



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

GABRIELLA ZACARIAS RODRIGUES

**FATORES DE RISCO E PRINCIPAIS TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS
NO MANEJO DA CANDIDÍASE VULVOVAGINAL RECORRENTE: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

Recife

2025

GABRIELLA ZACARIAS RODRIGUES

**FATORES DE RISCO E PRINCIPAIS TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS
NO MANEJO DA CANDIDÍASE VULVOVAGINAL RECORRENTE: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Ciências
Farmacêuticas da Universidade
Federal de Pernambuco, como
requisito parcial para obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.

Orientador (a): Prof.^a Dr.^a Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo

Recife
2025

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

Rodrigues, Gabriella Zacarias.

Fatores de risco e principais tratamentos farmacológicos no manejo da
candidíase vulvovaginal recorrente: uma revisão integrativa / Gabriella Zacarias
Rodrigues. - Recife, 2025.

45p. : il.

Orientador(a): Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2025.

Inclui referências.

1. Candidíase vulvovaginal recorrente. 2. Fatores de risco. 3. Candida. 4.
Antifúngicos. 5. Tratamento. 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: 11/08/2025.

BANCA EXAMINADORA



Documento assinado digitalmente
DANIELLE PATRICIA CERQUEIRA MACEDO
Data: 19/08/2025 21:36:42-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

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



Documento assinado digitalmente
KIVIA DOS SANTOS MACHADO
Data: 19/08/2025 14:12:09-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Ma. Kivia dos Santos Machado
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco



Documento assinado digitalmente
CARLA FERNANDA COUTO RODRIGUES
Data: 19/08/2025 12:22:31-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Carla Fernanda Couto Rodrigues
(Examinadora)
Universidade de Pernambuco

Ma. Marques Leonel Rodrigues da Silva
(Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho foi possível graças ao apoio e à contribuição de diversas pessoas, às quais expresso minha mais sincera gratidão.

Agradeço primeiramente a Deus, por me conceder força, saúde e sabedoria ao longo desta caminhada, iluminando meus passos e fortalecendo minha fé nos momentos de desafio.

À minha família, pelo amor incondicional, incentivo constante e apoio em todos os momentos, especialmente nos mais desafiadores. Aos meus pais, Elinaide Zacarias e Israel Rodrigues, por todo esforço, dedicação e sacrifício para investir na minha educação, sendo exemplo de perseverança e amor inabalável.

Agradeço à minha orientadora, Dra. Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo, pela paciência, orientação criteriosa, disponibilidade e por compartilhar seus conhecimentos de forma generosa e motivadora.

À minha amiga Ana Luiza, que considero como a irmã que não tive, que esteve ao meu lado durante esses anos de graduação, dividindo conquistas, dificuldades e aprendizados, meu muito obrigada pela amizade leal, presença constante e apoio em todos os momentos.

Ao meu noivo, José Francisco, pelo incentivo, por acreditar em mim e estar presente com amor e paciência durante toda essa jornada.

Ao professor Dr. Antônio Rodolfo de Faria, por me incentivar através de suas aulas inspiradoras, pelas valiosas contribuições acadêmicas e pelo entusiasmo com que compartilha o conhecimento, além da confiança em mim depositada ao me conceder a oportunidade de atuar como monitora da disciplina Química Orgânica Experimental.

Por fim, agradeço a todos os professores e profissionais que contribuíram, direta ou indiretamente, para a construção deste trabalho e da minha formação.

“Não fui eu que ordenei a você? Seja forte e corajoso! Não se apavore nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar”.

Josué 1:9

RESUMO

A candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR) é uma infecção fúngica persistente que afeta significativamente a saúde e qualidade de vida das mulheres, sendo caracterizada por quatro ou mais episódios de candidíase vulvovaginal (CVV) em um período de doze meses. Esta revisão integrativa teve como objetivo identificar os principais fatores de risco associados à CVVR, bem como discutir as estratégias farmacológicas mais eficazes para seu manejo. Foram analisados seis estudos publicados entre 2015 e 2025, selecionados nas bases PubMed, BVS, Scielo e ScienceDirect. Os resultados indicam que a etiologia da CVVR é multifatorial, envolvendo fatores imunológicos, hormonais, genéticos e comportamentais. Polimorfismos genéticos, como os presentes nos genes MBL2 e NLRP3, têm sido associados a maior suscetibilidade à infecção. Além disso, o estresse crônico e a redução da capacidade antioxidante aparecem como fatores predisponentes relevantes. Em relação ao tratamento, embora os azólicos de primeira geração, como o fluconazol, ainda sejam amplamente utilizados, a crescente resistência antifúngica tem impulsionado a busca por novas abordagens terapêuticas. O oteseconazol, um antifúngico azólico de nova geração, mostrou-se promissor em estudos recentes, com eficácia superior ao fluconazol na prevenção de recidivas. Conclui-se que o manejo da CVVR requer uma abordagem individualizada, baseada na identificação dos fatores de risco e na escolha do tratamento adequado, considerando a resistência antifúngica e a resposta clínica da paciente. São necessárias mais pesquisas sobre genética e imunidade para o desenvolvimento de terapias personalizadas e eficazes.

Palavras-chave: Candidíase vulvovaginal recorrente; fatores de risco; *Candida*; antifúngicos; tratamento.

ABSTRACT

Recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) is a persistent fungal infection that significantly impacts women's health and quality of life. It is characterized by four or more episodes of vulvovaginal candidiasis (VVC) within a twelve-month period. This integrative review aimed to identify the main risk factors associated with RVVC and to discuss the most effective pharmacological strategies for its management. Six studies published between 2015 and 2025 were analyzed, selected from the PubMed, BVS, Scielo, and ScienceDirect databases. The findings indicate that RVVC has a multifactorial etiology, involving immunological, hormonal, genetic, and behavioral factors. Genetic polymorphisms, such as those in the MBL2 and NLRP3 genes, have been associated with increased susceptibility to infection. Additionally, chronic stress and reduced antioxidant capacity emerge as relevant predisposing factors. Regarding treatment, although first-generation azoles like fluconazole remain widely used, the growing antifungal resistance has driven the search for new therapeutic approaches. Oteseconazole, a new-generation azole antifungal, has shown promise in recent studies, demonstrating superior efficacy to fluconazole in preventing recurrence. It is concluded that RVVC management requires an individualized approach based on identifying risk factors and selecting appropriate treatment, considering antifungal resistance and clinical response. Further research on genetics and immunity is needed to develop personalized and effective therapies.

Keywords: Recurrent vulvovaginal candidiasis; risk factors; *Candida*; antifungal agents; treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Morfologia das leveduras, hifas e pseudohifas	19
Figura 2 –	Biofilme de <i>C. albicans</i> em fotografia eletrônica com aumento de 1000x	21
Figura 3 –	Micrografia de baixa potência mostrando elementos hifais de <i>C. albicans</i> observados em exame com KOH a 10% de paciente com vaginite	24
Figura 4 –	Colônias de diferentes espécies de <i>Candida</i> em meio cromogênico CHROMagar	25
Figura 5 –	Fluxograma da seleção dos artigos	32

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –	Esquema terapêutico para candidíase vulvovaginal	29
Quadro 2 –	Síntese dos artigos incluídos na revisão	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CVV	Candidíase Vulvovaginal
CVVR	Candidíase Vulvovaginal Recorrente
DM	Diabetes Mellitus
MBL	Lectina Ligadora de Manose
PAMP	Padrão Molecular Associado à Patógenos
PubMed	National Library of Medicine
VNTR	Repetição em Tandem de Número Variável

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	14
2.1	OBJETIVO GERAL	14
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3	REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1	INFECÇÕES VULVOVAGINAIS - CANDIDÍASE VULVOVAGINAL E CANDIDÍASE VULVOVAGINAL RECORRENTE: CONCEITOS E PREVALÊNCIA	15
3.2	FATORES DE RISCO E PATOGÊNESE	16
3.2.1	PATOGÊNESE E RECORRÊNCIA	18
3.3	APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO CLÍNICO- LABORATORIAL	23
3.3.1	DIAGNÓSTICOS LABORATÓRIAS DIFERENCIAIS	24
3.4	TRATAMENTO	27
3.4.1	OTESECONAZOL: NOVO AGENTE ANTIFÚNGICO PARA CVVR	29
4	METODOLOGIA	31
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
6	CONCLUSÃO	39

1. INTRODUÇÃO

A candidíase vulvovaginal (CVV) é uma infecção fúngica oportunista que acomete o trato genital inferior feminino e está entre as causas mais frequentes de vulvovaginite na população em idade reprodutiva, caracterizada clinicamente por prurido, ardor e corrimento vaginal espesso, esbranquiçado e grumoso. Estima-se que aproximadamente 75% das mulheres terão, no mínimo, um episódio de CVV ao longo da vida e cerca de 5 a 10% desenvolverão a forma recorrente da doença, conhecida como candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR) (Sobel, 2007; CDC, 2021).

O agente etiológico mais comum é a *Candida albicans*, embora outras espécies de *Candida* não *Candida albicans* também possam estar envolvidas, especialmente em casos de difícil resolução (Vermitsky *et al.*, 2008; CDC, 2021). *C. albicans* é uma levedura comensal que, em condições fisiológicas, compõe a microbiota vaginal de muitas mulheres, coexistindo em equilíbrio com outros micro-organismos, principalmente os lactobacilos, que mantêm a mucosa vaginal ácida (Achkar; Fries, 2010; De Seta *et al.*, 2022).

Contudo, alterações do ambiente vaginal e condições sistêmicas que afetam o equilíbrio imunológico podem favorecer a transição de *C. albicans* de levedura comensal para agente patogênico (Gaziano; Sabbatini; Monari, 2023). Diversos fatores de risco têm sido implicados na gênese e recorrência dessa infecção, como uso de antibióticos, imunossupressão, variações hormonais, diabetes mellitus mal controlado, estresse crônico e polimorfismos em genes específicos (Pirrota; Garland, 2006; Sobel, 2007; Achkar, Fries, 2010; Willems *et al.*, 2020; Wali *et al.*, 2023).

A recorrência persistente dessa infecção, além de demandar acompanhamento médico contínuo, tem impacto significativo na qualidade de vida das pacientes, afetando o bem-estar físico, emocional e sexual (Zhu *et al.*, 2016). A etiologia da CVVR é reconhecidamente multifatorial, envolvendo uma complexa interação entre fatores imunológicos, ambientais e microbiológicos. Dessa forma, a identificação cuidadosa e individualizada dos fatores de risco associados à CVVR é imprescindível para a formulação de estratégias terapêuticas eficazes (Yano *et al.*, 2019).

No que diz respeito ao tratamento, os azólicos, especialmente o fluconazol, permanecem como a principal classe de antifúngicos utilizados. No entanto, a crescente resistência antifúngica e a taxa significativa de recorrência da infecção mesmo após esquemas terapêuticos prolongados de manutenção com fluconazol,

desafiam os protocolos convencionais (Sobel; Sobel, 2018). Nesse contexto, surgem novas abordagens terapêuticas, como o oteseconazol, um azólico de nova geração, que apresenta maior seletividade e menor potencial de interações medicamentosas, representando uma promissora alternativa no manejo da CVVR (Sobel; Nyirjesy, 2021).

