

**UNIVERSIDADE CESUMAR - UNICESUMAR**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**UMA VISÃO GERAL SOBRE O TRATAMENTO DA CANDIDÍASE**  
**VULVOVAGINAL RECORRENTE**

**ISABELA ZABISKY FLORESTA**

MARINGÁ – PR

2022

Isabela Zabisky Floresta

**UMA VISÃO GERAL SOBRE O TRATAMENTO DA CANDIDÍASE  
VULVOVAGINAL RECORRENTE**

Artigo apresentado ao curso de graduação em  
MEDICINA da Universidade Cesumar –  
UNICESUMAR como requisito parcial para a  
obtenção do título de bacharel(a) em  
MEDICINA, sob a orientação do Prof. Dr.  
Renam Arthur de Sousa.

MARINGÁ – PR

2022

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

NOME DO ALUNO

**TÍTULO DO TRABALHO**

Artigo apresentado ao curso de graduação em \_\_\_\_\_ da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel(a) em \_\_\_\_\_, sob a orientação do Prof. Dr. (Titulação e nome do orientador).

Aprovado em: \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

\_\_\_\_\_  
Nome do professor – (Titulação, nome e Instituição)

\_\_\_\_\_  
Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

\_\_\_\_\_  
Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

## UMA VISÃO GERAL SOBRE O TRATAMENTO DA CANDIDÍASE VULVOVAGINAL RECORRENTE

Isabela Zabisky Floresta

Renam Arthur de Sousa

### RESUMO

A candidíase vulvovaginal (CVV) é uma infecção fúngica do sistema reprodutor feminino. Pode apresentar-se de forma descomplicada ou complicada. O presente estudo busca elucidar a forma complicada da entidade, que é a candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR). A CVVR é definida como a ocorrência de três ou mais episódios de candidíase em um intervalo de 12 meses. Aproximadamente 75% das mulheres terão pelo menos um episódio de candidíase vulvovaginal na vida, o que é considerado uma alta incidência. O diagnóstico é baseado nas manifestações clínicas, porém, os sinais e sintomas não são patognomônicos, o que torna importante a realização de exames complementares que identificam e diferenciam o tipo de fungo localizado no sistema vaginal. Para realizar o presente estudo foi aplicada uma metodologia baseada na seleção de artigos publicados nos últimos cinco anos com foco em CVVR, as bases de dados utilizadas foram Pubmed e Scielo, os artigos considerados mais relevantes para o estudo foram selecionados e analisados. Evidenciou-se que a primeira linha de tratamento muitas vezes instituída tanto para CVV quanto para CVVR são os antifúngicos azólicos. Além disso, foi demonstrado que para aumentar as chances de sucesso no tratamento da CVVR causada por *Candida albicans*, é necessário um regime de supressão, com dose prolongada de antifúngico, para primeiro promover a remissão clínica e, depois, estabelecer um regime de manutenção.

**Palavras-chave:** Antifúngicos azólicos; infecções do sistema genital; saúde da mulher.

### AN OVERVIEW OF RECURRENT VULVOVAGINAL CANDIDIASIS TREATMENT

#### ABSTRACT

Vulvovaginal candidiasis is a fungal infection of the female reproductive system. It can present itself in an uncomplicated form or in a complicated one. The present study seeks to elucidate the complicated form of the entity, that being, recurrent vulvovaginal candidiasis (CVVR). CVVR is defined as the occurrence of three or more episodes of candidiasis within a 12-month interval. Approximately 75% of women will have at least one episode of vulvovaginal candidiasis in their lifetime, which is considered a very high incidence. The diagnosis is based on the clinical manifestations, however, the signs and symptoms are not pathognomonic, which makes it important to carry out additional tests that seek to identify and differentiate the type of yeast located in the vaginal system. In order to carry out the present study it was applied a methodology based on the selection of articles published in the past five years that were focused on CVVR, the databases utilized were Pubmed and Scielo, the articles considered most relevant to the study were selected and analyzed. It

was evidenced that the first line of treatment often instituted for both CVV and CVVR are the azole antifungals. Also, it was demonstrated that for increased chances of a successful treatment of CVVR caused by *Candida albicans*, a suppression regimen, with a prolonged dose of antifungal, is necessary to first promote clinical remission and, after, to establish a maintenance regimen.

**Keywords:** Azole antifungals; reproductive system infections; women's health.

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b> .....                  | 6  |
| <b>2 METODOLOGIA</b> .....                 | 8  |
| <b>3 RESULTADOS</b> .....                  | 8  |
| <b>4 CONCLUSÃO</b> .....                   | 9  |
| <b>5 REFERÊNCIAS</b> .....                 | 10 |
| <b>APÊNDICE 1 – ARTIGO PUBLICADO</b> ..... | 15 |

## 1 INTRODUÇÃO

As infecções ginecológicas são as principais e mais comuns razões para procura de tratamento médico. A candidíase vulvovaginal (CVV) é uma infecção que ocorre devido ao crescimento excessivo de leveduras do gênero *Candida*. Na Candidíase vulvovaginal, o processo inflamatório da vulva e da vagina ocorre por infecções secundárias (SOARES *et al.*, 2019).

Essa afecção é desencadeada por um desequilíbrio da microbiota vaginal que gera alterações quantitativas e/ou qualitativas dos *Lactobacillus* e, conseqüentemente, o crescimento de comensais da mucosa vaginal, que se tornam patogênicos (SILVA *et al.*, 2020).

A CVV é a segunda causa mais comum de infecção genital em mulheres em idade reprodutiva, sendo que estudos demonstram que 70-75% das mulheres, em algum momento da vida apresentam pelo menos um episódio de CVV, sendo a taxa de recorrência entre 40-50%, e cerca de 8% podem desenvolver quadros mais graves (SOARES *et al.*, 2019).

O gênero *Candida* é composto por mais de 200 espécies de leveduras que vivem de forma simbiótica nos diferentes tecidos e secreções do corpo, como orofaringe, cavidade bucal, dobras da pele e trato vaginal. A espécie *C. albicans* é o principal agente envolvido e é responsável por mais de 70% dos casos. Os outros 30% de casos são causados por outros gêneros como, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei* e *C. parapsilosis*. (ÁLVARES, 2007).

Tais microrganismos podem se tornar patogênicos em condições específicas, sendo seu grau de patogenicidade atribuído ao conjunto de fatores de virulência, como a capacidade de transição levedura-hifa (morfogênese), produção de enzimas hidrolíticas extracelulares, formação de biofilme e capacidade de evadir ao ataque do sistema imune (MELO, 2016). A maior parte das espécies forma pseudo-hifas e hifas nos tecidos, e suas colônias possuem coloração branca com superfície lisa ou rugosa (PEIXOTO, 2014).

Para um ambiente favorável à proliferação da *Candida* alguns fatores se encontram envolvidos como, por exemplo, pH vaginal neutro, temperatura de 37 °C, baixa densidade de células *Candida*, resposta imunológica inadequada do hospedeiro, dentre outros, que levam a

formação de uma estrutura patológica que predispõem a patogênese via adesão as células epiteliais vaginais e posteriormente a invasão das mesmas (KALIA *et al.*, 2020).

Ressalta-se que, o biofilme envolvido no processo inflamatório é uma estrutura tridimensional, a formação do mesmo ocorre por processo de adesão, multiplicação, transição morfológica, produção de MEC, maturação e dispersão dos microrganismos (CZECHOWICZ *et al.*, 2022; KALIA *et al.*, 2020).

Considera-se CVV recorrente o aparecimento de ao menos quatro episódios específicos no período de um ano ou ao menos três episódios não relacionados a antibioticoterapia no período de um ano (SHIOZAWA *et al.*, 2007). O diagnóstico é baseado nos sinais e sintomas, a CVV pode apresentar-se de duas formas clínicas: não complicada e complicada.

A forma não complicada é caracterizada por episódios esporádicos ou infrequentes, de leve a moderada intensidade, em mulheres não imunocomprometidas, com provável agente infectante correspondendo a *Candida albicans*. Já a forma complicada corresponde a uma infecção recorrente por *Candida*, uma infecção grave, uma candidíase não *albicans* (*Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, etc), ou ainda em situações em que a paciente possui diabetes descompensado, imunossupressão, debilidade, gravidez (HOFFMAN *et al.*, 2014).

Hoffman *et al.* (2014) afirma que a recorrência dessa afecção está relacionada com fatores locais e sistêmicos do organismo da paciente. Os principais fatores de risco são: clima quente e úmido, obesidade, imunossupressão, diabetes melito, gravidez e uso de antibióticos de amplo espectro (HOFFMAN *et al.*, 2014). É importante citar que o uso de anticoncepcional oral também é um fator de risco associado ao hospedeiro. Apesar disso, ainda não foi possível estabelecer uma relação causal entre um único fator de risco e a recorrência da candidíase (ROSATI *et al.*, 2020).

A quantidade de episódios parece estar relacionada à alguns aspectos como, mulheres jovens, vida sexual ativa, gestantes ou mulheres com comprometimento imune podem apresentar maior número de episódios ao ano (DOVO *et al.*, 2022).

Assim, a candidíase pode se apresentar de 3 modos, a primeira forma é a infecção descoberta frente ao exame ginecológico sem a presença de queixas. A segunda forma é a paciente que vai a consulta com queixas, sem história de recorrência, caracterizando-se como



um episódio não complicado. A terceira forma é a paciente que vem apresentando recorrência dos episódios de candidíase e busca auxílio médico em virtude disso (SIMÕES, 2005).

