



## Fatores de risco para a Candidíase Vulvovaginal Recorrente e a sua associação com a resistência aos antifúngicos

Risk factors to the Recurrence Vulvovaginal Candidiasis and the association with antifungal resistance

Factores de riesgo de Candidiasis vulvovaginal recurrente y su asociación con resistencia antifungica

Andressa Aparecida Pereira Sobrinho<sup>1</sup>, Déborah Karolyne Gomes Santos<sup>1</sup>, José Lopes Pereira Júnior<sup>1</sup>, Ana Rachel Oliveira de Andrade<sup>1</sup>, Tereza Cristina de Carvalho Souza Garcês<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar os fatores de risco associados à Candidíase vulvovaginal recorrente e as causas que contribuem à resistência aos antifúngicos atualmente utilizados, a fim de proporcionar melhor tratamento e qualidade de vida às mulheres. **Métodos:** Trata-se de uma Revisão integrativa, que utilizou como base de dados o Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (Pubmed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), entre 2014 e 2022, com os descritores em saúde (DeCS): Candidíase vulvovaginal; Fatores de risco; Recorrência; Antifúngicos; Farmacorresistência antifúngica, operador booleano "AND", critérios de exclusão, trabalhos com mais de dez anos, menores de 12 anos, mulheres saudáveis sem histórico de Candidíase vulvovaginal, os sem relação direta com a temática e acesso livre. **Resultados:** Dos 29 artigos, 39% são nacionais e 61% internacionais, a *Candida albicans* (80-90%) e fatores de risco como Diabetes Mellitus, Resistência insulínica, automedicação/doses inadequadas e disbiose vaginal foram prevalentes. **Considerações finais:** A resistência aos antifúngicos e recorrência de Candidíase Vulvovaginal, é maior diante de patologias e fatores de risco, com estresse crônico, queda de resposta imune, impactando a saúde integral da mulher.

**Palavras-chave:** Antifúngicos, Candidíase vulvovaginal, Fatores de risco, Farmacorresistência antifúngica, Recorrência.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the risk factors associated with recurrent vulvovaginal candidiasis and the causes that contribute to resistance to currently used antifungal drugs, in order to provide better treatment and quality of life for women. **Methods:** This is a integrative Review, which used Scientific Electronic Library Online (SCIELO), United States National Library of Medicine (Pubmed), Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) and Virtual Health Library (VHL) as database, between 2014 and 2022, with the health descriptors (DeCS): Vulvovaginal Candidiasis; Risk Factors; Recurrence; Antifungals; Antifungal Pharmaco-resistance, Boolean operator "AND", exclusion criteria, papers older than ten years, younger than 12 years, healthy women without a history of vulvovaginal Candidiasis, those without direct relation to the topic and free access. **Results:** Of the 40 articles,

<sup>1</sup> Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP), Parnaíba - PI.

39% are national and 61% international, *Candida albicans* (80-90%) and risk factors such as Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, self-medication/inappropriate doses and vaginal dysbiosis were prevalent. **Final considerations:** Antifungal resistance and recurrence of Vulvovaginal Candidiasis, is higher in the face of pathologies and risk factors, with chronic stress, drop in immune response, impacting the integral health of women.

**Keywords:** Antifungal agents, Vulvovaginal Candidiasis, Risk Factors, Antifungal Pharmaco-resistance, Recurrence.

---

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar los factores de riesgo asociados a la candidiasis vulvovaginal recurrente y las causas que contribuyen a la resistencia a los fármacos antifúngicos utilizados actualmente, con el fin de proporcionar un mejor tratamiento y calidad de vida a las mujeres. **Métodos:** Se trata de una Revisión integradora, que utilizó como base de datos la Scientific Electronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine de Estados Unidos (Pubmed), Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) y Virtual Health Library (BVS), entre 2014 y 2022, con los descriptores de salud (DeCS): Candidiasis vulvovaginal; Factores de riesgo; Recurrencia; Antifúngicos; Farmacorresistencia antimicótica, operador booleano "AND", criterios de exclusión, trabajos de más de diez años, menores de 12 años, mujeres sanas sin antecedentes de Candidiasis vulvovaginal, sin relación directa con el tema y acceso libre. **Resultados:** De los 40 artículos, el 39% son nacionales y el 61% internacionales, la *Candida albicans* (80-90%) y los factores de riesgo como la diabetes mellitus, la resistencia a la insulina, la automedicación/dosis inadecuadas y la disbiosis vaginal fueron prevalentes. **Consideraciones finales:** La resistencia a los antifúngicos y la recurrencia de la Candidiasis Vulvovaginal, es mayor ante patologías y factores de riesgo, con estrés crónico, caída de la respuesta inmune, impactando en la salud integral de la mujer.