Diante desse cenário, a presente pesquisa busca responder à seguinte questão: “Quais fatores de risco estão associados à candidíase vulvovaginal recorrente e quais são os tratamentos farmacológicos mais eficazes no manejo dessa patologia?”.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever os principais fatores de risco, descritos pela literatura, associados à candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR) e as estratégias farmacológicas mais atuais utilizadas no manejo dessa patologia.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os principais fatores de riscos associados à recorrência de candidíase vulvovaginal, segundo a literatura;
- Apresentar e discutir os tratamentos farmacológicos mais eficazes nos casos de candidíase vulvovaginal recorrente, segundo os dados da literatura;
- Comparar e discutir estratégias terapêuticas atualmente utilizadas nos casos de candidíase vulvovaginal recorrente;

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 INFECÇÕES VULVOVAGINAIS - CANDIDÍASE VULVOVAGINAL E CANDIDÍASE VULVOVAGINAL RECORRENTE: CONCEITOS E PREVALÊNCIA

As infecções que acometem o trato reprodutivo feminino são importantes doenças em ginecologia e obstetrícia e no que diz respeito à candidíase vulvovaginal (CVV) há um reconhecimento crescente da sua relevância como problema de saúde pública (Sobel, 2016; Denning *et al.*, 2018). Estima-se que aproximadamente três a cada quatro mulheres, no mundo, terão um episódio de CVV durante a menacme e em torno de 5 a 10% poderão desenvolver a forma recorrente dessa infecção (Sobel, 2007; CDC, 2021).

A candidíase vulvovaginal se configura como uma ginecopatia frequente, resultante da proliferação excessiva de espécies do gênero *Candida* (Sobel, 2007; De Seta *et al.*, 2022). Trata-se de uma levedura que integra a microbiota humana, sendo comumente encontrada na pele, bem como nas mucosas gastrointestinal e genital (Day; Kumamoto, 2023). A transição desse microrganismo de comensal a patógeno ocorre quando há ruptura do equilíbrio da microbiota vaginal, processo favorecido por uma série de fatores predisponentes (Gaziano; Sabbatini; Monari, 2023).

A forma recorrente ou de repetição da CVV é definida como quatro ou mais episódios em um período de doze meses, comprovados clínica e laboratorialmente (Sobel, 2007; CDC, 2021). Apesar da dificuldade em obter dados absolutos devido a limitações metodológicas nos estudos epidemiológicos, uma revisão sistemática abrangendo o período de 1985 a 2016 estimou que a CVVR afete cerca de 138 milhões de mulheres em todo o mundo, com uma prevalência anual global de 3.871 casos a cada 100.000 mulheres (Denning *et al.*, 2018).

Ainda assim, a determinação precisa das taxas de incidência e prevalência da CVV e da CVVR continua sendo um desafio, especialmente devido à ampla disponibilidade de antifúngicos de venda livre. Embora esses medicamentos proporcionem alívio rápido dos sintomas, o autodiagnóstico não é confiável e tem contribuído para o aumento de casos de sobrediagnóstico. Além disso, as abordagens clínicas frequentemente se baseiam no empirismo, sem confirmação laboratorial, o que compromete a qualidade dos registros epidemiológicos e dificulta a obtenção de dados fidedignos sobre a real frequência dessas doenças na população feminina. (Sobel, 2016).

No Brasil, estudos populacionais amplos sobre a prevalência de CVV ainda são escassos. As informações disponíveis derivam, principalmente, de pesquisas transversais conduzidas em grupos bem delimitados. Moreira e colaboradores (2012), ao investigar adolescentes sexualmente ativas em Salvador, identificaram *Candida* spp. em 11,8% das amostras cervicovaginais. Em São Paulo, Gunther e colaboradores (2014) compararam mulheres com e sem diabetes mellitus e observaram frequência de *Candida* spp. em 17,5%, com maior ocorrência entre aquelas com diabetes. No Rio Grande do Sul, Brandolt e colaboradores (2017) analisaram pacientes atendidas em uma clínica de ginecologia de um hospital universitário e encontraram prevalência de 22% de *Candida* spp.; onde a maioria dos isolados era *C. albicans*, embora outras espécies de *Candida* não *Candida albicans* também estivessem presentes em proporção relevante. Em conjunto, esses achados reforçam que, embora não se disponha de levantamentos nacionais amplos, os dados obtidos em populações específicas indicam que a CVV representa uma doença frequente, com variações na prevalência possivelmente relacionadas a diferentes fatores predisponentes identificados nesses estudos.

3.2 FATORES DE RISCO E PATOGÊNESE

Diversos fatores de risco podem ser associados à CVV, como gravidez, terapia de reposição hormonal, diabetes mellitus, imunossupressão, uso de antibióticos, glicocorticoides e anticoncepcionais orais, atividade sexual, maus hábitos de higiene (Sobel, 2007). No entanto, em muitas pacientes nenhuma condição subjacente ou fatores predisponentes são aparentes (Hammad *et al.*, 2018). Os mecanismos patogênicos da CVV e da CVVR ainda não foram completamente esclarecidos (Gonçalves *et al.*, 2016).

Segundo Disha e Haque (2022), a CVV apresenta elevada frequência durante a gestação, sobretudo no terceiro trimestre, quando alterações fisiológicas típicas, como o aumento dos níveis de estrogênio, maior deposição de glicogênio na mucosa vaginal, redução do pH e diminuição da imunidade celular, favorecem o crescimento de *Candida* spp. Nessa revisão de literatura internacional, os autores observaram que a prevalência de colonização por *Candida* durante a gravidez, especialmente no último trimestre, pode alcançar taxas de até 30% por culturas vaginais, ressaltando a importância do acompanhamento pré-natal para diagnóstico e tratamento adequados, prevenindo complicações e recorrências.

A presença de Diabetes Mellitus (DM), sobretudo quando mal controlado, é um fator de risco significativo para o desenvolvimento da CVV e da CVVR. A hiperglicemia promove um ambiente favorável à proliferação de leveduras do gênero *Candida* ao aumentar a disponibilidade de glicose na mucosa vaginal e reduzir a eficácia da resposta imune inata local (Sobel, 2007; Mohammed *et al.*, 2021).

Estudos demonstram que mulheres com DM apresentam uma prevalência mais elevada de colonização vaginal por *Candida* em comparação com aquelas sem a doença (Kurimori *et al.*, 2013; Gunther *et al.*, 2014). Além disso, a hiperglicemia pode aumentar a capacidade de *C. albicans* de aderir às células epiteliais vaginais, facilitando a colonização e infecção (Mikamo *et al.*, 2018).

A suscetibilidade à CVVR parece estar fortemente relacionada a fatores genéticos e imunológicos, sendo atribuída, em grande parte, a deficiências específicas do sistema imune da paciente. Em especial, alterações na resposta imune inata da mucosa vaginal podem comprometer o reconhecimento e a eliminação eficaz de *Candida* spp., favorecendo infecções persistentes e recorrentes (Willems *et al.*, 2020).

A lectina ligadora de manose (MBL) é um dos componentes do sistema imune inato e pode ser encontrada nos fluidos corporais e na secreção vaginal e possui um importante papel no combate à infecção fúngica. Essa proteína é capaz de se ligar ao polissacarídeo manose, presente na superfície da *Candida* spp., o que ativa o sistema complemento, favorecendo os mecanismos de fagocitose (Hammad *et al.*, 2018).

Estudos têm demonstrado que polimorfismos nos genes da MBL estão associados à maior suscetibilidade à CVVR. Essa associação foi evidenciada por Wojitani e colaboradores (2012) que ao analisarem o DNA de 100 mulheres brasileiras com CVVR e compararem com o de 100 mulheres sem histórico da doença, observaram que mulheres com CVVR apresentaram maior frequência do alelo variante B do gene *MBL2* (27% contra 8,5% no grupo controle) além de maior prevalência do genótipo B/B (12% contra 1%). Esses polimorfismos estão associados à redução na expressão gênica ou funcionalidade da MBL, diminuindo a eficácia da resposta imune inata frente à infecção por *Candida* spp. Esses achados sugerem que variantes genéticas no gene *MBL2* podem representar um fator predisponente importante para o desenvolvimento da forma recorrente da CVV em mulheres brasileiras.

A CVVR tem sido cada vez mais associada a espécies de *Candida* não *Candida albicans*, que em muitos casos, apresentam maior resistência aos antifúngicos

comumente utilizados, o que dificulta o tratamento e favorece a recorrência da infecção (Tressler *et al.*, 2021). Além disso, essas espécies podem formar biofilmes mais robustos e expressar mecanismos de evasão imunológica distintos, o que contribui para sua persistência no hospedeiro e maior resistência aos antifúngicos (Cavalheiro; Teixeira, 2018).

3.2.1 PATOGÊNESE E RECORRÊNCIA

O gênero *Candida* compreende aproximadamente 200 espécies descritas, das quais apenas cerca de 10% estão envolvidas em processos infecciosos em humanos (Turner; Butler, 2014). Essas espécies apresentam ampla diversidade genômica, bem como variações fenotípicas que se manifestam na morfologia e no tamanho celular, além de características bioquímicas distintas, como a composição da parede celular e os requisitos específicos para crescimento e adaptação a diferentes ambientes, incluindo variações de pH, temperatura e concentração de gases como oxigênio e dióxido de carbono (Whibley; Garfem, 2015).

As espécies do gênero *Candida* são, em sua maioria, leveduras comensais que colonizam naturalmente diversas regiões do corpo humano, como a pele, o trato gastrointestinal e as mucosas oral e vaginal. Embora geralmente inofensivas em indivíduos saudáveis, essas leveduras podem se tornar patogênicas em situações de desequilíbrio da microbiota ou de comprometimento do sistema imunológico, atuando como patógenos oportunistas, provocando infecções localizadas ou sistêmicas, a depender do contexto clínico (Ciurea *et al.*, 2020; Kumamoto *et al.*, 2020).

A espécie *Candida albicans* é a principal responsável pelos casos de CVV, sendo identificada em aproximadamente 80 a 90% das infecções agudas em mulheres imunocompetentes (Sobel, 2007). No entanto, outras espécies como, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei* também podem ser isoladas, especialmente em casos associados a fatores predisponentes, como uso prolongado de antifúngicos e imunossupressão ou em casos recorrentes (Tressler *et al.*, 2021).