Por fim, entende-se a CVVR como um problema de saúde pública por afetar físico e psicologicamente milhões de mulheres anualmente, interferindo diretamente a autoestima, relações sexuais e relações afetivas, além de prejudicar o desempenho no trabalho (SOARES *et al.*, 2019).

## **2 METODOLOGIA**

O presente estudo foi feito por meio de revisão literária do tipo integrativa. Foram estabelecidos como parâmetros de pesquisa as palavras – chave em inglês: “candidiasis, recurrent candidiasis, treatment of complicated candidiasis”. Foram selecionados para a composição da base de dados artigos em inglês e português publicados nos últimos 5 anos que se encontram disponíveis nas plataformas de pesquisa Pubmed e Scielo.

Além disso, foram utilizados como filtros de pesquisa os termos “Free full text” e “publicados no último ano”. Os artigos oportunizados foram selecionados com base em sua relevância dentro da especialidade médica ginecologia e obstetrícia. Após a seleção dos artigos aplicou-se uma leitura dinâmica visando a identificação de aspectos similares sobre o tratamento da candidíase vulvovaginal recorrente.

## **3 RESULTADOS**

A pesquisa desenvolvida resultou na publicação de um artigo científico denominado “Candidíase vulvovaginal recorrente: uma visão geral das perspectivas atuais” em um periódico científico – “Brazilian Journal of Development” ISSN: 2525-8761, avaliada pela CAPES como Qualis CAPES 2019 B2 em setembro de 2022 (ver apêndice 1). DOI: 10.34117/bjdv8n9-282.



**Candidíase vulvovaginal recorrente: uma visão geral das perspectivas atuais**

**Recurrent vulvovaginal candidiasis: a general overview of current perspectives**

DOI:10.34117/bjdv8n9-282

Recebimento dos originais: 30/08/2022  
Aceitação para publicação: 27/09/2022

**Beatriz Beluco Jacomini**

Acadêmica do Curso de Medicina  
Instituição: UniCesumar

Endereço: Avenida Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá - PR, CEP: 87050-900  
E-mail: biabeluco@hotmail.com

**Emanuela Beluco Jacomini**

Acadêmica do Curso de Medicina  
Instituição: UniCesumar

Endereço: Avenida Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá - PR, CEP: 87050-900  
E-mail: manubeluco@hotmail.com

**Helois Garbugio Faraoni**

Acadêmica do Curso de Medicina  
Instituição: UniCesumar

Endereço: Avenida Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá - PR, CEP: 87050-900  
E-mail: helogarbugio@hotmail.com

**Isabela Zabisky Floresta**

Acadêmica do Curso de Medicina  
Instituição: UniCesumar

Endereço: Avenida Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá - PR, CEP: 87050-900  
E-mail: isabelazabisky@gmail.com

**Laura Zabisky Floresta**

Acadêmica do curso de Medicina  
Instituição: Centro Universitário Uningá

Endereço: Rod. PR 317, 6114, Parque Industrial 200, Maringá - PR, CEP: 87035-510  
E-mail: laurazabisky@gmail.com

**Nathalia Stuaní Carvalho**

Acadêmica do Curso de Medicina  
Instituição: UniCesumar

Endereço: Avenida Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá - PR, CEP: 87050-900  
E-mail: nathistuan@gmail.com

Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.8, n.9, p. 64680-64697, sep., 2022



**Renam Arthur de Sousa**

Orientador

Instituição: UniCesumar

Endereço: Avenida Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá - PR, CEP: 87050-900  
E-mail: renam.sousa@docentes.unicesumar.edu.br

## 4 CONCLUSÃO

Tendo em vista a elevada prevalência da CVV na população feminina e seus impactos negativos na qualidade de vida, o presente trabalho tem sua importância baseada em expandir

conhecimentos a respeito da sua forma recorrente dentro da comunidade científica. A CVVR afeta atualmente cerca de 9% da população e leva a desfechos negativos tanto no aspecto somático pelo quadro clínico típico (prurido, corrimento, dor vaginal e disúria), quanto no âmbito psicológico, visto que estas mulheres estão mais propensas a desenvolver quadros de depressão e ansiedade.

Dessa forma, diante da relevância da CVVR como moléstia à saúde feminina, é de extrema importância promover o aumento do conhecimento de profissionais da saúde a respeito do tema, visto que a mesma difere-se em vários aspectos da CVV episódica, especialmente no tratamento e fisiopatologia.

Espera-se que mais profissionais consigam reconhecer a forma recorrente da CVV. Além de empregarem o tratamento correto, o qual distingue-se da CVV episódica por ser necessário um esquema de manutenção durante seis meses nos casos de *C. albicans*, e emprego de Ácido Bórico nas cepas não *Albicans*. Como consequência, mais pacientes terão um tratamento efetivo com melhora na qualidade de vida.

Em suma, apesar de ser um tema extremamente importante na saúde pública, ainda faltam dados epidemiológicos quanto à prevalência da CVV e as cepas mais frequentes associadas ao quadro na população brasileira. Sendo assim, tal tema merece atenção especial para pesquisas futuras, visando expandir conhecimentos a respeito de dados do nosso território.

## 5 REFERÊNCIAS

ÁLVARES, Cassiana Aparecida. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. **Candidíase Vulvovaginal: Fatores Predisponentes do Hospedeiro e Virulência das Leveduras**, Maringá, Pr, v. 43, n. 5, p. 319-327, out. 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/zv8qWLFBRYXNHkby7QK3Yk/?format=pdf>. Acesso em: 08 nov. 2022.

BARBEDO, Leonardo S *et al.* Candidíase. **Candidíase**, [s. l.], 21 jan. 2010. Disponível em: <http://ole.uff.br/wp-content/uploads/sites/303/2018/02/r22-1-2010-4-Candidiase.pdf>. Acesso em: 21 ago. 2022.

BENEDICT, Kaitlin *et al.* **Possible misdiagnosis, inappropriate empiric treatment, and opportunities for increased diagnostic testing for patients with vulvovaginal candidiasis—United States, 2018**. *Plos One*, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 1-9, 28 abr. 2022. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0267866>.

BENEDICT, Kaitlin; SINGLETON, Alyson L.; JACKSON, Brendan R.; MOLINARI, Noelle Angelique M.. **Survey of incidence, lifetime prevalence, and treatment of self-reported vulvovaginal candidiasis, United States, 2020**. *Bmc Women'S Health*, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 1518-9, 10 maio 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12905-022-01741-x>.

BLOSTEIN, Freida; LEVIN-SPARENBERG, Elizabeth; WAGNER, Julian; FOXMAN, Betsy. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Annals Of Epidemiology*, [S.L.], v. 27, n. 9, p. 575-582, set. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2017.08.010>.

BRAND, Stephen R *et al.* A Randomized Phase 2 Study of VT-1161 for the Treatment of Acute Vulvovaginal Candidiasis. *Clinical Infectious Diseases*, [S.L.], v. 73, n. 7, p. 1518-1524, 20 ago. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1204>.

COLOMBO, Arnaldo Lopes *et al.* Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. **Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp**, [s. l.], 21 out. 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/dWxvwzZvp9qdkHyQvBgDWMh/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 21 ago. 2022.

CZECHOWICZ, Paulina *et al.* Virulence Factors of *Candida* spp. and Host Immune Response Important in the Pathogenesis of Vulvovaginal Candidiasis. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 23, n. 11, p. 5895-5895, 24 maio 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23115895>.

DEL NEGRO, GILDA MARIA BARBADO. *In*: DEL NEGRO, GILDA MARIA BARBADO. **Leveduras do gênero *Cândida* são microrganismos unicelulares, pleomórficos, de ciclo sexual incompleto, dentre aproximadamente 150 espécies 20**

**foram descritas como agentes etiológicos das candidíases.** 2008. Tese de Doutorado (Doutorado em Ciências) - Universidade de São Paulo, [S. l.], 2008. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5141/tde-09062009-144701/publico/GildaDelNegro.pdf>. Acesso em: 21 ago. 2022.

DENNING, David W; KNEALE, Matthew; SOBEL, Jack D; RAUTEMAA-RICHARDSON, Riina. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. **The Lancet Infectious Diseases**, [S.L.], v. 18, n. 11, p. 339-347, nov. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(18\)30103-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30103-8).

DOVO, Essi Etonam et al. First detection of mutated ERG11 gene in vulvovaginal *Candida albicans* isolates at Ouagadougou/Burkina Faso. **Bmc Infectious Diseases**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 678-686, 8 ago. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-022-07619-5>.

FEUERSCHUETTE, Otto Henrique May *et al.* Candidíase vaginal recorrente: manejo clínico. **FEMINA**, [s. l.], v. 32, n. 2, 2010. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2010/v38n1/a005.pdf>. Acesso em: 21 ago. 2022.

GONÇALVES, Bruna; FERREIRA, Carina; ALVES, Carlos Tiago; HENRIQUES, Mariana; AZEREDO, Joana; SILVA, Sónia. Vulvovaginal candidiasis: epidemiology, microbiology and risk factors. **Critical Reviews In Microbiology**, [S.L.], v. 42, n. 6, p. 905-927, 21 dez. 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/1040841x.2015.1091805>.

HOFFMAN, Barbara L. et al. **Ginecologia de Williams**. 2. ed. Porto Alegre: Amgh Editora Ltda., 2014.