**Palabras clave:** Antifúngicos, Candidiasis Vulvovaginal, Factores de Riesgo, Farmacorresistencia Antifúngica, Recurrencia.

---

## INTRODUÇÃO

As vulvovaginites constituem um grupo de patologias frequentes entre a população feminina, dentre elas, a candidíase vulvovaginal (CVV), é capaz de atingir cerca de 75% das mulheres ao longo da vida (HEDAYATI MT, et al., 2015). Essa doença é caracterizada por ser um processo infeccioso do trato geniturinário inferior feminino, que preferencialmente acomete a região da vulva, desencadeada por um conjunto de fungos, as leveduras do gênero *Candida*, constituintes comensais de mucosas oral, digestiva e vaginal, tendo como principais representantes a *Cândida albicans*, em cerca de 85% a 95% dos casos, a da espécie *Cândida glabrata*, resistente aos azóis, e com menor frequência, as espécies *C. tropicalis*, *C. krusei* e *C. parapsilopsis* (de ARAUJO IC, et al., 2020).

A microbiota vaginal, fisiologicamente, é composta por inúmeros *Lactobacillus*, que são produtores de peróxido de hidrogênio, como também, precursores de ácido láctico, que acarreta uma acidez adequada, cerca de pH 4, do ambiente vaginal, atrapalhando a proliferação da maioria dos patógenos (de ARAUJO IC, et al., 2020). Entretanto, diante de determinadas condições, esses fungos são capazes de alterar o equilíbrio vaginal, tornando o epitélio da vagina mais vulnerável, promovendo a modificação da população microbiana vaginal dos *Lactobacillus* por microrganismos com maior patogenicidade ou oportunistas, com possibilidade de levar a quadros de vaginose bacterianas em até 80% das mulheres (JENG HS, et al., 2020; LOPEZ JEM, 2015). Por conta do alto incômodo relatado pelas pacientes, devido à presença do prurido vaginal, o diagnóstico é realizado de maneira empírica, sem ser feita uma investigação adequada, levando a um quadro de precipitação perante a prescrição de fármacos ou até à medicação sem orientação médica. Tais aspectos podem desencadear um quadro crescente de resistência aos antifúngicos, como Fluconazol e Miconazol, dessa forma, promovendo o aumento da recorrência de CVV, que traz prejuízos tanto ao tratamento quanto à qualidade de vida da paciente (SOARES DM, et al., 2018).

Diante disso, condições que podem favorecer a ocorrência da CVV, incluem gestação, uso de roupas muito apertadas, administração de anticoncepcionais de via oral que contenham altas concentrações de estrogênio, obesidade, idade (sendo comum nas mulheres entre 18 e 35 anos), doenças tireoidianas, uso de corticoides, vida sexual ativa, estados de imunossupressão, disbiose intestinal (uma vez que possui papel importante na imunidade, equilíbrio da microbiota vaginal), alimentação, devido à relação com o desenvolvimento e equilíbrio da resposta imunológica (SILVA LM e BARROS VPG, 2020). Além desses fatores, ultimamente vem sendo discutida a associação com a saúde mental, relacionando-se com o estresse e depressão, pois tem sido evidenciada a relação com diminuição de efetividade do sistema imunológico, o que favorece processos infecciosos (DE ARAUJO IC, et al., 2020).