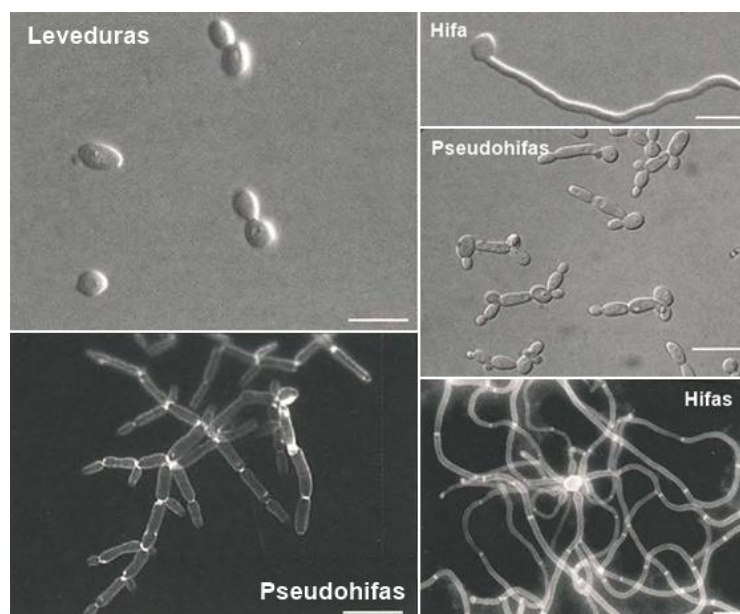
Em uma coorte prospectiva realizada ao longo de um ano em um hospital local, Ge e colaboradores (2022) acompanharam 98 mulheres com diagnóstico clínico de infecção ginecológica por *Candida*. Do total, 20 foram classificadas como casos de CVVR (20,41%) e 78 como CVV (79,59%). A espécie *Candida albicans* foi predominante, responsável por 90% dos isolados em CVVR e 96,1% em CVV. Além disso, os testes de suscetibilidade antifúngica não revelaram diferenças significativas

entre os grupos, o que sugere que a recorrência da doença pode estar mais associada a fatores relacionados à resposta imune do hospedeiro, especialmente o equilíbrio entre os perfis Th1/Th2, do que propriamente às características do patógeno.

Conforme a revisão sistemática internacional de Lobo e colaboradores (2025), a recorrência da CVV envolve tanto características intrínsecas do patógeno, como fatores de virulência, quanto disfunções na resposta imune do hospedeiro. Dentre os mecanismos identificados estão alterações nos perfis de citocinas Th1/Th17 e Th2/Treg, redução da produção de MBL, comprometimento da função de neutrófilos e linfócitos, ativação do inflamassoma NLRP3 e presença de polimorfismos nos genes MBL2, IL-12, NLRP3 e TLR2.

As espécies do gênero *Candida* apresentam morfologia predominantemente leveduriforme, apresentando-se na forma de blastoconídios ovais. No entanto, algumas dessas espécies são capazes de alternar sua morfologia, formando estruturas alongadas como hifas e pseudo-hifas, como mostra a Figura 1. Essa plasticidade morfológica, conhecida como dimorfismo, é considerada um importante fator de virulência, pois as formas filamentosas apresentam grande capacidade de invasão tecidual. Em contrapartida, a forma leveduriforme está mais associada ao estado comensal, por escapar mais facilmente do reconhecimento pelo sistema imune epitelial, favorecendo a colonização assintomática da mucosa vaginal (Mayer; Wilson; Hube, 2013; Chow; Pang; Wang, 2021).

Figura 1 - Morfologia das leveduras, hifas e pseudohifas.



Adaptado de Sudbery; Gow; Berman, 2004

O dimorfismo em espécies do gênero *Candida* é um mecanismo adaptativo que permite a transição entre formas leveduriformes e estruturas filamentosas, como hifas e pseudohifas. Essa transição é induzida por diversos estímulos ambientais, incluindo alterações no pH, temperatura, disponibilidade de nutrientes e concentração de oxigênio (Mayer; Wilson; Hube, 2013). Espécies como *Candida albicans* e *Candida tropicalis* exibem essa plasticidade morfológica, o que está diretamente associado à sua capacidade de invasão tecidual e virulência (Nobile; Johnson, 2015).

Por outro lado, *Candida glabrata* não apresenta essa flexibilidade morfológica, mantendo-se predominantemente na forma de levedura. Essa espécie forma células ovais pequenas, de 1 a 4 μm , que se reproduzem por brotamento e não desenvolvem hifas ou pseudohifas. Apesar dessa limitação morfológica, *C. glabrata* possui outros fatores de virulência, como a capacidade de aderir a superfícies biológicas e resistência a antifúngicos, contribuindo para sua patogenicidade (Ferrari *et al.*, 2009; Silva *et al.*, 2011; Silva *et al.*, 2012).

A patogenicidade das espécies de *Candida* é mediada por diversos fatores de virulência, como expressão de adesinas na superfície da célula, formação de biofilme, secreção de enzimas hidrolíticas e *switching* fenotípico. Estudos sobre esses mecanismos vêm esclarecendo como uma espécie comensal em um indivíduo saudável, pode se tornar um dos patógenos mais bem-sucedidos em comunidades microbianas, como os biofilmes (Gonçalves *et al.*, 2016).

As leveduras de *Candida* migram do trato gastrointestinal inferior para a vagina, onde geralmente a colonização ocorre em números baixos, após a adesão às células epiteliais vaginais. Um dos fatores que influencia o aumento da colonização vaginal é o nível hormonal de estrogênio, que é maior após a menarca e declina na pós-menopausa. Em mulheres não susceptíveis à CVVR, a colonização assintomática pode perdurar por anos, pois as leveduras vivem em simbiose com a microbiota vaginal (Sobel, 2016).

Pode-se dizer então que a CVV é um estado de disbiose, ocasionada pelo supercrescimento de *Candida* e, concomitante, alteração nos mecanismos de defesa do hospedeiro, que atuam para manter um baixo número de leveduras e regulam a resposta inflamatória da mucosa vaginal. Uma maior taxa de colonização vaginal é apenas um dos fatores predisponentes para CVVR (Sobel, 2016).

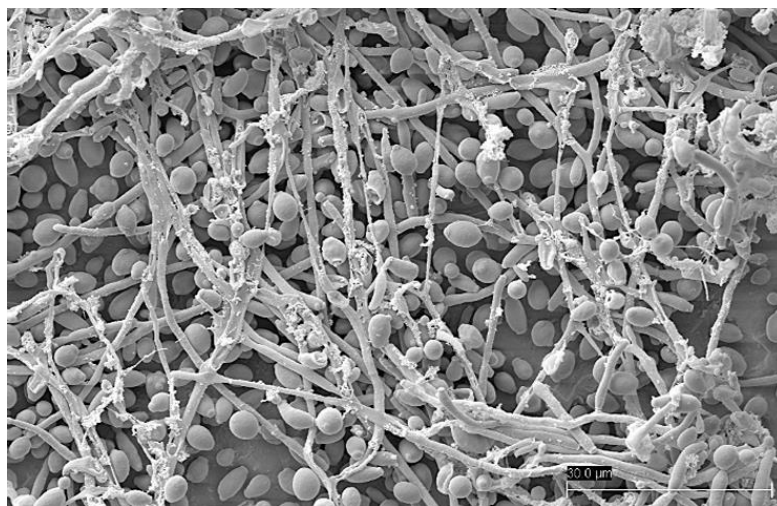
O sistema imune inato é a primeira linha de defesa contra infecções vulvovaginais por *Candida* e regula a relação comensalismo e infecção oportunista.

As células desse sistema, através do reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), fagocitam as leveduras de *Candida*, para garantir o equilíbrio da densidade microbiana na mucosa vaginal. O que não se observa na forma filamentosa, a interação das hifas com as células epiteliais vaginais resulta no recrutamento de neutrófilos e consequente resposta inflamatória (Mukaremera et al., 2017; Bojang et al., 2021).

A adesão das espécies de *Candida* ao epitélio vaginal pode ser considerado o primeiro evento na CVV, acredita-se que os blastoconídios são os responsáveis pela aderência ao tecido e posteriormente pode ocorrer a conversão para forma hifal. Esse processo é complexo e multifatorial e é mediado por adesinas presentes na superfície fúngica. Essas proteínas reconhecem ligantes, no hospedeiro, como componentes da matriz extracelular, como laminina, fibronectina, colágeno e vitronectina (Mayer; Wilson; Hube, 2013). A adesão também é reconhecida como o primeiro estágio da formação de biofilme (Amann et al., 2025).

A formação de biofilme é um importante fator de persistência e recorrência da CVV, conforme ilustrado na Figura 2. Os biofilmes consistem em comunidades microbianas heterogêneas, organizadas tridimensionalmente, aderidas de forma estável a um substrato. As várias células dessa estrutura produzem uma matriz extracelular que permite a agregação de novos micro-organismos e a comunicação entre eles. Por isso, os biofilmes diminuem a susceptibilidade aos agentes antimicrobianos e aos mecanismos de defesa do hospedeiro (Rodríguez-Cerdeira et al., 2019).

Figura 2 – Biofilme de *C. albicans* em fotografia eletrônica com aumento de 1000x.



Fonte: Koban et al., 2010

As espécies de *Candida*, especialmente *C. albicans*, produzem diversas enzimas hidrolíticas que desempenham papel essencial na sua patogenicidade. Entre elas, destacam-se as aspartil proteinases secretadas (SAPs), que degradam proteínas do hospedeiro, como imunoglobulinas, albumina e colágeno. Essa atividade favorece a adesão às células epiteliais, a penetração nos tecidos e a evasão da resposta imune (Naglik; Challacombe; Hube, 2003; Bras *et al.*, 2024).

Além disso, *Candida spp.* produz hemolisinas, que são capazes de lisar hemácias e liberar ferro, um nutriente essencial para o crescimento e sobrevivência do fungo. As lipases e esterases contribuem para a degradação de lipídeos presentes nas mucosas e na pele, promovendo a colonização e persistência em ambientes ricos em fontes lipídicas, como a mucosa vaginal. A ação conjunta dessas enzimas permite que *Candida spp.* se adapte com eficiência a diferentes nichos do hospedeiro, especialmente em contextos de imunossupressão ou desequilíbrio da microbiota vaginal (Mayer; Wilson; Hube, 2013; Ramos-Pardo *et al.*, 2023).

O fenômeno de *switching* fenotípico em *Candida albicans* representa uma importante estratégia de adaptação e virulência, permitindo que a levedura altere reversivelmente sua morfologia e comportamento em resposta a estímulos ambientais. Dentre os principais fenótipos descritos estão as formas branca, opaca e cinzenta. A forma branca é caracterizada por uma elevada capacidade de formação de biofilme e evasão da resposta imune do hospedeiro, sendo frequentemente associada a infecções sistêmicas. Já a forma opaca apresenta morfologia alongada e maior competência para acasalamento, além de melhor adaptação em tecidos como a pele. A forma cinzenta, embora menos estudada, tem sido relacionada à colonização de tecidos e à resistência a agentes antifúngicos (Soll, 2014).

Essas transições fenotípicas são reguladas por redes complexas de sinalização e moduladas por fatores externos, como temperatura, pH, concentração de dióxido de carbono e disponibilidade de nutrientes. O *switching* fenotípico, portanto, contribui significativamente para a plasticidade adaptativa de *C. albicans*, aumentando sua capacidade de sobreviver em diferentes nichos do hospedeiro e escapar da resposta imune, sendo considerado um dos principais fatores de virulência dessa espécie (Mayer; Wilson; Hube, 2013; Soll, 2014).

Apesar de não apresentar dimorfismo, *C. glabrata* é considerada uma espécie altamente patogênica, especialmente em infecções recorrentes e hospitalares. Essa levedura possui diversos fatores de virulência, como a expressão de genes da família

EPA (*Epithelial Adhesins*), que codificam adesinas responsáveis pela forte aderência às células epiteliais e superfícies abióticas. Além disso, *C. glabrata* forma biofilmes densos, que conferem resistência à ação de antifúngicos e à resposta imune (Kraneveld *et al.*, 2011). Outro aspecto relevante é sua elevada resistência ao fluconazol, relacionada à superexpressão de transportadores de efluxo, como CDR1, SNQ2 e PDR1 (Fonseca *et al.*, 2014). A espécie também apresenta tolerância ao estresse oxidativo e é capaz de sobreviver no interior de macrófagos, o que facilita infecções persistentes e evasão do sistema imune (Kasper; Seider; Hube, 2015).