KALIA, Namarta *et al.* Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. **Annals Of Clinical Microbiology And Antimicrobials**, [S.L.], v. 19, n. 1, 28 jan. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12941-020-0347-4>.

LÍRIO, J., Giraldo, P. C., Sarmiento, A. C., Costa, A., Cobucci, R. N., Saconato, H., Eleutério Júnior, J., & Gonçalves, A. K. (2022). Antifungal (oral and vaginal) therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. **Revista da Associação Médica Brasileira** (1992), 68(2), 261–267. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210916>

LINHARES IM, AMARAL RL, ROBIAL R, ELEUTÉRIO Junior J. **Vaginites e vaginoses**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), 2018. (Protocolo Febrasgo – Ginecologia, nº 24/ Comissão Nacional Especializada em Doenças Infectocontagiosas).

MELO, Ana Patrícia Vieira de. **FATORES DE VIRULÊNCIA DE Candida spp. OBTIDAS DE HEMOCULTURAS DE PACIENTES COM CANDIDEMIA ATENDIDOS EM HOSPITAIS TERCIÁRIOS DO NORDESTE DO BRASIL**. 2016. 151 f. Monografia (Especialização) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Norte Centro de Ciências da Saúde, Natal, 2016. Disponível em: [https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/26284/1/Fatoresvirul%20de%20candida\\_Melo\\_2018.pdf](https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/26284/1/Fatoresvirul%20de%20candida_Melo_2018.pdf). Acesso em: 08 nov. 2022.

PEIXOTO, Juliana Vieira. CANDIDÍASE - UMA REVISÃO DE LITERATURA. **Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research - Bjsr**. Ipatinga, Mg, p. 75-82. ago. 2014. Disponível em: [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141001\\_074435.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141001_074435.pdf). Acesso em: 08 nov. 2022.

REBHAHM, BRUNA RODRIGUES. **CONSEQUÊNCIAS DA AQUISIÇÃO DA RESISTÊNCIA À NATAMICINA EM ESPÉCIES DE Candida**. 2017. CONSEQUÊNCIAS DA AQUISIÇÃO DA RESISTÊNCIA À NATAMICINA EM ESPÉCIES DE Candida (Pós Graduação) - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, [S. l.], 2017. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/159499/001022803.pdf?sequence=1>. Acesso em: 21 ago. 2022.

RODRÍGUEZ-CERDEIRA, Carmen *et al.* Pathogenesis and Clinical Relevance of Candida Biofilms in Vulvovaginal Candidiasis. **Frontiers In Microbiology**, [S.L.], v. 11, 11 nov. 2020. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2020.544480>.

ROSATI, Diletta *et al.* An Exaggerated Monocyte-Derived Cytokine Response to Candida Hyphae in Patients With Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. **The Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 225, n. 10, p. 1796-1806, 23 jul. 2022. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa444>.

ROSATI, Diletta *et al.* Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: an immunological perspective. **Microorganisms**, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 144, 21 jan. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms8020144>.

SETA, Francesco de *et al.* The Vaginal Microbiome: iii. the vaginal microbiome in various urogenital disorders. **Journal Of Lower Genital Tract Disease**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 85-92, jan. 2022. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/lgt.0000000000000645>.

SILVA, H. S. F. et al. Principais aspectos referentes à candidíase vulvovaginal. *Revista científica integrada*. v. 4, n. 4, p. 23-33, out. 2020. Disponível em: <https://www.unaerp.br/revista-cientifica-integrada/edicoes-anteriores/volume-4-edicao-4/3686-rci-candidiasevulvovaginal-072020/file#:~:text=Clinicamente%2C%20a%20CVV%20%C3%A9%20caracterizada,em%20vulvovaginites%20de%20outras%20etiologias>. Acesso em: 24 set. 2022.

SIMÕES, José Antonio. Sobre o diagnóstico da candidíase vaginal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [S.L.], v. 27, n. 5, p. 233-234, maio 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-72032005000500001>.

SOARES, Dagmar Mercado *et al.* CANDIDÍASE VULVOVAGINAL: UMA REVISÃO DELITERATURA COM ABORDAGEM PARA *Candida albicans*. **Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research - Bjsr**. Rio Branco, Acre, p. 28-34. fev. 2019. Disponível em: [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20181204\\_202650.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20181204_202650.pdf). Acesso em: 08 nov. 2022.

SOBEL, Jack D. et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [S.L.], v. 178, n. 2, p. 203-211, fev. 1998. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(98\)80001-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(98)80001-x).

SOBEL, Jack D; PL JUNIOR, Fidel. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. **Clinical Microbiology Reviews**, Detroit, Michigan, v. 3, n. 9, p. 335-347, jun. 1996.

SOBEL, Jack D.. Recurrent vulvovaginal candidiasis. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [S.L.], v. 214, n. 1, p. 15-21, jan. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.067>.

SOBEL, J. D., & Nyirjesy, P.. Oteseconazole: an advance in treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. **Future microbiology**. v.16, p. 1453–1461. 2021. <https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0173>

SOUZA, Maria Aparecida Feliciano de. **PATOGENIA E DIAGNÓSTICO DA CANDIDÍASE VAGINAL**. 2017. 44 f. Monografia (Especialização) - Curso de Lato Sensu em Citologia Clínica, Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa Centro de Capacitação Educacional, Recife, 2017.

SHIOZAWA, Pedro *et al.* Tratamento da candidíase vaginal recorrente: revisão atualizada. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo**, São Paulo, v. 52, n. 2, p. 48-50, 2007. Disponível em: [file:///C:/Users/Isabela/Downloads/root,+Tratamento+da+candid%C3%AD\\_ase+vaginal+recorrente+-+revis%C3%A3o.pdf](file:///C:/Users/Isabela/Downloads/root,+Tratamento+da+candid%C3%AD_ase+vaginal+recorrente+-+revis%C3%A3o.pdf). Acesso em: 08 nov. 2022.

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

PAPON, Nicolas; VAN DIJCK, Patrick. A Complex Microbial Interplay Underlies Recurrent Vulvovaginal Candidiasis Pathobiology. **Msystems**, [S.L.], v. 6, n. 5, 26 out. 2021. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/msystems.01066-21>.

WANG, Xinyan; ZHAO, Ling; FAN, Chong; DONG, Zhiyong; RUAN, Hongjie; HOU, Wenwen; FAN, Yuru; WANG, Qing; LUAN, Ting; LI, Ping. The role of IL-15 on vulvovaginal candidiasis in mice and related adverse pregnancy outcomes. **Microbial Pathogenesis**, [S.L.], v. 166, p. 105555, maio 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105555>.

#### APÊNDICE 1 – ARTIGO PUBLICADO

<https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/52592>





## **Candidíase vulvovaginal recorrente: uma visão geral das perspectivas atuais**

### **Recurrent vulvovaginal candidiasis: a general overview of current perspectives**

DOI:10.34117/bjdv8n9-282

Recebimento dos originais: 30/08/2022  
Aceitação para publicação: 27/09/2022

#### **Beatriz Beluco Jacomini**

Acadêmica do Curso de Medicina  
Instituição: UniCesumar

Endereço: Avenida Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá - PR, CEP: 87050-900  
E-mail: biabeluco@hotmail.com

#### **Emanuella Beluco Jacomini**

Acadêmica do Curso de Medicina  
Instituição: UniCesumar

Endereço: Avenida Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá - PR, CEP: 87050-900  
E-mail: manubeluco@hotmail.com

#### **Heloisa Garbugio Faraoni**

Acadêmica do Curso de Medicina  
Instituição: UniCesumar

Endereço: Avenida Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá - PR, CEP: 87050-900  
E-mail: helogarbugio@hotmail.com

#### **Isabela Zabisky Floresta**

Acadêmica do Curso de Medicina  
Instituição: UniCesumar

Endereço: Avenida Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá - PR, CEP: 87050-900  
E-mail: isabelazabisky@gmail.com

#### **Laura Zabisky Floresta**

Acadêmica do curso de Medicina  
Instituição: Centro Universitário Uningá

Endereço: Rod. PR 317, 6114, Parque Industrial 200, Maringá - PR, CEP: 87035-510  
E-mail: laurazabisky@gmail.com

#### **Nathalia Stuani Carvalho**

Acadêmica do Curso de Medicina  
Instituição: UniCesumar

Endereço: Avenida Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá - PR, CEP: 87050-900  
E-mail: nathistuani@gmail.com



**Renam Arthur de Sousa**

Orientador

Instituição: UniCesumar

Endereço: Avenida Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá - PR, CEP: 87050-900

E-mail: renam.sousa@docentes.unicesumar.edu.br

**RESUMO**

A candidíase vulvovaginal (CVV) é uma infecção fúngica do sistema reprodutor feminino. Pode apresentar-se de forma descomplicada ou complicada. O presente estudo busca elucidar a forma complicada da entidade, que é a candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR). A CVVR é definida como a ocorrência de três ou mais episódios de candidíase em um intervalo de 12 meses. Aproximadamente 75% das mulheres terão pelo menos um episódio de candidíase vulvovaginal na vida, o que é considerado uma alta incidência. A CVVR, por sua vez, tem uma incidência de apenas 9%, porém, ao contrário da forma não complicada, é uma entidade patológica muito mais complexa. Existem cerca de 150 espécies do gênero *Candida*, dentre as quais 20 foram descritas como potenciais agentes etiológicos de candidíase. Entre as teorias que postulam uma explicação para a recorrência dos episódios de CVV estão: 1) Reintrodução mecânica frequente do patógeno na vagina; e 2) Tratamento ineficiente do patógeno. O diagnóstico é baseado nas manifestações clínicas, porém, os sinais e sintomas não são patognomônicos, o que torna importante a realização de exames complementares que buscam identificar e diferenciar o tipo de fungo localizado no sistema vaginal. A primeira linha de tratamento frequentemente instituída tanto para CVV quanto para CVVR são os antifúngicos azólicos. Além disso, sabe-se que para aumentar as chances de sucesso no tratamento da CVVR causada por *Candida albicans*, é necessário um regime de supressão, com dose prolongada do antifúngico, para primeiro promover a remissão clínica e, posteriormente, estabelecer um regime de manutenção. Quando a CVVR é causada por outros tipos de fungos que não sejam *albicans*, o tratamento pode ser feito inicialmente pela administração de ácido bórico, devido à alta resistência aos azólicos encontrados nesses fungos.

