-01065.

SILVA, C.W.V. *et al.* Candidíase vulvovaginal e patogenicidade dos fungos infectantes. **Mostra Científica da Farmácia**. 2019; 5.

SILVA, S. *et al.* *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. **FEMS - Microbiology Reviews**. 2012; 36(2): 288-305.

SOBEL, J.D Genital candidiasis. **Medicine (Baltimore)**. 2014.a; (42): 364-8.

SOBEL, J.D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. 2016.b; 214 (1): p. 15-21.

SOLÉ, D. *et al.* Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**. 2018; 2(1): p. 39-82.

SUDBERY, P.E. Growth of *Candida albicans* hyphae. **Nature Reviews Microbiology**. 2011; 9(10): 737-748.

SUI, X. *et al.* The vaccines and antibodies associated with Als3p for treatment of *Candida albicans* infections. **Vaccine**. 2017; (35.43): 5786-5793.

SUSTR, V. *et al.* Vulvovaginal candidosis: Current concepts, challenges and perspectives. **Journal of Fungi**. 2020; 6(4): 267, 2020.

SUZUKI, L.C. **Desenvolvimento de biofilme formado por *Candida albicans* in vitro para estudo da terapia fotodinâmica**. 2009. 48f. Tese (Mestrado em Ciências na área de Tecnologia Nuclear - Matérias) - Instituto de Pesquisas Energéticas Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

TARRY, W. *et al.* *Candida albicans*: the estrogen target for vaginal colonization. **J Surg Res**. 2005; (129): 278-82.

TEICHERT, M.C. *et al.* Treatment of oral candidiasis with methylene blue-mediated photodynamic therapy in an immunodeficient murine model. **Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology**. 2002; 93(2):155-60.

THOMPSON, D.S. *et al.* Coevolution of morphology and virulence in *Candida* species. **Eukaryotic cell**. 2011; 10(9), 1173-1182.

TOZZO, A.B.; GRAZZIOTIN, N.A. Candidíase vulvovaginal. **Perspectiva**. 2012; 36 (133): 53-62.

VIEIRA, A.J.H.; SANTOS, J.I. Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. **RBAC**. 2017; 49 (3): 235-9.

WATSON, C. *et al.* The effect of sexual intercourse on vaginal colonisation with *Candida*. **Sexually Transmitted Infections**. 2015; 91(2): A119.2-A120.

WATSON, C.; PIROTTA M. Recurrent vulvovaginal candidiasis. **Aust Fam Physician**. 2011; 40(3): 149-151.

XIE, H.Y. *et al.* Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2017; 11.