3.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO CLÍNICO-LABORATORIAL

Os sinais e sintomas associados à CVV incluem prurido vulvovaginal de intensidade variável, disúria, dispareunia, corrimento vaginal, geralmente espesso e esbranquiçado, semelhante ao queijo cottage. Além disso, hiperemia e edema vulvovaginal podem estar presentes. O diagnóstico baseado somente nos achados clínicos não é confiável, devido à falta de especificidade (Sobel, 2007; Yano *et al.*, 2019).

Esses sintomas supracitados podem estar associados a outras infecções, como vaginose bacteriana e tricomoníase. Por se tratar de sintomas não patognomônicos o diagnóstico baseado apenas no exame clínico não é confiável, faz-se necessário a identificação do agente etiológico através de testes laboratoriais, a fim de proporcionar o tratamento correto (Andrioli *et al.*, 2009; Araujo; Coutinho, 2023).

Um estudo de Brandão e colaboradores (2018), conduzido com 41 gestantes brasileiras que apresentavam sintomas sugestivos de CVV, revelou que apenas 48,8% das pacientes, de fato, apresentavam infecção confirmada. No entanto, todas receberam tratamento antifúngico. Esses dados evidenciam a baixa confiabilidade diagnóstica do exame clínico isolado e reforçam a importância da confirmação laboratorial para um diagnóstico mais preciso e condutas terapêuticas adequadas.

Em consonância, o estudo de Aniebue, Nwankwo e Nwafor (2018) investigou a precisão do diagnóstico clínico da CVV em comparação com métodos laboratoriais entre mulheres em idade reprodutiva atendidas em uma clínica ginecológica na Nigéria. Os resultados revelaram que a prevalência de CVV foi de 17,7%, calculada considerando as pacientes que apresentavam sintomas e a cultura positiva. Assim, os autores concluíram que a avaliação clínica isolada não suficientemente confiável para o diagnóstico da CVV, ressaltando a importância de exames que confirmem a

presença de *Candida* spp. na amostra vaginal para comprovar o diagnóstico e orientar o tratamento adequado.

O manejo no diagnóstico da CVV deve abordar tanto o quadro clínico, isto é, sinais e sintomas apresentados pela paciente, como também a confirmação da presença de espécies de *Candida* na amostra vaginal. Somente a presença de *Candida* spp. não é suficiente para confirmar a CVV, visto que a *Candida* pode ser um fungo comensal da microbiota vaginal, caracterizando uma colonização assintomática. Além disso, deve-se descartar outros agentes etiológicos, exceto em casos de coinfeção (Neal; Martens, 2022).

3.3.1 DIAGNÓSTICOS LABORATÓRIAS DIFERENCIAIS

A microscopia direta constitui o principal método diagnóstico inicial para infecções fúngicas, sendo amplamente utilizada por sua rapidez, simplicidade e baixo custo. A amostra pode ser examinada a fresco com hidróxido de potássio (KOH) 10–20%, que degrada os componentes proteicos presentes na amostra, permitindo a visualização de hifas, pseudohifas e leveduras de *Candida*, conforme ilustrado na Figura 3, ou pelo método de coloração de Gram. Apesar de ser uma técnica de baixo custo e de rápida execução, sua sensibilidade varia de 40% a 70%, pois o resultado depende da habilidade do microscopista e da qualidade da amostra (Sobel, 2016).

Figura 3 - Micrografia de baixa potência mostrando elementos hifais de *C. albicans* observados em exame com KOH a 10% de paciente com vaginite.



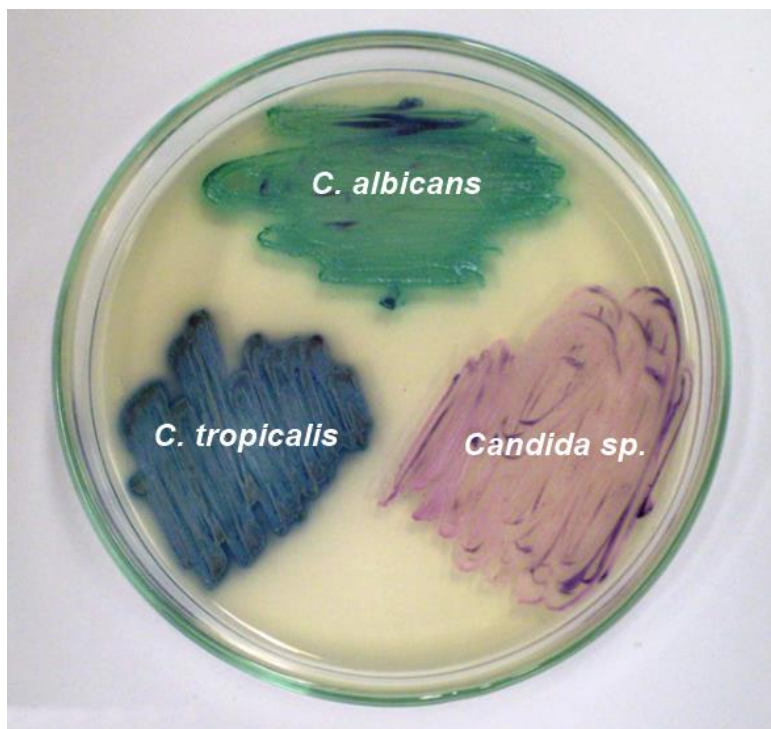
Fonte: Sobel; Mitchell, 2022

A crescente prevalência de infecções por *Candida* não *Candida albicans*, principalmente *C. glabrata* tem gerado desafios e um deles é a dificuldade adicional para identificar a presença dessa levedura através de microscopia, já que essa espécie não forma hifas ou pseudohifas (Neal; Martens, 2022).

Embora a microscopia e a suspeita clínica sejam utilizadas para diagnosticar CVV há décadas, a realização de cultura foi considerada o padrão-ouro para confirmar o diagnóstico e identificar a espécie de *Candida* envolvida. Ainda que essa técnica possa atrasar o diagnóstico e o tratamento do paciente, visto que a cultura da maioria das espécies de *Candida* leva de 48 a 72 horas, o método apresenta limitações quanto à agilidade, mas ainda é essencial para um diagnóstico confiável e direcionado (Nyirjesy *et al.*, 2022).

A cultura de fungos utiliza meios de cultivo para o isolamento primário, como o meio Ágar Sabouraud Dextrose. Já os meios cromogênicos permitem a identificação presuntiva das espécies com base na cor das colônias, o que facilita a diferenciação entre *Candida albicans* e outras espécies de *Candida*, como mostra a Figura 4 (Scharmann *et al.*, 2020).

Figura 4 – Colônias de diferentes espécies de *Candida* em meio cromogênico CHROMagar.



Adaptado de Lima; Santos; Franz, 2025

Quando os métodos iniciais, como a microscopia direta e a cultura em meios seletivos, não são suficientes para a identificação precisa das espécies de *Candida*, é necessário realizar subcultivos a partir de colônias puras. Esses subcultivos possibilitam a aplicação de testes bioquímicos que avaliam a capacidade do microrganismo em metabolizar diferentes substratos, como açúcares e aminoácidos. Tais testes são fundamentais para a diferenciação entre espécies com morfologia semelhante, contribuindo para a identificação correta do agente etiológico e para a escolha adequada da terapia antifúngica (Souza *et al.*, 2015).

Por outro lado, métodos moleculares têm sido amplamente empregados para a identificação de fungos. Essas técnicas baseadas em DNA são mais sensíveis e rápidas do que a cultura, embora apresentem custos mais elevados (Sobel, 2016). Um exemplo é a PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), que funciona como uma cópia em série do DNA: mesmo pequenas quantidades de material genético presentes na amostra são amplificadas milhões de vezes, permitindo uma detecção rápida, específica e altamente sensível. Em um estudo de Gaydos e colaboradores (2017) a PCR apresentou sensibilidade de 90,9% e especificidade de 94,1% para espécies de *Candida* e para *C. glabrata*, a sensibilidade e a especificidade foram de 75,9% e 99,7% respectivamente.

Atualmente, a técnica de espectrometria de massas, MALDI-TOF, tem se destacado como uma ferramenta rápida e precisa para a identificação de *Candida* e outros fungos. Esse método utiliza Ionização por Dessorção a Laser assistida por Matriz, cuja sigla em inglês é MALDI, seguida pela detecção em um analisador do tipo Tempo de Voo, cuja sigla em inglês é TOF (Wieser *et al.*, 2011). Os espectros gerados são como assinaturas únicas e funcionam como a impressão digital de cada microrganismo. Por apresentar mais de 90% de especificidade, é considerada a metodologia ideal para a identificação de espécies fúngicas (Neppelenbroek *et al.*, 2014; Alizadeh *et al.*, 2017).

O diagnóstico preciso da CVV, especialmente em sua forma recorrente (CVVR), é essencial para o manejo terapêutico eficaz. A correta identificação do agente etiológico e a diferenciação entre episódios isolados e quadros recorrentes permitem a seleção do regime terapêutico mais adequado, seja com antifúngicos convencionais, terapias alternativas ou esquemas de manutenção. Além disso, o diagnóstico acurado contribui para a prevenção da resistência antifúngica, reduz o risco de tratamentos ineficazes e favorece a resolução dos sintomas, promovendo

melhores desfechos clínicos e impactando positivamente na qualidade de vida das pacientes (Sobel, 2016; CDC, 2021).

3.4 TRATAMENTO

O tratamento da CVV depende da gravidade do quadro clínico, da frequência das infecções e da espécie de *Candida* envolvida (CDC, 2021). Os azóis são a principal classe de agentes antifúngicos utilizados no tratamento da CVV. Eles atuam inibindo a enzima lanosterol 14- α -desmetilase, essencial para a conversão de lanosterol em ergosterol, um componente fundamental da membrana celular dos fungos. Assim, são eficazes contra a maioria das espécies de *Candida* (Santos; Vieira, 2017).

O *Centers of Disease Control* (CDC), em sua última diretriz revisada em 2021, recomenda azólicos tópicos de curta duração (dose única e esquemas de 1 a 3 dias) para CVV não complicada. O tratamento com azóis promove alívio dos sintomas e culturas negativas em até 90% dos pacientes que completam o tratamento.

De acordo com o CDC, nos casos de CVVR, cujo agente etiológico é *C. albicans*, recomenda-se um regime estendido de uma dose de fluconazol (100 mg, 150 mg ou 200 mg) a cada 72 horas ou terapia tópica com azol por 7 a 14 dias, visando a remissão micológica antes de iniciar a terapia de manutenção. Uma dose de fluconazol oral semanalmente durante 6 meses é o esquema de manutenção sugerido, caso esse esquema não seja viável, tratamentos tópicos intermitentes podem ser considerados.

Estudos mostram que a terapia de manutenção supressiva com uma dose de fluconazol semanal (100-200 mg) por 6 meses para tratar CVVR reduz a frequência das recorrências, mas ainda apresenta uma taxa de recorrência de 30 a 50% ao final do tratamento (Crouss *et al.*, 2018).