**Palavras-chave:** Candidíase, infecções do sistema genital, saúde da mulher.

**ABSTRACT**

Vulvovaginal candidiasis is a fungal infection of the female reproductive system. It can present itself in an uncomplicated form or in a complicated one. The present study seeks to elucidate the complicated form of the entity, that being, recurrent vulvovaginal candidiasis (CVVR). CVVR is defined as the occurrence of three or more episodes of candidiasis within a 12-month interval. Approximately 75% of women will have at least one episode of vulvovaginal candidiasis in their lifetime, which is considered a very high incidence. CVVR in turn has an incidence of only 9%, however, opposite to the uncomplicated form it is a much more complex pathological entity. There are about 150 species of the genus *Candida*, among which 20 have been described as potential etiological agents of candidiasis. Among the theories that postulate an explanation to the recurrence of VVC episodes are: 1) Frequent mechanical reintroduction of the pathogen into the vagina; and 2) An inefficient treatment of the pathogen. The diagnosis is based on the clinical manifestations, however, the signs and symptoms are not pathognomonic, which makes it important to carry out additional tests that seek to identify and differentiate the type of yeast located in the vaginal system. The first line of treatment often instituted for both CVV and CVVR are the azole antifungals. Furthermore, it is



known that for increased chances of a successful treatment of CVVR caused by *Candida albicans*, a suppression regimen, with a prolonged dose of antifungal, is necessary to first promote clinical remission and, after, to establish a maintenance regimen. When CVVR is caused by types of yeast other than *albicans*, the treatment may be done initially by administration of boric acid, due to the high resistance to azoles found in such yeasts.

**Keywords:** Candidiasis, reproductive system infections, women's health.

## 1 DEFINIÇÃO

A candidíase vulvovaginal (CVV) é uma infecção fúngica do trato reprodutivo feminino. Essa infecção pode aparecer de duas formas clínicas: não complicada e complicada. A forma não complicada é caracterizada por episódios esporádicos ou infrequentes, de leve a moderada intensidade, em mulher não imunocomprometida, com provável agente infectante correspondendo a *Candida albicans*. Já a forma complicada corresponde a uma infecção recorrente por *Candida* ou uma infecção grave ou uma candidíase não *albicans* (*Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, etc) ou ainda em situações em que a paciente possui diabetes descompensado, imunossupressão, debilidade, gravidez (HOFFMAN et al., 2014).

Quando ocorre três ou mais episódios de CVV em um intervalo de tempo de 1 ano tem-se a candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR), a qual se enquadra dentro da forma complicada da doença, como dito acima (LÍRIO et al., 2022). A CVVR está mais associada a espécies de *Candida não albicans* e espécies resistentes a antifúngicos comuns (BENEDICT et al., 2022).

A recorrência dessa afecção está relacionada com fatores locais e sistêmicos do organismo da paciente. Os principais fatores de risco são clima quente e úmido, obesidade, imunossupressão, diabetes melito, gravidez e uso de antibióticos de amplo espectro (HOFFMAN et al., 2014). É importante citar que o uso de anticoncepcional oral é também um fator de risco associado ao hospedeiro. Apesar disso, ainda não foi possível estabelecer uma relação causal entre um único fator de risco e a recorrência da candidíase (ROSATI et al., 2020).

A quantidade de episódios parece estar relacionada com alguns aspectos. Mulheres jovens, com vida sexual ativa, gestantes, mulheres com comprometimento da imunidade ou aquelas que utilizam anticoncepcional costumam apresentar maior número de episódios ao ano (DOVO et al., 2022).



Basicamente, as mulheres com candidíase podem se apresentar de 3 formas diferentes no consultório de ginecologia. Uma delas é aquela onde a infecção é encontrada ocasionalmente no exame Papanicolau. Outra situação é a paciente que vem a consulta com queixas, sem história de recorrência, caracterizando um episódio não complicado. Por fim, tem-se a paciente que vem apresentando recorrência dos episódios e busca auxílio médico em virtude disso (SIMÕES, 2005).

## 2 EPIDEMIOLOGIA

A candidíase vulvovaginal é a segunda infecção vaginal mais prevalente em mulheres em idade fértil, precedida pela vaginose bacteriana. Sua importância se traduz a elevada incidência, visto que cerca de 75% das mulheres adultas têm pelo menos um episódio na vida, 50% experimentam mais de um episódio e até 9% apresentam mais de 3 episódios ao ano, caracterizando a candidíase vulvovaginal recorrente (BRAND *et al.*, 2020).

Uma revisão sistemática de 1985 a 2016 estimou que a candidíase vulvovaginal recorrente afeta cerca de 138 milhões de mulheres em todo o mundo, com uma prevalência anual global de 3.871 por 100.000 mulheres. A susceptibilidade para CVVR tem base genética e imunológica, porém, a patogênese ainda é pouco compreendida, e em muitos pacientes não é observado uma condição ou fator de risco predisponente (SOBEL, 2021).

Contudo, apesar de ser um problema ginecológico comum, ainda faltam estimativas da verdadeira incidência e prevalência, visto que não é uma doença de notificação compulsória. Como consequência, as informações sobre a real incidência são incompletas e baseadas em estudos epidemiológicos, os quais podem ser prejudicados por diagnósticos imprecisos (GONÇALVES, *et al.*, 2015). Ainda, a disponibilidade de tratamento sem receita, autodiagnóstico e a natureza benigna representam desafios para estimar com precisão a ocorrência e recorrência (BLOSTEIN, *et al.*, 2017).

A idade é um fator importante na incidência da CVV. É extremamente rara antes da menarca, aumenta drasticamente na segunda década e atinge o pico nas próximas duas décadas de vida. A incidência nas mulheres pós-menopausa permanece sem estudo, mas dados sugerem que a terapia de reposição com estrogênio representa um fator de risco nessa faixa etária (SOBEL *et al.*, 1998).

A *Candida albicans* pode ser isolada da vagina em cerca de 20% das mulheres não grávidas e saudáveis, essa porcentagem aumenta para 30% na gravidez por conta do



aumento dos níveis de estrogênio, aumento do glicogênio na vagina e depressão do sistema imune local. Dessa forma, a CVV merece maior atenção nesse período, especialmente por ser considerada um fator de risco para rotura prematura de membrana ovulares, parto prematuro e até sepse neonatal (WANG, 2022).

Um estudo populacional realizado por Benedict *et al.* (2022) através de uma pesquisa online enviada para 1.869 mulheres buscou averiguar quantas apresentaram CVV no último ano, número de episódios de CVV no último ano e prevalência ao longo da vida. Tal ensaio obteve que 5,2% tiveram CVV no último ano e 53% tiveram ao longo da vida. 72% das mulheres com CVV no último ano relataram uso de tratamento antifúngico prescrito, 40% relataram uso de tratamento antifúngico de venda livre, 16% relataram ambos, 5% relataram usar um tratamento alternativo ou não medicamentoso. As chances de ter a doença foram maiores para mulheres com menor ensino médio, com uma criança menor de 18 anos e com diabetes. No Brasil, os dados são escassos a respeito da prevalência dessa afecção.

A candidíase vulvovaginal afeta milhares de mulheres a cada ano, sendo considerada um importante problema de saúde pública. Embora não esteja relacionada a mortalidade, a morbidade que carrega gera sofrimento mental, especialmente devido a dor, grande desconforto, autoestima alterada e ansiedade, prejudicando o desempenho no trabalho e interferindo nas relações sexuais e afetivas (GONÇALVES *et al.*, 2015). As mulheres afetadas relatam que os sintomas da CVVR fazem com que se sintam "suja" e que as relações com os parceiros se tornam tensas por suspeitas a respeito da fidelidade. Em entrevistas qualitativas demonstraram níveis mais altos de medo de interações sociais e namoro do que as mulheres sem CVVR (SOBEL, 2021).

Comparando mulheres com e sem histórico de candidíase vulvovaginal recorrente, as que sofrem dessa afecção apresentam maior risco de sofrer de depressão clínica e estão menos satisfeitas com suas vidas no geral. Em uma pesquisa online com 620 mulheres com CVVR em 6 países diferentes (EUA, França, Alemanha, Espanha, Itália e Reino Unido), 53% relataram depressão, em comparação com menos de 20% na população geral. Tal dado é corroborado com o fato que agentes psicoterapêuticos são prescritos duas vezes mais em consultas por CVVR do que por planejamento familiar (BLOSTEIN *et al.*, 2017).