O tratamento da CVVR tem se mostrado um desafio crescente na prática clínica. Isso se deve a vários fatores, como: resistência antifúngica, especialmente em espécies não *Candida albicans* como *C. glabrata* e *C. krusei*, que apresentam resistência intrínseca aos azólicos. Além disso, resistência adquirida de *C. albicans* aos azólicos. Nesses casos, as opções de tratamento são extremamente limitadas, o que ressalta a necessidade urgente de novos antifúngicos e estratégias terapêuticas. Diante desse cenário, o manejo da CVVR requer uma abordagem mais

individualizada, com realização de antifungigrama e avaliação do perfil da paciente (Sobel; Sobel, 2018).

Estudos mostram que o uso intravaginal de cápsulas de 600 mg de ácido bórico diariamente por 14 dias pode ser eficaz, com taxas de cura clínica e micológica de aproximadamente 70% (Ray *et al.*, 2007; Iavazzo *et al.*, 2011). Além disso, um estudo turco demonstrou que um protocolo combinado, com indução de cápsulas intravaginais de ácido bórico 600 mg diárias por 14 dias, seguido de manutenção por cinco noites a cada ciclo menstrual, aliado ao uso de estriol e lactobacilos vaginais e mudanças no estilo de vida, obteve uma taxa de sucesso de 94,8% no primeiro ano, com efeitos adversos leves e reversíveis em menos de 3% das pacientes (Kalkan *et al.*, 2021).

Diretrizes clínicas, como a do CDC recomendam o ácido bórico como alternativa para casos de CVVR que não respondem a tratamentos convencionais. Com uma posologia de 600 mg de ácido bórico uma vez ao dia por 3 semanas, na forma de cápsula de gelatina administrada por via vaginal.

O tratamento da CVV em gestantes deve priorizar a segurança materno-fetal. Assim, a primeira escolha terapêutica é o uso de antifúngicos tópicos, principalmente derivados imidazólicos como o clotrimazol e o miconazol, em regime de 7 a 14 dias. Esses medicamentos apresentam absorção sistêmica mínima e bom perfil de segurança, podendo ser utilizados em qualquer trimestre da gestação. Já o fluconazol oral não é recomendado rotineiramente em gestantes devido a relatos que o associam a riscos teratogênicos e maior incidência de aborto espontâneo, especialmente quando utilizado em doses elevadas ou em regimes prolongados (CDC, 2021).

Nos casos de CVVR em gestantes, os protocolos indicam o uso de tratamentos tópicos prolongados. A terapia de indução é realizada com aplicação intravaginal de azóis por 7 a 14 dias consecutivos, seguida por uma fase de manutenção, que pode consistir no uso de creme vaginal de clotrimazol 1% (5 g), todas as noites durante 14 dias, e posteriormente duas vezes por semana por até seis meses. Esse regime busca reduzir a frequência das recorrências, promover alívio sintomático e evitar complicações obstétricas ou neonatais associadas à infecção persistente (ISSVD, 2023).

No Quadro 1, é possível comparar os diferentes esquemas terapêuticos recomendados para o tratamento da CVV, levando-se em consideração o tipo de manifestação clínica.

Quadro 1 – Esquema terapêutico para candidíase vulvovaginal

Tipo de CVV	Agente Comum	Tratamento de Escolha	Duração	Observações
Aguda não complicada	<i>Candida albicans</i>	- Fluconazol 150 mg VO (dose única) - Azóis tópicos (clotrimazol, miconazol etc.)	1 a 3 dias	Alta eficácia e boa resposta clínica
Severa	<i>Candida albicans</i>	- Fluconazol VO 150 mg em 3 doses (dias 1, 4, 7) - Azóis tópicos	7 a 14 dias	Sintomas intensos ou inflamação significativa
Recorrente (CVVR)	<i>Candida albicans</i>	- Fase de indução: fluconazol VO em 3 doses ou azóis tópicos por 7–14 dias - Manutenção: fluconazol VO 150 mg 1x/semana	Indução: 1–2 semanas Manutenção: 6 meses	Risco de recorrência de 30–50% após término
Causada por <i>Candida</i> não <i>Candida albicans</i>	<i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i>	- Ácido bórico 600 mg cápsula vaginal/dia - Flucitosina tópica (em alguns casos)	14 dias	Requer antifungograma e monitoramento médico
Na gravidez	<i>Candida albicans</i>	- Clotrimazol, miconazol (tópico)	7 dias	Fluconazol oral contraindicado; priorizar segurança fetal

Fonte: Elaborado pelo autor com base em CDC (2021), Sobel e Sobel (2018) e Ivazzo e colaboradores (2011).

3.4.1 OTESECONAZOL: NOVO AGENTE ANTIFÚNGICO PARA CVVR

O oteseconazol é um antifúngico azólico de nova geração (modificação estrutural dos triazóis), desenvolvido especificamente para o tratamento da CVVR. Assim como outros azólicos, seu mecanismo de ação consiste na inibição seletiva da enzima fúngica lanosterol 14- α -desmetilase, fundamental para a biossíntese do ergosterol, comprometendo a integridade da membrana fúngica, levando à morte celular. Diferentemente de outros triazóis, o oteseconazol apresenta alta seletividade para isoforma fúngica da enzima, reduzindo a toxicidade e o risco de interações medicamentosas (Martens *et al.*, 2022; De, 2023).

Estudos clínicos de fase 3 demonstraram a eficácia e segurança do oteseconazol em pacientes com CVVR, sendo significativamente superior ao fluconazol na prevenção de novos episódios após o tratamento (Martens *et al.*, 2022). Outro estudo comparou o oteseconazol com o fluconazol no tratamento de CVV severa, no qual participaram 322 mulheres, tratadas com oteseconazol (600 mg no primeiro dia e 450 mg no segundo dia) ou fluconazol (150 mg no primeiro e quarto dia). Após 28 dias, a cura clínica e micológica foi alcançada por 66,88% das pacientes

tratadas com oteseconazol, para 45,91% no grupo fluconazol, uma diferença estatisticamente significativa (Wang *et al.*, 2024).

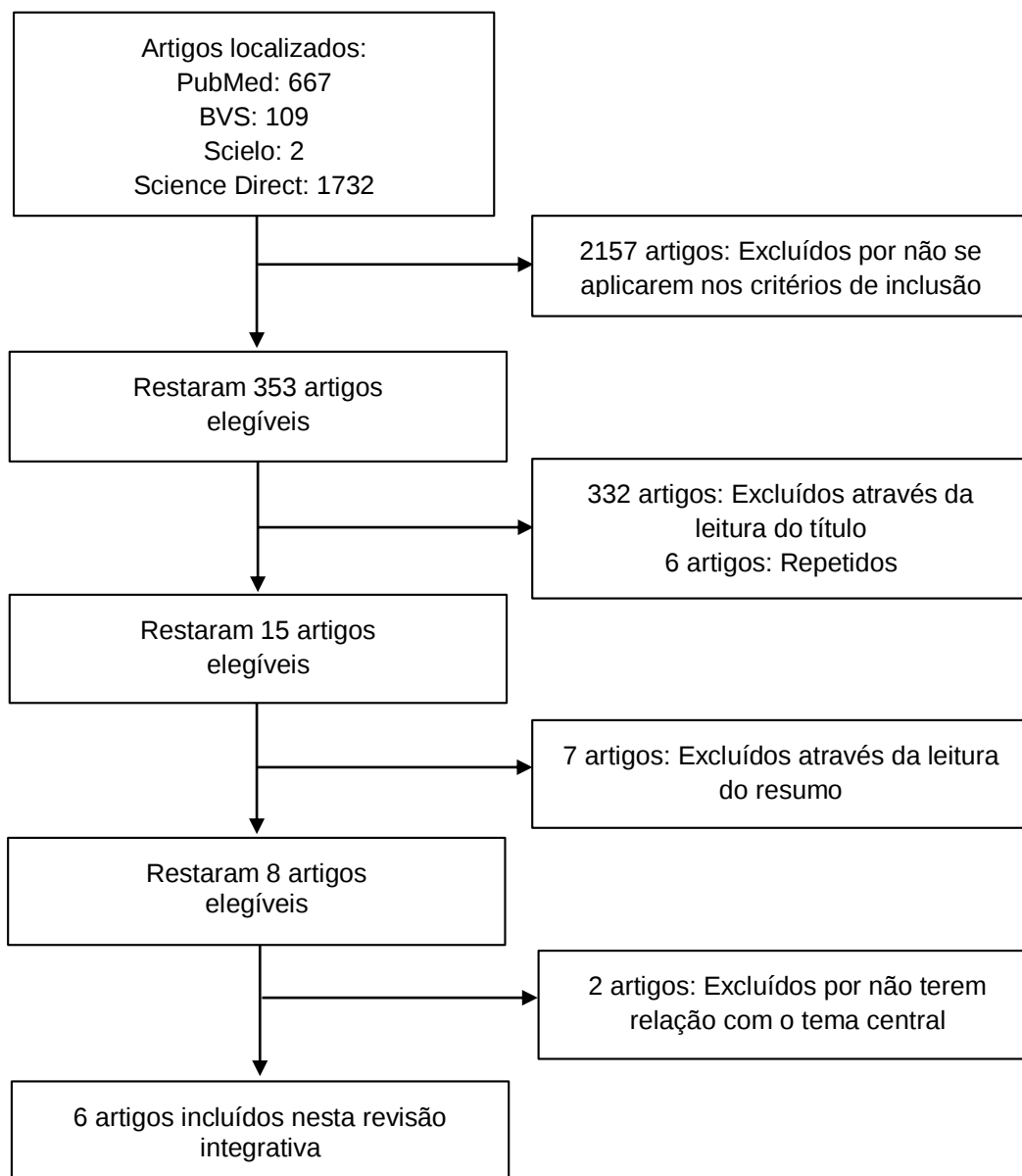
Além disso, o oteseconazol tem demonstrado robusta atividade contra a maioria das espécies de *Candida*, incluindo aquelas resistentes ao fluconazol, como *C. glabrata* e *C. krusei*. Em 2022, o oteseconazol foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da CVVR em mulheres que não estão em idade reprodutiva, marcando um avanço relevante no manejo clínico da doença (Sobel; Nyirjesy, 2021).

4 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura. Essa metodologia consiste em agrupar e analisar pesquisas sobre o tema de interesse. A revisão integrativa pode contribuir para melhorar a assistência à saúde, identificando falhas que, em alguns casos, podem justificar novas investigações. Além disso, os resultados obtidos com esse método de pesquisa podem ser aplicados na prática (Dhollande *et al.*, 2021).

Para a busca de trabalhos como fontes de pesquisa, foram utilizados os descritores controlados do vocabulário *MeSH* (*Medical Subject Headings*): “*Recurrent Vulvovaginal Candidiasis*” e “*risk factors*”. Além desses, foi empregada a palavra-chave livre “*pharmacological treatments*”, utilizada para ampliar a abrangência da busca, uma vez que o descritor oficial correspondente no *MeSH* é “*Drug Therapy*”. Combinados com o auxílio do operador booleano AND (*Recurrent Vulvovaginal Candidiasis AND risk factors*), (*Recurrent Vulvovaginal Candidiasis AND pharmacological treatments*). Nas bases de dados: National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Sciencedirect e Scielo.

Os critérios para inclusão foram artigos publicados entre janeiro de 2015 e março de 2025, escritos nos idiomas: Português ou Inglês e com disponibilidade de leitura na íntegra. Foram excluídos da análise os relatos de caso e os artigos de revisão. Após a triagem, os artigos incluídos foram organizados em um fluxograma, apresentado na Figura 5, que sintetiza o processo de seleção dos estudos desta revisão.

Figura 5 - Fluxograma da seleção dos artigos.

Fonte: Autora (2025)

No quadro 2 são apresentados os 6 artigos incluídos nesta revisão, com as principais informações para identificação desses estudos, como autor(es), ano de publicação, título, objetivos, população investigada, intervenções e resultados.

Quadro 2 – Síntese dos artigos incluídos na revisão.

Nº	Autor/Ano	Título	Objetivos	População investigada	Metodologia	Resultados
1	Akimoto-Gunther <i>et al.</i> (2016)	Highlights regarding host predisposing factors to recurrent vulvovaginal candidiasis: chronic stress and reduced antioxidant capacity	Analisar possíveis fatores de risco para CVVR, como glicemia, resistência à insulina, estresse crônico, capacidade antioxidante, estado imunológico geral, presença de inflamação vaginal e microbiota.	277 mulheres sexualmente ativas, com idade entre 18 e 50 anos (206 grupo controle, 23 colonizadas, 22 com CVV e 26 com CVVR).	Foi aplicado um questionário para obter informações sobre hábitos pessoais/sexuais, histórico de CVV, presença de sintomas e dados epidemiológicos; Coleta e semeio das amostras vaginais; Identificação das leveduras por métodos fenotípicos clássicos; Bacterioscopia usando coloração de Gram; Exame de Papanicolaou; Coleta de sangue em jejum para medições bioquímicas.	O grupo CVVR apresentou níveis médios de cortisol menores que o grupo controle e menor capacidade antioxidante que todos os outros grupos. Além disso, o grupo CVVR apresentou nível de inflamação vaginal semelhante ao grupo controle e menor que os grupos CVV e colonizadas. Diabetes mellitus e resistência à insulina foram mais prevalentes nos grupos colonizadas, CVV e CVVR. A proporção linfócitos auxiliares/ linfócitos citotóxicos foi semelhante em todos os grupos. Apenas o grupo CVV apresentou redução de lactobacilos na microbiota vaginal.
2	Jaeger <i>et al.</i> (2016)	Association of a variable number tandem repeat in the NLRP3 gene in women with susceptibility to RVVC	Avaliar o papel das repetições em tandem de número variável (VNTR) no gene NLRP3 em pacientes com CVVR e investigar as consequências desta variante de sequência na defesa do hospedeiro contra <i>C.albicans</i> na superfície vaginal.	270 mulheres com CVVR cujo agente etiológico é <i>C. albicans</i> e 583 mulheres saudáveis (grupo controle). Todos os pacientes eram de origem genética europeia ocidental autorrelatada.	Genotipagem do VNTR no gene NLRP3 e análise dos níveis das citocinas IL-1 β , IL-1Ra e IL-18 no fluido vaginal.	O genótipo 12/9 no VNTR do gene NLRP3 foi significativamente mais frequente em mulheres com CVVR, sugerindo uma associação com maior suscetibilidade à infecção. Mulheres com CVVR portadoras do genótipo 12/9 apresentaram níveis elevados de IL-1 β e níveis reduzidos de IL-1Ra no fluido vaginal.

3	Hammad <i>et al.</i> (2018)	Mannose-binding lectin gene polymorphism and its association with susceptibility to recurrent vulvovaginal candidiasis	Investigar o papel do nível sérico de MBL e do polimorfismo do códon 54 do exon 1 do gene MBL2 na determinação da suscetibilidade à CVVR em mulheres egípcias em idade fértil.	59 mulheres com CVVR em idade fértil (30-40 anos) e o grupo controle, 59 mulheres saudáveis (30-40 anos).	Foi aplicado um questionário para obter informações sociodemográficas e dos hábitos de higiene genital; Swabs vaginais e identificação de espécies de <i>Candida</i> ; Amostragem de sangue; Quantificação de MBL sérica; Determinação do polimorfismo do gene MBL2.	Não foi encontrada nenhuma diferença significativa nos níveis de MBL no sangue entre pessoas com CVVR e o grupo controle. O risco de CVVR é 3,04 vezes maior para os portadores do polimorfismo e quando associado a maus hábitos de higiene genital o risco é 18,67 vezes maior. Enquanto na presença do genótipo MBL selvagem, o risco de CVVR associado a maus hábitos de higiene foi 3,47 vezes maior.
4	Edwards <i>et al.</i> (2018)	A fungal immunotherapeutic vaccine (NDV-3A) for treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis—a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Explorar a segurança, imunogenicidade e impacto na recorrência de CVV da vacina NDV-3A em mulheres com CVVR.	188 mulheres com idade entre 18 e 55 anos com CVVR (89 vacinadas com NDV-3A, 85 placebo e 14 vacinadas com NDV-3).	Os pacientes inscritos receberam 3 doses de fluconazol oral (150 mg cada) tomadas a cada 72 horas. No dia 0, aqueles com sinais/sintomas ≥ 3 foram retirados do estudo; O restante recebeu uma dose intramuscular de vacina ou placebo e receberam mais 3 doses de fluconazol (150 mg cada); Visitas programadas e não programadas ao consultório para avaliação de eventos adversos, exame físico, pontuação de sintomas e sinais, cultura micológica de swabs vaginais e lavagem cervicovaginal; Coleta de sangue para isolamento do soro e células mononucleares do sangue periférico.	Uma dose de NDV-3A demonstrou ser segura e gerou rápida resposta imune de células B e T. Análises posteriores mostraram um aumento estatisticamente significativo na porcentagem de pacientes sem sintomas após 12 meses de vacinação e uma duplicação no tempo médio para o primeiro episódio sintomático para as pacientes vacinadas com idade <40 anos. A eficácia da vacina diminuiu com o aumento da idade (38-42 anos).
5	Mollazadeh-Narestan <i>et al.</i> (2022)	Comparing the effect of probiotic and fluconazole on treatment and recurrence of vulvovaginal	Avaliar o efeito das cápsulas probióticas com cápsulas de fluconazol no tratamento e	80 mulheres casadas com CVV entre 15-49 anos (40 grupo probiótico e	Foram divididas em dois grupos pelo método de randomização em blocos; O grupo probiótico recebeu 30 cápsulas contendo 1×10^9 CFU/g <i>L. acidophilus</i> LA-5 com uma cápsula placebo de fluconazol	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para a frequência de cultura negativa 35-40 dias após o tratamento. No entanto, a frequência de cultura negativa 60-65 dias após o início do tratamento no grupo fluconazol foi

		candidiasis: a triple-blinded randomized controlled trial	melhora dos sintomas em mulheres, com idades entre 15 e 49 anos, com CVV.	40 grupo fluconazol).	e o grupo fluconazol recebeu uma dose única de fluconazol (150 mg) suplementada com 30 cápsulas de placebo; Coleta das amostras para avaliar o pH vaginal e testes microbiológicos antes, 30-35 dias e 60-65 dias após o início do tratamento; Avaliação dos sintomas antes da intervenção e no primeiro e segundo acompanhamentos.	significativamente maior do que a do grupo probiótico, o que pode indicar maior efeito do fluconazol na prevenção da CVVR. O corrimento anormal e o eritema vulvovaginal no primeiro e segundo acompanhamentos e o prurido no segundo acompanhamento no grupo fluconazol foram significativamente menores do que os do grupo probiótico.
6	Martens <i>et al.</i> (2022)	Phase 3 study evaluating the safety and efficacy of oteseconazole in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis and acute vulvovaginal candidiasis infections	Avaliar a eficácia e segurança do oteseconazol oral na prevenção de episódios recorrentes de CVV e comparar a eficácia desse novo antifúngico com o fluconazol no tratamento do episódio de CVV.	219 mulheres e meninas pós-menarca com histórico de CVVR (147 grupo OTE/ote e 72 grupo FLU/pbo).	Na fase de indução, as integrantes do grupo OTE/ote receberam 600 mg de oteseconazol oral no dia 1 e 450 mg de oteseconazol no dia 2, enquanto as integrantes do grupo FLU/pbo receberam 150 mg de fluconazol a cada 72 horas (dias 1, 4 e 7). Após duas semanas, as mulheres do grupo OTE/ote cuja CVV foi considerada resolvida, entraram na fase de manutenção e receberam 150 mg de oteseconazol uma vez por semana por 11 semanas e as mulheres do grupo FLU/pbo cuja CVV foi resolvida, entraram na fase de manutenção e receberam placebo uma vez por semana por 11 semanas. Os participantes foram acompanhados por mais 37 semanas.	O oteseconazol não foi inferior ao fluconazol na população com intenção de tratar que teve a CVV resolvida no dia 14 (término da fase de indução para ambos os grupos) com 93,2% do grupo OTE para 95,8% do grupo FLU alcançando a resolução da CVV aguda. Na fase de manutenção, o oteseconazol foi superior ao placebo na população com intenção de tratar com um episódio de CVV aguda ao longo das 50 semanas, com 5,1% no grupo do oteseconazol e 42,2% no grupo do placebo.

Fonte: Autora (2025)

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um estudo brasileiro realizado no Paraná, por Akimoto-Gunther e colaboradores (2016), ao analisar possíveis fatores de risco para CVVR, observou que as mulheres do grupo recorrente apresentaram níveis médios de cortisol matinal (10,00 µg/dL) menores do que os grupos controle (17,15 µg/dL) e colonizadas (15,00 µg/dL). O nível médio geral da capacidade antioxidante das mulheres com CVVR (1,52 mM/L) foi significativamente menor do que os grupos controle (1,89 mM/L), colonizadas (1,92 mM/L) e com CVV (1,90 mM/L). Sugerindo que o estresse crônico e a capacidade antioxidante reduzida podem ser fatores predisponentes específicos para a recorrência da CVV. Além disso, outros fatores, como diabetes mellitus e resistência à insulina, foram relacionados à cultura vaginal positiva para levedura, mas não associados a um perfil clínico único, pois foram mais prevalentes nos grupos colonizadas, com CVV e com CVVR. Somente o grupo com CVV apresentou redução de lactobacilos na microbiota vaginal, o que levou os autores a não correlacionar o desenvolvimento de CVVR com a microbiota vaginal anormal.

Corroborando com esses achados, um estudo com 35 mulheres com CVVR e 35 mulheres saudáveis no grupo controle, analisou os níveis médios de cortisol em amostras de saliva das participantes. Os resultados obtidos demonstraram que as mulheres com CVVR apresentaram baixos níveis de cortisol, sugerindo um estado de estresse crônico nas pacientes com CVVR (Ehrström; Kornfeld; Rylander, 2007).