Além do impacto na qualidade de vida devido aos sintomas limitantes associados, a candidíase vulvovaginal se relaciona com um ônus econômico. Conforme apontado por Benedict *et al.* (2022) aproximadamente 6,8 milhões de mulheres experimentam CVV e



325.000 a forma recorrente nos Estados Unidos a cada ano. Tais números acarretam uma sobrecarga na saúde de quase 1,4 milhão de consultas ambulatoriais e US \$374 milhões em custos médicos diretos a cada ano.

Tendo em vista que a maioria das mulheres acometidas possuem entre 15 a 54 anos de idade, assume-se que grande parte está trabalhando. Dessa forma, o tempo de afastamento do trabalho por CVVR corrobora com as estimativas econômicas supracitadas (DENNING, 2018).

Fora todos os problemas mencionados, quando a CVV não é tratada corretamente pode desencadear complicações como doença inflamatória pélvica, infertilidade, gravidez ectópica, abscesso pélvico, aborto espontâneo e distúrbios menstruais (GONÇALVES *et al.*, 2015).

### 3 MICROBIOLOGIA

Leveduras do gênero *Candida* são microrganismos unicelulares, pleomórficos, de ciclo sexual incompleto. Dentre aproximadamente 150 espécies, 20 foram descritas como agentes etiológicos das candidíases (DEL NEGRO, 2008).

Quando considerado a flora normal da mulher, estas espécies são encontradas como saprófitas em dobras de pele, orofaringe, mucosa vaginal e colonizam o trato gastrointestinal em até 80% de indivíduos saudáveis (DEL NEGRO, 2008).

A *Candida albicans* é a espécie mais frequentemente isolada de candidemias, sendo responsável por 85 a 90% dos casos, seguida pelas espécies *C. Glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* e *C. parapsilopsis* (FEUERSCHUETTE, 2010).

A *Candida albicans* foi o primeiro fungo zoopatogênico que teve o seu genoma sequenciado, o que possibilitou variedades de experimentos com o mesmo. É uma espécie naturalmente sensível a todas as drogas antifúngicas de uso sistêmico, mas casos de resistência adquirida a azólicos são conhecidos em pacientes expostos por período prolongado a estes medicamentos (BARBEDO, 2010). A *C. albicans* possui uma capacidade de aderência à mucosas e epitélios pela produção de proteinases e fosfolipases, assim como a produção de estruturas filamentosas que auxiliam na invasão dos tecidos, facilitando o processo de patogênese dessa levedura (COLOMBO, 2003).

A *Candida glabrata* está em segundo lugar dentre as espécies com maior frequência nas candidemias. Nas duas últimas décadas, como consequência do uso de drogas imunossupressoras, a *C. glabrata* aumentou significativamente como agente de infecções em seres humanos. A mesma apresenta-se como blastoconídeos tanto no meio



ambiente como quando patógeno, sendo que, esta cepa de candida não forma pseudo-hifas em temperaturas superiores a 37°. Essa espécie possui menor sensibilidade ao fluconazol, consequentemente, o aumento nos índices de colonização e infecção pela *C. glabrata* tem sido percebido em pacientes com exposição prolongada ao fluconazol (BARBEDO, 2010).

A *Candida tropicalis* está em terceiro na lista como espécie mais frequente nas candidíases em adultos, especialmente nos pacientes com linfoma, leucemia, complicações hematológicas malignas, diabetes mellitus e câncer. Diferentemente da *C. albicans*, que está associada à microbiota natural do organismo, a detecção de *C. tropicalis* é sempre associada a um quadro de infecção. Além disso, a *C. tropicalis* apresenta maior virulência em comparação à *C. albicans* (BARBEDO, 2010).

Já a *Candida krusei* tem sido reconhecida como um patógeno fúngico resistente a um amplo repertório de antifúngicos. Barbedo, *et al.* (2010) refere sobre o avanço de infecções por *C. krusei* entre pacientes que receberam terapia com fluconazol e anfotericina B, por existir uma resistência intrínseca dessa espécie a esses medicamentos.

A *Candida parapsilosis* se prolifera em soluções contendo glicose, possuindo grande capacidade de produzir biofilme e frequentemente coloniza a pele (COLOMBO, 2003). É um patógeno denominado emergente, já que está cada vez mais associado a uma ampla gama de infecções, tais como candidemia, vaginite, endocardite, endoftalmite, artrite séptica e peritonite. Esse patógeno é considerado oportunista em neonatos, indivíduos receptores de transplantes, pacientes que recebem nutrição parenteral, pacientes em uso de cateter venoso central e pacientes com câncer. Porém em casos de candidemia, ele possui uma menor taxa de mortalidade em comparação às outras espécies (REBHAHM, 2017).

#### 4 FISIOPATOLOGIA

A CVV é um estado de disbiose caracterizada por aumento nos níveis da espécie do gênero *Candida*. As diferentes espécies do gênero *Candida* apresentam características específicas evolutivas que auxiliam na sua sobrevivência. Quanto à sua estrutura, conseguem alternar da forma blastoconídeo de aspecto oval (leveduras) e, geralmente, são células não virulentas, para hifas ramificadas invasivas e virulentas. Na forma de blastoconídeo ocorre o comensalismo e é por meio dela que as espécies de *Candida* sucedem em escapar do sistema de reconhecimento epitelial (SETA *et al.*, 2022).



O sistema imunológico inato viabiliza a primeira barreira contra infecções vulvovaginais por *Candida* e permite equilíbrio entre o comensalismo e a infecção oportunista. As células imunes inatas apresentam receptores de reconhecimento de padrões (RRPs) que detectam componentes na parede celular do fungo, como os  $\beta$ -glucanos e manoproteínas, referenciados como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), com isso são fagocitados e fazem a depuração do patógeno, garantindo assim o equilíbrio de *C. albicans* no tecido do hospedeiro (ROSATI *et al.*, 2020; SETA *et al.*, 2022).

O ambiente favorável para *Candida*, como o pH neutro, temperatura de 37 °C e baixas densidades de células *Candida* (< 10<sup>7</sup> células/mL), resposta imunológica do hospedeiro, entre outros fatores já descritos, propicia uma modulação na expressão do gene *Candida* desencadeando a formação de sua estrutura patológica, ou seja, as hifas. Consequentemente, conseguem promover a patogênese na qual envolve a adesão às células epiteliais vaginais e posteriormente invasão das mesmas, formação de biofilme e secreção de fatores de virulência (KALIA *et al.*, 2020).

Em resposta a sinais ambientais específicos, a *C. albicans* consegue alterar sua parede celular. O lactato produzido pelos *Lactobacilos* é a fonte de carbono preeminente na mucosa vaginal e proporciona uma diminuição de  $\beta$ -glucanos na parede celular fúngica, isso traz repercussões negativas para o sistema imunológico inato, reduzindo sua capacidade de reconhecer o fungo e das taxas de fagocitose também. No entanto, esse componente em ambiente com pH ácido favorece uma “up regulation” dos  $\beta$ -glucanos na superfície da parede celular, beneficiando a ativação das células imunes inatas (SETA *et al.*, 2022).

O biofilme é uma estrutura tridimensional em que células são cercadas por uma matriz extracelular (MEC) e são especializadas para o desempenho de funções específicas, comunicando-se entre si. Essa estrutura é resistente às respostas imunes do hospedeiro e aos agentes antifúngicos utilizados, por conseguinte propicia infecções recorrentes e falha no tratamento dessa patologia. A formação do biofilme envolve o processo de adesão, multiplicação, transição morfológica, produção de MEC, maturação e dispersão dos microrganismos (CZECHOWICZ *et al.*, 2022; KALIA *et al.*, 2020).

No microbioma vaginal há produção de alguns componentes, como ácido láctico, bacteriocinas, peróxido de hidrogênio e biossurfactantes, que impossibilitam a patogênese da *Candida*. Os *Lactobacilos* presentes nesse ambiente produzem ácidos graxos de cadeia curta e lactato, os quais são metabólitos que impedem a modificação da





estrutura de levedura para hifa. Além dessa inibição de sua morfologia, os *Lactobacilos* conseguem impedir a formação de biofilme, impedindo consequentemente o crescimento e a virulência da *C. albicans*. Entretanto, a quantidade necessária dos metabólitos produzidos pelos *Lactobacilos* que atuam contra a patogênese fúngica são apenas em cepas específicas. A espécie *Lactobacillus rhamnosus* inibe a expressão gênica relacionada com o biofilme fúngico, em contrapartida os *Lactobacillus iners* favorecem a expressão desses genes e estão em maior quantidade no microbioma da CVVR (SETA *et al.*, 2022; PAPON; VAN DIJCK, 2021).

A morfologia das hifas, formação de biofilme e patogênese da *C. albicans* são propriedades específicas para fisiopatologia da CVVR. O sistema imune desequilibrado do humano pode proporcionar a recorrência da CVV. No entanto, essa é a principal hipótese, visto que a patogênese da CVVR ainda não é completamente compreendida. Como resultado, há uma resposta imune deficiente e inflamação decorrente da patogênese da *C. albicans* (SETA *et al.*, 2022; PAPON; VAN DIJCK, 2021).

Existem duas teorias para explicar os episódios recorrentes. A primeira diz que a recorrência ocorre por reinfecção, na qual a *Candida* previamente eliminada é reintroduzida na vagina por meio de transmissão sexual ou disseminação contígua do trato gastrointestinal. A segunda hipótese diz respeito a recidiva vaginal após eliminação incompleta do microrganismo após um episódio de CVV. Neste último caso, a *Candida* nunca é eliminada completamente da vagina e um pequeno número de organismo persiste. O fato de que a maioria dos episódios sequenciais de CVVR ocorre por cepas idênticas, e que a taxa de recolonização ocorre dentro de um mês após o término da terapia antifúngica, apoiam o conceito de que a CVVR é por recidivas ao invés de reinfecções (SOBEL, 1996).

Conforme apontado por Sobel *et. al* (1996), a candidíase recidivante pode ocorrer por alterações no microrganismo ou no hospedeiro. Supõe-se que por mecanismos microbianos intrínsecos a *Cândida* se torna mais virulenta (por exemplo, torna-se mais aderente por mudanças no fenótipo) superando as defesas imunológicas. Além disso, as recaídas podem ocorrer devido ao aumento da atividade do sistema imunológico induzindo uma hipersensibilidade local, os quais promovem os sintomas associados a CVV. Ressalta-se que os mecanismos não são mutuamente exclusivos e que ambos podem contribuir para a patogênese da recorrência.

Um estudo realizado por Rosati *et al.* (2022) obteve como resultado uma resposta inadequadamente alta de citocinas pró-inflamatórias às hifas da *Candida*, principalmente



de TNF- $\alpha$  e IL-1. Contudo, não há evidências de respostas TH1, TH2 ou TH17 alteradas. Esses achados corroboram com a hipótese de que a CVVR provavelmente é resultado de uma resposta imune vaginal exuberante em resposta à infecção pelo fungo, semelhante a outras doenças autoinflamatórias localizadas, como a gota. Tais resultados oferecem a oportunidade de novas opções de tratamento visando reduzir a inflamação excessiva.

Alguns fatores relacionados ao hospedeiro como a gravidez, desequilíbrio hormonal, diabetes mal tratado, imunossupressão (drogas imunossupressoras ou infecção pelo HIV), uso de antibióticos, glicocorticóides e predisposições genéticas são delimitadores da resposta imunológica, ocasionando uma diminuição de sua resposta efetiva, o que favorece para patogênese da *C. albicans* (RODRIGUEZ-CERDEIRA *et al.*, 2020).

## 5 QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da CVV pode ser feito clinicamente, pela presença dos sinais e sintomas característicos, porém individualmente ou até mesmo coletivamente nenhum desses sinais e sintomas são patognomônicos. Portanto, faz-se necessário associar anamnese, exame físico e exames complementares que comprovem a presença do fungo no ambiente vaginal para fechar o diagnóstico (SOBEL *et al.*, 1998).

Com relação aos sinais e sintomas, as pacientes queixam-se de prurido e corrimento, os quais ficam mais intensos no período pré-menstrual. O prurido é o sintoma mais incômodo dessa infecção, afetando a qualidade de vida da mulher, sendo em grande parte dos casos o motivo da busca pela consulta médica. Além disso, dor vaginal, dor ao urinar (disúria) e durante a relação sexual (dispareunia) também são relatados (FEBRASGO, 2018).

Ao exame físico, pode ser evidenciado hiperemia vulvar, edema, principalmente nos pequenos lábios, e em casos mais complicados pode ser observado a presença de escoriações e fissuras na vulva (PEREIRA, 2021).

O corrimento característico da candidíase é aquele de aspecto espesso, em grumos, variando da coloração branca ao amarelo-esverdeado (PEREIRA, 2021). Segundo Hoffman (2014), esse corrimento pode ser semelhante ao queijo cottage. Essa secreção vaginal pode ser observada durante o exame especular, no qual fica aderida às paredes vaginais em quantidade variável.

Os sinais e sintomas citados acima podem se assemelhar a outras causas comuns de infecções do trato reprodutivo da mulher. Então, o diagnóstico de CVV é realmente



um desafio clinicamente falando. Em virtude disso, não é confiável utilizar somente a clínica no diagnóstico, sendo necessário o uso de testes no local de atendimento para excluir os diagnósticos diferenciais (BENEDICT *et al.*, 2022).

Um dos testes auxiliares no diagnóstico é a pesquisa de pH vaginal. Na candidíase, o pH é quase sempre normal (< 4,5), e elevações no pH podem apontar para diagnósticos diferenciais que não a candidíase (SOBEL, 2016).

Além disso, como a candidíase é uma infecção fúngica, a microscopia direta com a visualização do fungo pode ser utilizada nesses casos. A pesquisa do fungo pode ser realizada a fresco ou com a utilização do método de coloração Gram (PEREIRA, 2021).

O método a fresco envolve o uso de solução salina ou hidróxido de Potássio (KOH) a 10%. O KOH é uma substância que tem potencial de degradar os componentes proteicos biológicos da amostra, mas deixa a parede celular fúngica intacta para visualização no microscópio (PEREIRA, 2021). O exame a fresco possui sensibilidade em torno de 40 a 70%. Portanto, mesmo quando realizado por profissionais qualificados, tem baixa sensibilidade. Em casos de grande suspeita clínica e resultados de microscopia a fresco negativo e pH vaginal normal, a cultura ou o método de coloração Gram estão indicados para confirmação ou exclusão do diagnóstico (SOBEL, 2016).

Ademais, um método de cultura específico também é capaz de confirmar a presença dos fungos. É importante citar que a cultura da secreção vaginal é o método mais sensível, isso porque a *Candida* é um microrganismo que possui facilidade em crescer nos meios de cultivo laboratoriais. O método de cultura envolve a coleta da amostra, a qual deve ser incubada em 37°C, por 3 a 4 dias, em meio ágar dextrose *Sabouraud* preferencialmente (SOUZA, 2017).

Rotineiramente, a cultura para *Candida* vaginal não é recomendada, porém, como dito acima, nos casos onde tem-se evidência de infecção e microscopicamente não foi identificado a levedura ou em casos em que o tratamento empírico fracassou, a cultura pode ser útil (HOFFMAN, 2014).

Novas perspectivas para o diagnóstico da candidíase já começaram a surgir. Os testes moleculares, apesar de bem sensíveis, não são utilizados no dia a dia, em decorrência da baixa disponibilidade de equipamentos para a realização desses testes, custos elevados, problemas na preparação das amostras coletadas, etc. Entre os testes moleculares têm-se as sondas de homologia de DNA e os métodos de reação em cadeia da polimerase (PCR), este último com relevância maior já que detecta quantidades limitadas de ácido nucleico do microrganismo (SOUZA, 2017).



## 6 TRATAMENTO

De acordo com Dovo *et al.* (2022), os antifúngicos azólicos são considerados a primeira linha de tratamento em casos de candidíase vaginal e candidíase vaginal recorrente. Os azóis inibem a atividade da lanosterol 14- $\alpha$ -desmetilase (Erg11p), codificada pelo gene ERG11. A Erg11p é a enzima que regula o passo limitante na via de biossíntese do ergosterol. O ergosterol é um componente esteroide essencial para a integridade das membranas das células fúngicas. Em consonância, às diretrizes de prática clínica da Infectious Diseases Society of America também recomendam os antifúngicos azólicos como tratamento primário para candidíase vaginal recorrente (BRAND *et al.*, 2020).

Nos Estados Unidos (EUA), os azóis atualmente aprovados pelo FDA (Food and Drug Administration) para o tratamento de candidíase vaginal recorrente atuam através de um mecanismo de ação inibitório da atividade enzimática fúngica citocromo P450 (CYP) 51 (CYP51) por meio de ligação competitiva e reversível ao cofator heme no sítio ativo da enzima. Embora os azóis sejam inibidores eficazes do CYP51, os mesmos também inibem uma variedade de enzimas CYP humanas o que resulta em interações medicamentosas, quando administrados via oral, causando inúmeros efeitos adversos como distúrbios visuais e toxicidade hepática, ou em mulheres grávidas teratogênia (SOBEL *et al.*, 2021).

Sobel *et al.* (2021) refere que em estudo realizado em 2004 o fluconazol foi identificado como o antifúngico oral recomendado pelo maior número de diretrizes clínicas de tratamento de candidíase vulvovaginal nos últimos 20 anos. Além do fluconazol oral, os antifúngicos azólicos tópicos também são amplamente prescritos para o tratamento de candidíase vulvovaginal. Nesse contexto, é importante ressaltar que nas últimas décadas, a resistência aos antifúngicos, especialmente aos azólicos, aumentou exponencialmente.

Na gestação, o tratamento se restringe à via vaginal, por no mínimo sete dias, estando os azólicos orais contraindicados. O fluconazol é particularmente contraindicado em gestantes devido a seu efeito nas enzimas CYP humanas que pode provocar malformações musculoesqueléticas no primeiro trimestre de gestação.

Feuerschuette *et al.* (2010), relata que, para aumentar a probabilidade de sucesso do tratamento da candidíase vaginal recorrente causada por *Candida albicans*, é preciso inicialmente impor um regime de supressão com dose prolongada de antifúngico oral como, fluconazol 150 mg, ou outro azólico de uso tópico, para que seja possível alcançar



remissão clínica antes que seja iniciado um regime de manutenção. Ou seja, a fase de indução do tratamento, que irá regular os sintomas agudos, deve ser baseada em terapia tópica de 7 a 14 dias ou 3 doses de 150 mg de fluconazol oral uma vez ao dia a cada 72 horas.