Como abordado ao longo desta revisão, a CVVR apresenta uma etiologia multifatorial. Nesse contexto, Hammad e colaboradores (2018) associaram o polimorfismo do códon 54 do gene MBL2 com maior suscetibilidade à CVVR em um grupo de mulheres egípcias em idade fértil. O risco de desenvolver CVVR foi 3,04 vezes maior para as portadoras do alelo variante. Notavelmente, quando essa predisposição genética foi associada a maus hábitos de higiene genital, o risco aumentou expressivamente para 18,67 vezes. Enquanto, mulheres com o genótipo selvagem do gene MBL apresentaram um risco consideravelmente menor (0,004), embora esse risco também aumentasse para 3,47 vezes na presença de maus hábitos de higiene. Esses achados reforçam a hipótese de que, embora a predisposição genética possa contribuir para a recorrência da infecção, bons hábitos de higiene genital podem atuar como fatores protetores. Apesar disso, os autores não observaram diferenças estatisticamente significativas nos níveis séricos de MBL entre

os grupos estudados, sugerindo que a susceptibilidade possa estar mais relacionada à funcionalidade da proteína do que à sua concentração circulante.

Outrossim, um estudo conduzido por Jaeger e colaboradores (2016) identificou uma associação entre o genótipo 12/9 de uma repetição em tandem de número variável (VNTR) no gene NLRP3 e maior uma suscetibilidade à CVVR. A pesquisa, realiza com 270 mulheres de origem europeia ocidental com CVVR cujo agente etiológico é *C. albicans*, demonstrou que as portadoras desse genótipo apresentaram uma frequência significativamente mais elevada da infecção em comparação com outros genótipos, sugerindo que esse polimorfismo pode representar um importante fator de risco genético para o desenvolvimento da forma recorrente da CVV. Além disso, a presença do genótipo 12/9 foi correlacionada a níveis elevados de interleucina-1 beta (IL-1 β) no fluido vaginal, indicando um estado de hiperinflamação na mucosa vaginal. E ainda, diminuição nos níveis do antagonista do receptor de interleucina-1 (IL-1Ra). Esses resultados sugerem que o polimorfismo VNTR no gene NLRP3 contribui para um estado de hiperinflamação mediada pela IL-1 β , desempenhando um papel causal na patogênese da CVVR. Logo, a via do NLRP3 surge como um potencial alvo terapêutico, indicando que intervenções que modulem a produção ou ação da IL-1 β podem ser eficazes no manejo da CVVR.

Diversas estratégias terapêuticas têm sido investigadas nos últimos anos para o tratamento da Candidíase Vulvovaginal Recorrente. Um estudo de Mollazadeh-Narestan e colaboradores (2022) comparou o uso de cápsulas probióticas com cápsulas de fluconazol no tratamento da CVV, avaliando sua eficácia na prevenção de recidivas. Os resultados indicaram que, embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos nos primeiros 35-40 dias de tratamento, o fluconazol demonstrou superioridade na prevenção de recidivas, com uma taxa de cultura negativa de 46,9% aos 60-65 dias, em comparação com 19,4% no grupo probiótico. Além disso, o fluconazol apresentou maior eficácia na redução dos sintomas clínicos, como o corrimento anormal e o prurido, refletindo sua maior eficácia imediata e de longo prazo em comparação com os probióticos, que mostraram menor eficácia na prevenção de episódios recorrentes.

Em estudo distinto, Martens e colaboradores (2022) investigaram o uso do oteseconazol, um antifúngico inovador, em um estudo de fase 3, demonstrando um perfil promissor tanto para o tratamento quanto para a prevenção da CVVR. Durante a fase de manutenção, o oteseconazol foi significativamente mais eficaz do que o

placebo na prevenção de novos episódios de CVV ao longo de 50 semanas, com uma taxa de recidiva de apenas 5,1% no grupo tratado, contra 42,2% no grupo placebo. Em comparação com o fluconazol no tratamento de episódios agudos, o oteseconazol não se mostrou inferior, com uma taxa de resposta clínica de 93,2%, contra 95,8% observada com fluconazol. Esses dados indicam que o oteseconazol pode representar uma alternativa eficaz, especialmente para pacientes com recidivas frequentes, que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais.

Por outro lado, uma abordagem inovadora foi investigada por Edwards e colaboradores (2018), por meio de um estudo de fase 2 que avaliou a vacina NDV-3A, baseada em proteína recombinante da *Candida albicans*. Para garantir resposta imune adequada, todas as participantes inicialmente receberam fluconazol oral (três doses de 150 mg a cada 72 horas), e aquelas que apresentavam ≥ 3 sinais e sintomas foram excluídas da randomização. As demais receberam uma dose intramuscular da vacina ou placebo, seguida de mais três doses de fluconazol (dias 0, 7 e 14). A vacina demonstrou segurança e elevada imunogenicidade, induzindo resposta robusta de linfócitos B e T. Contudo, sua eficácia clínica foi maior em mulheres com menos de 40 anos: entre elas, 42% permaneceram assintomáticas após 12 meses, comparadas a 22% no grupo placebo, com duplicação do tempo médio até a primeira recorrência. Tais dados indicam que, embora promissora, a imunoterapia ainda requer refinamento, especialmente quanto à efetividade em faixas etárias mais amplas.

Em síntese, as estratégias terapêuticas discutidas revelam uma diversidade de opções atualmente investigadas para o manejo da Candidíase Vulvovaginal Recorrente. Embora o fluconazol permaneça como tratamento de referência, a introdução de novas abordagens, como o antifúngico oteseconazol e a vacina experimental NDV-3A, ampliam as possibilidades terapêuticas, sobretudo para pacientes com resposta insatisfatória aos esquemas convencionais. Nesse contexto, o tratamento da CVVR tende a evoluir para uma abordagem cada vez mais personalizada, levando em consideração o perfil clínico da paciente, a gravidade e a frequência dos episódios, a resposta aos tratamentos prévios e o risco de recorrência.

6 CONCLUSÃO

A CVVR é uma doença multifatorial, a qual envolve diversos fatores predisponentes intrínsecos e extrínsecos. Dentre eles, pode-se destacar o estresse crônico, a capacidade antioxidante reduzida e a susceptibilidade genética, que contribuem para a persistência da forma recorrente da CVV.

Além disso, também foi possível observar que o tratamento da CVVR é desafiador devido à complexidade de sua patogênese, que ainda não foi totalmente esclarecida e ao número crescente de infecções por espécies de *Candida* não *Candida albicans* e resistência aos azóis. Diante disso, o presente trabalho ressaltou a importância do tratamento farmacológico no manejo da CVVR.

A crescente resistência aos azóis, os efeitos adversos dos medicamentos atuais e a diversidade de espécies de *Candida* envolvidas na CVV e na sua forma recorrente tornam a busca por novos antifúngicos uma prioridade. Sendo assim, são necessárias mais pesquisas para o desenvolvimento de terapias inovadoras para o tratamento eficaz da CVV e da CVVR.

Faz-se necessário também mais estudos que utilizem técnicas de genética molecular para compreender o impacto dos polimorfismos genéticos associados à suscetibilidade à CVVR. Essa linha de pesquisa pode levar a novos tratamentos personalizados, melhorar as estratégias de prevenção e identificar grupos de risco ou indivíduos mais predispostos a desenvolver infecções recorrentes.

Portanto, compreender os fatores de risco e os mecanismos envolvidos na CVVR, bem como avaliar a eficácia das terapias disponíveis, é essencial para orientar condutas clínicas mais seguras e eficazes. Ao reunir e analisar as evidências atuais, este estudo reforça a importância de estratégias terapêuticas que considerem a crescente resistência antifúngica e a necessidade de abordagens específicas para a candidíase vulvovaginal recorrente. Dessa forma, espera-se que futuras pesquisas avancem no desenvolvimento de novas opções farmacológicas e terapias personalizadas, capazes de reduzir a recorrência e melhorar a qualidade de vida das pacientes acometidas por essa patologia.

REFERÊNCIAS

- ACHKAR, J. M.; FRIES, B. C. *Candida* infections of the genitourinary tract. **Clinical microbiology reviews**, v. 23, n. 2, p. 253-273, 2010.
- AKIMOTO-GUNTHER, L. *et al.* Highlights regarding host predisposing factors to recurrent vulvovaginal candidiasis: chronic stress and reduced antioxidant capacity. **PLOS ONE**, v. 11, n. 7, p. e0158870, 2016.
- ALIZADEH, M. *et al.* Identification of *Candida* species isolated from vulvovaginitis in Mashhad, Iran by use of MALDI-TOF MS. **Current Medical Mycology**, v. 3, n. 4, p. 21-25, 2017.
- AMANN, V. *et al.* Biofilm-associated candidiasis: pathogenesis, prevalence, challenges and therapeutic options. **Pharmaceuticals**, v. 18, n. 4, p. 460–460, 2025.
- ANDRIOLI, J. L. *et al.* Frequência de leveduras em fluido vaginal de mulheres com e sem suspeita clínica de candidíase vulvovaginal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, n. 6, p. 300–304, 2009.
- ANIEBUE, U. U.; NWANKWO, T. O.; NWAFOR, M. I. Vulvovaginal candidiasis in reproductive age women in Enugu Nigeria, clinical versus laboratory-assisted diagnosis. **Nigerian Journal of Clinical Practice**, v. 21, n. 8, p. 1017, 2018.
- ARAUJO, B. B.; COUTINHO, L. M. T. R. Uma abordagem geral das vulvovaginites: candidíase vulvovaginal e vaginose bacteriana. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 23, n. 6, p. e13580-e13580, 2023.
- BOJANG, E. *et al.* Immune sensing of *Candida albicans*. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 2, p. 119, 2021.
- BRANDÃO, L. D. S. *et al.* Prevalence and antifungal susceptibility of *Candida* species among pregnant women attending a school maternity at Natal, Brazil. **Letters in applied microbiology**, v. 67, n. 3, p. 285-291, 2018.
- BRANDOLT, T. M. *et al.* Prevalence of *Candida* spp. in cervical-vaginal samples and the in vitro susceptibility of isolates. **Brazilian journal of microbiology**, v. 48, n. 1, p. 145-150, 2017.
- BRAS, G. *et al.* Secreted Aspartic Proteinases: key factors in *Candida* infections and host-pathogen interactions. **International journal of molecular sciences**, v. 25, n. 9, p. 4775–4775, 2024.
- CAVALHEIRO, M.; TEIXEIRA, M. C. *Candida* biofilms: threats, challenges, and promising strategies. **Frontiers in medicine**, v. 5, p. 28, 2018.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Vulvovaginal candidiasis - STI treatment guidelines**. Atlanta: CDC, 2021. Disponível em:

<https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/candidiasis.htm>. Acesso em: 16 jun. 2025.

CIUREA, C. N. et al. *Candida* and candidiasis—opportunism versus pathogenicity: a review of the virulence traits. **Microorganisms**, v. 8, n. 6, p. 857, 2020.

CHOW, E. W. L.; PANG, L. M.; WANG, Y. From Jekyll to Hyde: The yeast–hyphal transition of *Candida albicans*. **Pathogens**, v. 10, n. 7, p. 859, 2021.

CROUSS, T. et al. Long-term outcomes of women with recurrent vulvovaginal candidiasis after a course of maintenance antifungal therapy. **Journal of lower genital tract disease**, v. 22, n. 4, p. 382-386, 2018.

DAY, A. W.; KUMAMOTO, C. A. Interplay between host and *Candida albicans* during commensal gut colonization. **PLOS Pathogens**, v. 19, n. 9, p. e1011607, 2023.

DE SETA, F. et al. The vaginal microbiome: III. The vaginal microbiome in various urogenital disorders. **Journal of lower genital tract disease**, v. 26, n. 1, p. 85-92, 2022.