Em casos nos quais se apresente vulvite intensa se pode associar corticóide tópico, pois tem ação mais rápida que os azólicos na redução da inflamação. Subsequentemente, para a fase de manutenção, recomenda-se 150 mg de fluconazol uma vez por semana, clotrimazol vaginal 500 mg uma vez por semana ou 200 mg duas vezes por semana por pelo menos 6 meses (FEUERSCHUETTE *et al.*, 2010). O tratamento do parceiro sexual assintomático não é recomendado, pois não diminui as recidivas nas pacientes com CVVR.

Quando a CVVR é provocada por cepas não albicans, o tratamento inicial consiste na administração de ácido bórico 600 mg diariamente por via vaginal durante duas semanas com manutenção do medicamento duas vezes por semana até recessão do quadro. Caso o tratamento com ácido bórico não seja efetivo, pode-se utilizar flucitosina a 17% 5g, via vaginal, por duas semanas. Alguns protocolos também descrevem, em casos refratários, o uso de nistatina tópica 100.000 U diariamente durante três a seis meses (FEUERSCHUETTE *et al.*, 2010).

O fluconazol é considerado eficaz na supressão de recorrências sintomáticas enquanto o tratamento está em andamento. Após seis meses, quando a terapia é descontinuada, a maioria das mulheres se encontram assintomáticas. No entanto, seis meses após a interrupção do tratamento, aproximadamente 50% das mulheres apresentam recorrência dos sintomas ativos, necessitando de tratamento adicional de indução e manutenção (ROSATI *et al.*, 2022). Nos casos de recidiva, em pacientes que possuem cultura realizada que identifique *Candida albicans*, reinicia-se o regime de supressão seguido de manutenção com fluconazol semanal, dessa vez durante um ano.

Regimes antifúngicos repetidos de azóis tópicos e/ou oral podem continuar por anos. Embora a maioria das mulheres relata episódios de candidíase vaginal recorrente com duração de 1 a 2 anos, em um número substancial poderá acontecer inúmeras recorrências entre 4 a 5 anos e, em alguns casos, até décadas. Além disso, entre 10-20% das mulheres, que possuem infecções recorrentes por *Candida glabrata* e outras espécies não-albicans, apresentam resistência à terapia convencional com derivados azólicos, principalmente fluconazol (FEUERSCHUETTE *et al.*, 2010).



Brand *et al.* (2021), ressalta que o uso prolongado de fluconazol aumenta o potencial de surgimento de cepas resistentes aos azóis de *Candida albicans* e outras espécies de *Candida*, gerando infecções difíceis de tratar devido às restritas opções terapêuticas. Rosati *et al.* (2022), demonstra em sua pesquisa a prevalência de mais de 50% de resistência aos azólicos. Vários mecanismos moleculares estão envolvidos na resistência da *Candida albicans*, sendo o mais comum a alteração na afinidade da lanosterol 14 $\alpha$ -desmetilase aos azólicos devido a mutações ou superexpressão do gene ERG11 (ROSATI *et al.*, 2022).

Tendo em vista o fato supracitado, há uma necessidade clínica significativa de um tratamento que reduza a recorrência da infecção por candidíase vaginal e que possa ser usado a longo prazo sem gerar resistência ou causar efeitos adversos. Nos EUA, um novo antifúngico oral, oteseconazol (VT-1161), foi projetado para ter maior seletividade para o CYP51 fúngico, produzindo menos eventos adversos e com eficácia melhorada em comparação às terapias antifúngicas atuais de candidíase vaginal e de candidíase vaginal recorrente (SOBEL *et al.*, 2021).

Sobel *et al.* (2021), diz que o oteseconazol pode vir a ser o primeiro tratamento, aprovado pelo FDA dos EUA, indicado particularmente para candidíase vaginal recorrente. Lírio *et al.* (2022), por sua vez, demonstra em sua pesquisa evidências moderadas e altas de protocolos antifúngicos com fluconazol, cetoconazol e clotrimazol que apresentaram eficácia na redução das taxas de recorrência micológica e clínica. Mas, por outro lado, apresenta protocolos com fluconazol, clotrimazol, cetoconazol, itraconazol e oteseconazol, que apesar de eficazes no tratamento em curto prazo da candidíase vaginal recorrente, não demonstram diferença na eficácia entre os medicamentos.

Mais além, existem pesquisas que oferecem base científica para uma nova abordagem terapêutica focada no estado auto inflamatório subjacente da candidíase vaginal recorrente. Rosati *et al.* (2022) relata que a IL-1 $\beta$ , citocina fundamental em muitas doenças auto inflamatórias, ao ser bloqueada, por exemplo, pelo antagonista do receptor de IL-1 anakinra, reduz de forma eficaz a recorrência da candidíase vaginal.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista a elevada prevalência da CVV na população feminina e seus impactos negativos na qualidade de vida, o presente trabalho tem sua importância baseada em expandir conhecimentos a respeito da sua forma recorrente dentro da comunidade



científica. A CVVR afeta atualmente cerca de 9% da população e leva a desfechos negativos tanto no aspecto somático pelo quadro clínico típico (prurido, corrimento, dor vaginal e disúria), quanto no âmbito psicológico, visto que estas mulheres estão mais propensas a desenvolver quadros de depressão e ansiedade.

Dessa forma, diante da relevância da CVVR como moléstia à saúde feminina, é de extrema importância promover o aumento do conhecimento de profissionais da saúde a respeito do tema, visto que a mesma difere-se em vários aspectos da CVV episódica, especialmente no tratamento e fisiopatologia.

Espera-se que mais profissionais consigam reconhecer a forma recorrente da CVV. Além de empregarem o tratamento correto, o qual distingue-se da CVV episódica por ser necessário um esquema de manutenção durante seis meses nos casos de *C. albicans*, e emprego de Ácido Bórico nas cepas não *Albicans*. Como consequência, mais pacientes terão um tratamento efetivo com melhora na qualidade de vida.

Em suma, apesar de ser um tema extremamente importante na saúde pública, ainda faltam dados epidemiológicos quanto à prevalência da CVV e as cepas mais frequentes associadas ao quadro na população brasileira. Sendo assim, tal tema merece atenção especial para pesquisas futuras, visando expandir conhecimentos a respeito de dados do nosso território.



## REFERÊNCIAS

- BARBEDO, Leonardo S *et al.* Candidíase. **Candidíase**, [s. l.], 21 jan. 2010. Disponível em: <http://ole.uff.br/wp-content/uploads/sites/303/2018/02/r22-1-2010-4-Candidiase.pdf>. Acesso em: 21 ago. 2022.
- BENEDICT, Kaitlin *et al.* **Possible misdiagnosis, inappropriate empiric treatment, and opportunities for increased diagnostic testing for patients with vulvovaginal candidiasis—United States, 2018**. Plos One, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 1-9, 28 abr. 2022. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0267866>.
- BENEDICT, Kaitlin; SINGLETON, Alyson L.; JACKSON, Brendan R.; MOLINARI, Noelle Angélique M. **Survey of incidence, lifetime prevalence, and treatment of self-reported vulvovaginal candidiasis**, United States, 2020. **Bmc Women'S Health**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 1518-9, 10 maio 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12905-022-01741-x>.
- BLOSTEIN, Freida; LEVIN-SPARENBERG, Elizabeth; WAGNER, Julian; FOXMAN, Betsy. Recurrent vulvovaginal candidiasis. **Annals Of Epidemiology**, [S.L.], v. 27, n. 9, p. 575-582, set. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2017.08.010>.
- BRAND, Stephen R *et al.* A Randomized Phase 2 Study of VT-1161 for the Treatment of Acute Vulvovaginal Candidiasis. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 73, n. 7, p. 1518-1524, 20 ago. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1204>.
- COLOMBO, Arnaldo Lopes *et al.* Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. **Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp**, [s. l.], 21 out. 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/dWxvwzZvp9qdkHyQvBgDWMh/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 21 ago. 2022.
- CZECHOWICZ, Paulina *et al.* Virulence Factors of *Candida* spp. and Host Immune Response Important in the Pathogenesis of Vulvovaginal Candidiasis. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 11, p. 5895-5895, 24 maio 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23115895>.
- SETA, Francesco de *et al.* The Vaginal Microbiome: iii. the vaginal microbiome in various urogenital disorders. **Journal Of Lower Genital Tract Disease**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 85-92, jan. 2022. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/lgt.0000000000000645>.
- DEL NEGRO, GILDA MARIA BARBADO. *In*: DEL NEGRO, GILDA MARIA BARBADO. **Leveduras do gênero *Cândida* são microrganismos unicelulares, pleomórficos, de ciclo sexual incompleto, dentre aproximadamente 150 espécies 20 foram descritas como agentes etiológicos das candidíases**. 2008. Tese de Doutorado (Doutorado em Ciências) - Universidade de São Paulo, [S. l.], 2008. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5141/tde-09062009-144701/publico/GildaDelNegro.pdf>. Acesso em: 21 ago. 2022.





DENNING, David W; KNEALE, Matthew; SOBEL, Jack D; RAUTEMAA-RICHARDSON, Riina. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. **The Lancet Infectious Diseases**, [S.L.], v. 18, n. 11, p. 339-347, nov. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(18\)30103-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30103-8).

DOVO, Essi Etonam et al. First detection of mutated ERG11 gene in vulvovaginal *Candida albicans* isolates at Ouagadougou/Burkina Faso. **Bmc Infectious Diseases**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 678-686, 8 ago. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-022-07619-5>.