DE, S. K. Oteseconazole: First approved orally bioavailable and selective CYP51 inhibitor for the treatment of patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. **Current Medicinal Chemistry**, v. 30, n. 37, p. 4170-4175, 2023.

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

DHOLLANDE, S. et al. Conducting integrative reviews: a guide for novice nursing researchers. **Journal of Research in Nursing**, v. 26, n. 5, p. 427–438, 2021.

DISHA, T.; HAQUE, F. Prevalence and risk factors of vulvovaginal candidosis during pregnancy: a review. **Infectious diseases in obstetrics and gynecology**, v. 2022, n. 1, p. 6195712, 2022.

EDWARDS JR, J. E. et al. A fungal immunotherapeutic vaccine (NDV-3A) for treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis—a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 66, n. 12, p. 1928-1936, 2018.

FONSECA, E. et al. Effects of fluconazole on *Candida glabrata* biofilms and its relationship with ABC transporter gene expression. **Biofouling**, v. 30, n. 4, p. 447-457, 2014.

GAYDOS, C. A. et al. Clinical validation of a test for the diagnosis of vaginitis. **Obstetrics & Gynecology**, v. 130, n. 1, p. 181-189, 2017.

GAZIANO, R.; SABBATINI, S.; MONARI, C. The interplay between *Candida albicans*, vaginal mucosa, host immunity and resident microbiota in health and disease: an overview and future perspectives. **Microorganisms**, v. 11, n. 5, p. 1211, 2023.

GE, G. *et al.* Distinct host immune responses in recurrent vulvovaginal candidiasis and vulvovaginal candidiasis. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 28 jul. 2022.

GONÇALVES, B. *et al.* Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. **Critical reviews in microbiology**, v. 42, n. 6, p. 905-927, 2016.

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 Medical Journal**, v. 132, p. 116-120, 2014.

HAMMAD, N. M. *et al.* Mannose-binding lectin gene polymorphism and its association with susceptibility to recurrent vulvovaginal candidiasis. **BioMed research international**, v. 2018 *Candida glabrata*, n. 1, p. 7648152, 2018.

ISSVD. **Recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis. 2023.**

Disponível em:

https://www.issvd.org/application/files/4916/7897/2719/ISSVD_recommendations_for_the_diagnosis_and_treatment_of_vaginitis.pdf. Acesso em: 16 jun. 2025.

JAEGER, M. *et al.* Association of a variable number tandem repeat in the NLRP3 gene in women with susceptibility to RVVC. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 35, n. 5, p. 797-801, 2016.

KALKAN, Ü. *et al.* The efficacy of the boric acid-based maintenance therapy in preventing recurrent vulvovaginal candidiasis. **Journal of Experimental and Clinical Medicine**, v. 38, n. 4, p. 461–465, 2021.

KASPER, L.; SEIDER, K.; HUBE, B. Intracellular survival of *Candida glabrata* in macrophages: immune evasion and persistence. **FEMS Yeast Research**, v. 15, n. 5, p. fov042, 2015.

KOBAN, I. *et al.* Treatment of *Candida albicans* biofilms with low-temperature plasma induced by dielectric barrier discharge and atmospheric pressure plasma jet. **New Journal of Physics**, v. 12, n. 7, p. 073039, 2010.

KRANEVELD, E. A. *et al.* Identification and differential gene expression of adhesin-like wall proteins in *Candida glabrata* biofilms. **Mycopathologia**, v. 172, n. 6, p. 415-427, 2011.

KUMAMOTO, C. A.; GRESNIGT, M. S.; HUBE, B. The gut, the bad and the harmless: *Candida albicans* as a commensal and opportunistic pathogen in the intestine. **Current Opinion in Microbiology**, v. 56, p. 7–15, ago. 2020.

LIMA, L. M.; SANTOS, J. I. dos; FRANZ, H. C. F. **Créditos / Autoria.** *Atlas de Parasitologia Clínica e Doenças Infecciosas Associadas ao Sistema Digestivo*. Disponível em: <https://parasitologiaclinica.ufsc.br>. Acesso em: 14 abr. 2025.

LOBO, M. *et al.* Recurrent vulvovaginal candidosis and Its underlying mechanisms: a systematic review. **Journal of Fungi**, v. 11, n. 5, p. 357, 2025.

MARTENS, M. G. *et al.* Phase 3 study evaluating the safety and efficacy of oteseconazole in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis and acute vulvovaginal candidiasis infections. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 227, n. 6, p. 880. e1-880. e11, 2022

MAYER, F. L.; WILSON, D.; HUBE, B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. **Virulence**, v. 4, n. 2, p. 119-128, 2013.

MIKAMO, H. *et al.* High glucose-mediated overexpression of ICAM-1 in human vaginal epithelial cells increases adhesion of *Candida albicans*. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 38, n. 2, p. 226-230, 2018.

MOHAMMED, L. *et al.* The Interplay Between Sugar and Yeast Infections: Do Diabetics Have a Greater Predisposition to Develop Oral and Vulvovaginal Candidiasis? **Cureus**, v. 13, n. 2, 18 fev. 2021.

MOLLAZADEH-NARESTAN, Z. *et al.* Comparing the effect of probiotic and fluconazole on treatment and recurrence of vulvovaginal candidiasis: a triple-blinded randomized controlled trial. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, v. 15, n. 5, p. 1436-1446, 2023.

MOREIRA, R. E. M. *et al.* Prevalence and risk factors for bacterial vaginosis and other vulvovaginitis in a population of sexually active adolescents from Salvador, Bahia, Brazil. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**, v. 2012, p. e378640, 22 out. 2012.

MUKAREMERA, L. *et al.* *Candida albicans* yeast, pseudohyphal, and hyphal morphogenesis differentially affects immune recognition. **Frontiers in immunology**, v. 8, p. 629, 2017.

NAGLIK, J. R.; CHALLACOMBE, S. J.; HUBE, B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 67, n. 3, p. 400-428, 2003.

NEAL, C. M.; MARTENS, M. G. Clinical challenges in diagnosis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. **SAGE Open Medicine**, v. 10, p. 20503121221115201, 2022.

NEPPELENBROEK, K. H. *et al.* Identification of *Candida* species in the clinical laboratory: a review of conventional, commercial, and molecular techniques. **Oral diseases**, v. 20, n. 4, p. 329-344, 2014.

NOBILE, C. J.; JOHNSON, A. D. *Candida albicans* biofilms and human disease. **Annual review of microbiology**, v. 69, n. 1, p. 71-92, 2015.

NYIRJESY, P. *et al.* Vulvovaginal candidiasis: a review of the evidence for the 2021 centers for disease control and prevention of sexually transmitted infections

treatment guidelines. **Clinical Infectious Diseases**, v. 74, n. Supplement_2, p. S162-S168, 2022.

RAMOS-PARDO, A. *et al.* Assessing pH-dependent activities of virulence factors secreted by *Candida albicans*. **MicrobiologyOpen**, v. 12, n. 1, p. e1342, 2023.

RODRÍGUEZ-CERDEIRA, C. *et al.* Biofilms and vulvovaginal candidiasis. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 174, p. 110-125, 2019.

SANTOS, J. I.; VIEIRA, A. J. H. Mechanisms of resistance of *Candida albicans* to the antifungals fluconazole, amphotericin B and caspofungin. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 3, p. 235-239, 2017.

SILVA, S. *et al.* Adherence and biofilm formation of non-*Candida albicans* *Candida* species. **Trends in microbiology**, v. 19, n. 5, p. 241-247, 2011.

SILVA, S. *et al.* *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. **FEMS microbiology reviews**, v. 36, n. 2, p. 288-305, 2012.

SCHARMANN, U. *et al.* Comparison of four commercially available chromogenic media to identify *Candida albicans* and other medically relevant *Candida* species. **Mycoses**, v. 63, n. 8, p. 823–831, 2020.

SOBEL, J. D.; NYIRJESY, P. Oteseconazole: an advance in treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. **Future microbiology**, v. 16, n. 18, p. 1453-1461, 2021.

SOBEL, J. D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 214, n. 1, p. 15-21, 2016.

SOBEL, J. D.; SOBEL, R. Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant *Candida* species. **Expert opinion on pharmacotherapy**, v. 19, n. 9, p. 971-977, 2018.

SOBEL, J. D. Vulvovaginal candidosis. **The Lancet**, v. 369, n. 9577, p. 1961-1971, 2007.

SOBEL, J.; MITCHELL, C. *Candida* vulvovaginitis: clinical manifestations and diagnosis. **Up to date**, v. 1, p. 22, 2022.

SOLL, D. R. The role of phenotypic switching in the basic biology and pathogenesis of *Candida albicans*. **Journal of oral microbiology**, v. 6, n. 1, p. 22993, 2014.

SOUZA, M. N. *et al.* Comparação entre quatro métodos usuais de identificação de espécies de *Candida*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 57, p. 281-287, 2015.

SUDBERY, P.; GOW, N.; BERMAN, J. The distinct morphogenic states of *Candida albicans*. **Trends in microbiology**, v. 12, n. 7, p. 317-324, 2004.

TRESSLER, A. B. *et al.* Risks for recurrent vulvovaginal candidiasis caused by non-*albicans Candida* versus *Candida albicans*. **Journal of Women's Health**, v. 30, n. 11, p. 1588-1596, 2021.

TURNER, S. A.; BUTLER, G. The *Candida* pathogenic species complex. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 4, n. 9, p. a019778, 2014.

UNDERHILL, D. M.; ILIEV, I. D. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system. **Nature Reviews Immunology**, v. 14, n. 6, p. 405-416, 2014.

VERMITSKY, J.-P. *et al.* Survey of vaginal-flora *Candida* species isolates from women of different age groups by use of species-specific PCR detection. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 46, n. 4, p. 1501–1503, 2008.

WALI, I. *et al.* Mannose-binding lectin gene polymorphism versus microbial virulence in the pathogenesis of vulvovaginal candidiasis and recurrent vulvovaginal candidiasis. **Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences**, v. 11, n. A, p. 270-280, 29 jun. 2023.

WANG, X. *et al.* Oteseconazole versus fluconazole for the treatment of severe vulvovaginal candidiasis: a multicenter, randomized, double-blinded, phase 3 trial. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 68, n. 1, p. e00778-23, 2024.

WHIBLEY, N.; GAFFEN, S. L. Beyond *Candida albicans*: Mechanisms of immunity to non-*albicans Candida* species. **Cytokine**, v. 76, n. 1, p. 42-52, 2015.

WIESER, A. *et al.* MALDI-TOF MS in microbiological diagnostics—identification of microorganisms and beyond (mini review). **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 93, n. 3, p. 965–974, 2011.

WILLEMS, H. M.E. *et al.* Vulvovaginal candidiasis: a current understanding and burning questions. **Journal of Fungi**, v. 6, n. 1, p. 27, 2020.

WOJITANI, M. D. K. H. *et al.* Association between mannose-binding lectin and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and recurrent vulvovaginal candidiasis. **Archives of gynecology and obstetrics**, v. 285, n. 1, p. 149-153, 2012.

YANO, J. *et al.* Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes. **BMC women's health**, v. 19, p. 1-9, 2019.

ZHU, Y.-X. *et al.* Health-related quality of life as measured with the Short-Form 36 (SF-36) questionnaire in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 14, n. 1, p. 65, 2016.