FEUERSCHUETTE, Otto Henrique May *et al.* Candidíase vaginal recorrente: manejo clínico. **FEMINA**, [s. l.], v. 32, n. 2, 2010. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2010/v38n1/a005.pdf>. Acesso em: 21 ago. 2022.

GONÇALVES, Bruna; FERREIRA, Carina; ALVES, Carlos Tiago; HENRIQUES, Mariana; AZEREDO, Joana; SILVA, Sónia. Vulvovaginal candidiasis: epidemiology, microbiology and risk factors. **Critical Reviews In Microbiology**, [S.L.], v. 42, n. 6, p. 905-927, 21 dez. 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/1040841x.2015.1091805>.

HOFFMAN, Barbara L. et al. **Ginecologia de Williams**. 2. ed. Porto Alegre: Amgh Editora Ltda., 2014.

KALIA, Namarta *et al.* Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. **Annals Of Clinical Microbiology And Antimicrobials**, [S.L.], v. 19, n. 1, 28 jan. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12941-020-0347-4>.

LÍRIO, J., Giraldo, P. C., Sarmiento, A. C., Costa, A., Cobucci, R. N., Saconato, H., Eleutério Júnior, J., & Gonçalves, A. K. (2022). Antifungal (oral and vaginal) therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. **Revista da Associação Médica Brasileira** (1992), 68(2), 261–267. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210916>

LINHARES IM, AMARAL RL, ROBIAL R, ELEUTÉRIO Junior J. **Vaginites e vaginoses**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), 2018. (Protocolo Febrasgo – Ginecologia, nº 24/ Comissão Nacional Especializada em Doenças Infectocontagiosas).

REBHAHM, BRUNA RODRIGUES. **CONSEQUÊNCIAS DA AQUISIÇÃO DA RESISTÊNCIA À NATAMICINA EM ESPÉCIES DE *Candida***. 2017. **CONSEQUÊNCIAS DA AQUISIÇÃO DA RESISTÊNCIA À NATAMICINA EM ESPÉCIES DE *Candida* (Pós Graduação) - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**, [S. l.], 2017. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/159499/001022803.pdf?sequence=1>. Acesso em: 21 ago. 2022.

RODRÍGUEZ-CERDEIRA, Carmen *et al.* Pathogenesis and Clinical Relevance of *Candida* Biofilms in Vulvovaginal Candidiasis. **Frontiers In Microbiology**, [S.L.], v. 11, 11 nov. 2020. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2020.544480>.



ROSATI, Diletta et al. An Exaggerated Monocyte-Derived Cytokine Response to Candida Hyphae in Patients With Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. **The Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 225, n. 10, p. 1796-1806, 23 jul. 2022. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa444>.

ROSATI, Diletta *et al.* Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: an immunological perspective. **Microorganisms**, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 144, 21 jan. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms8020144>.

SIMÕES, José Antonio. Sobre o diagnóstico da candidíase vaginal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [S.L.], v. 27, n. 5, p. 233-234, maio 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-72032005000500001>.

SOBEL, Jack D. et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [S.L.], v. 178, n. 2, p. 203-211, fev. 1998. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(98\)80001-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(98)80001-x).

SOBEL, Jack D; PL JUNIOR, Fidel. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. **Clinical Microbiology Reviews**, Detroit, Michigan, v. 3, n. 9, p. 335-347, jun. 1996.

SOBEL, Jack D.. Recurrent vulvovaginal candidiasis. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [S.L.], v. 214, n. 1, p. 15-21, jan. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.067>.

SOBEL, J. D., & Nyirjesy, P.. Oteseconazole: an advance in treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. **Future microbiology**. v.16, p. 1453–1461. 2021. <https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0173>

SOUZA, Maria Aparecida Feliciano de. **PATOGENIA E DIAGNÓSTICO DA CANDIDÍASE VAGINAL**. 2017. 44 f. Monografia (Especialização) - Curso de Lato Sensu em Citologia Clínica, Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa Centro de Capacitação Educacional, Recife, 2017.

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

PAPON, Nicolas; VAN DIJCK, Patrick. A Complex Microbial Interplay Underlies Recurrent Vulvovaginal Candidiasis Pathobiology. **Msystems**, [S.L.], v. 6, n. 5, 26 out. 2021. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/msystems.01066-21>.

WANG, Xinyan; ZHAO, Ling; FAN, Chong; DONG, Zhiyong; RUAN, Hongjie; HOU, Wenwen; FAN, Yuru; WANG, Qing; LUAN, Ting; LI, Ping. The role of IL-15 on vulvovaginal candidiasis in mice and related adverse pregnancy outcomes. **Microbial Pathogenesis**, [S.L.], v. 166, p. 105555, maio 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105555>.

ANEXO 3

**DECLARAÇÃO DE INEXISTÊNCIA DE PLÁGIO**

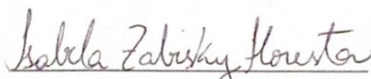
(Prática ilegal de apropriar-se da obra de terceiros sem autorização e sem a referência devida)

TÍTULO DE TRABALHO:

Eu habela declaro que, com exceção das citações diretas e indiretas claramente indicadas e referenciadas, este trabalho foi escrito por mim e, portanto, não contém plágio. Eu estou consciente que a utilização de material de terceiros incluindo uso de paráfrase sem a devida indicação das fontes será considerado plágio, e estará sujeito a processos administrativos da Unicesumar e sanções legais.

Por ser verdade, firmo a presente declaração.

Maringá, 16 de 11 de 2022



Nome e/ou assinatura do autor (a)

(Obrigatório a assinatura)



ANEXO 4 -

Termo de Depósito Tardio no REPOSITÓRIO DIGITAL UNICESUMAR (RDU)

(para TCCs enviados para periódicos científicos)

Eu, Habela, sob o R.A. 1906983-2, na qualidade de titular dos direitos morais e patrimoniais de autor da OBRA intitulado: "Uma visão geral sobre o tratamento da condição ulceroaginal recorrente", apresentada como Trabalho de Conclusão de Curso – TCC ao curso de Medicina na Universidade Cesumar – UniCesumar em 2022.

Declaro que esse exemplar, depositado em sua forma digital, corresponde à versão final do TCC aprovado.

Autorizo a Unicesumar – Universidade Cesumar a inserir no Repositório Digital UniCesumar (RDU), sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o texto completo da obra citada, observando o item 3, parágrafo único do documento de Instruções Normativas para o Encaminhamento do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), a contar da data de inserção na AEP TCC na plataforma *Studeo*, para fins de leitura, impressão e/ou download, visando a divulgação da produção científica brasileira.

Maringá, 16 de 11 de 2022

Habela Zabisky Moreira  
Nome e/ou assinatura do autor (a)

ANEXO 1

DECLARAÇÃO REVISÃO LÍNGUA PORTUGUESA

(PREENCHER COM LETRA LEGÍVEL)

Eu, Deivani Ferreira Zalisley (nome completo), Pedagoga, declaro, para os devidos fins e efeitos, e para fazer prova junto à Coordenação do curso de Medicina da UNICESUMAR – **Universidade Cesumar**, que realizei a correção gramatical do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado (indicar o título do TCC) Uma visão geral sobre o tratamento da candidíase vulvo vaginal recorrente de autoria de Isabela Zalisley Florenta (nome completo do acadêmico (a)).

Por ser verdade, firmo a presente declaração.

Maringá, 15 de novembro de 2022.

Deivani Ferreira Zalisley  
Nome e/ou assinatura

ANEXO 1

DECLARAÇÃO REVISÃO LÍNGUA PORTUGUESA

(PREENCHER COM LETRA LEGÍVEL)

Eu, Júlia Maria Farte (nome completo), professor (a) de Língua Portuguesa, declaro, para os devidos fins e efeitos, e para fazer prova junto à Coordenação do curso de Medicina da UNICESUMAR – Universidade Cesumar, que realizei a correção gramatical do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado (indicar o título do TCC) Candidíase vulvovaginal recorrente: uma visão geral de autoria de Isabela Zabisky Florsta (nome completo do acadêmico (a)).

Por ser verdade, firmo a presente declaração.

Maringá, 14 de novembro de 2022.

Júlia Maria Farte  
Nome e/ou assinatura

ANEXO 2

FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO DE FICHA CATALOGRÁFICA

Dados do solicitante

|                  |                          |
|------------------|--------------------------|
| Nome Completo    | Isabela Zabisky Konecna  |
| E-mail           | isabelazabisky@gmail.com |
| Telefone Celular | (34) 992 800390          |
| Curso            | Medicina                 |

Dados do documento - TCC

|  |   |                    |         |                    |         |                    |
|--|---|--------------------|---------|--------------------|---------|--------------------|
| Título completo                              | Uma visão geral sobre o tratamento da candidíase vulvo-vaginal recorrente |                    |         |                    |         |                    |
| Orientador (a)                               | Renam Arthur de Sousa   |                    |         |                    |         |                    |
| Co-orientador (a)*                           |   |                    |         |                    |         |                    |
| Número total de páginas                      | 34  |                    |         |                    |         |                    |
| Ano da defesa                                | 2022  |                    |         |                    |         |                    |
| Palavras-Chaves atribuídas pelo Autor (três) | Antifúngicos azólicos; infecções do sistema genital; saúde da mulher      |                    |         |                    |         |                    |
| Possui ilustração? *                         | Tabelas   | Sim ( )<br>Não (X) | Quadros | Sim ( )<br>Não (X) | Figuras | Sim ( )<br>Não (X) |

\* Preencher somente se houver