A literatura descreve como apresentação clínica mais marcante da Candidíase vulvovaginal é o corrimento geralmente fétido e esbranquiçado acompanhado do prurido, que promove de irritação, dor, queimação na região da vulva e até mesmo na vagina. Ademais, a ocorrência de sintomas como, dispareunia, eritema vulvar, desenvolvimento de edema e disúria (FURTADO HLA, et al., 2018). É importante destacar que a elevação do número de infecções por *Cândida* de espécies não albicans, tem sido expressivo nos últimos anos, tais como,

*C. glabrata* e *C. tropicalis*, gerando reflexões e dúvidas acerca da resistência dessas novas cepas aos fármacos comumente empregados na abordagem terapêutica do quadro infeccioso (AREAL NAS, 2015; FURTADO HLA, et al., 2018). A prevalência de uma resistência fungica, desencadeia um quadro de candidíase vulvovaginal recorrente, caracterizada pela ocorrência de quatro ou mais eventos dessa patologia ao longo de doze meses, condição que vem afetando de forma direta as mulheres (DE ARAUJO IC, et al., 2020). Dessa maneira, deve-se ressaltar as adversidades associadas aos fármacos fungicidas e a maneira que refletem sua resistência na questão do tratamento desse desequilíbrio.

Sendo a taxa de candidíase vulvovaginal recorrente elevada, faz-se necessário o estudo dessa temática faz-se quando a tolerância aos antifúngicos mostra-se muito presente ao redor de todo o mundo, é preciso, assim uma maior atenção aos fatores como diagnóstico sintomatológico, sem a realização de testes para detecção da espécie do microrganismo em cada paciente e a prática da automedicação irregular, contribuem para o cenário atual de aumento da recorrência desse distúrbio (SOARES DM, et al., 2018; AREAL NAS, 2015).

Diante disso, o presente trabalho teve como proposta discutir acerca da Candidíase vulvovaginal recorrente e seus fatores de risco buscando estabelecer uma associação com a resistência aos antifúngicos, por meio do desenvolvimento de uma revisão integrativa.

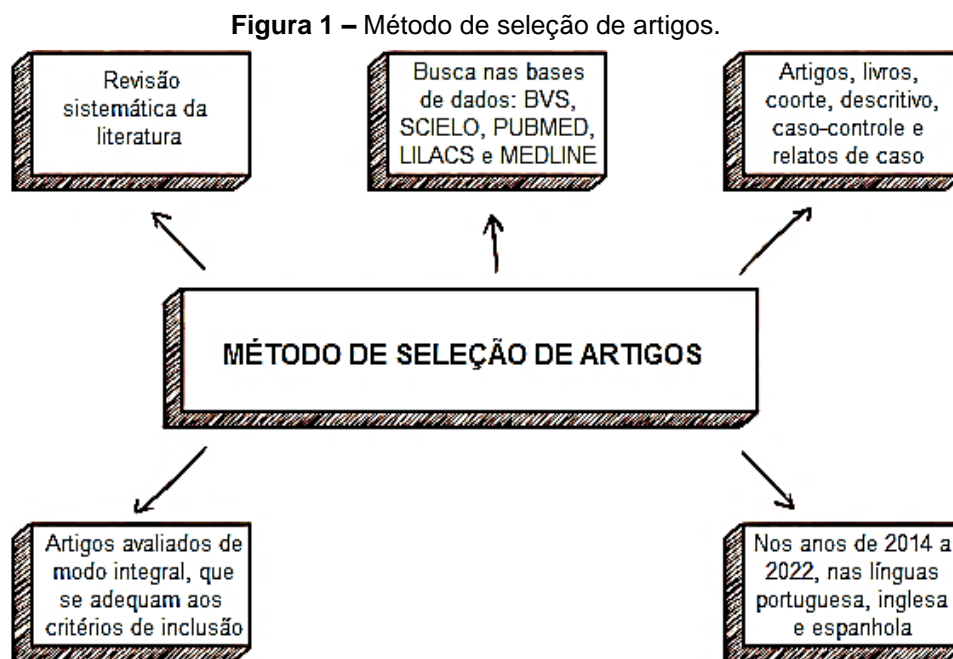
## MÉTODOS

O presente trabalho consiste em uma revisão integrativa com abordagem qualitativa, que foi realizada por meio da busca de artigos, caso-controle, estudos descritivos, coorte e relatos de caso. Além disso, houve o estabelecimento de etapas, tais como, critérios para seleção de fontes, análise de dados, seleção de material temático atualizado, população do estudo, interpretação e apresentação dos resultados esperados pela revisão. As bases de dados para a construção do presente trabalho foram a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PUBMED) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), com operador booleano "AND". Para a busca dos artigos foram utilizados os termos presentes nos Descritores em Ciência e Saúde (DeCS): "candidíase vulvovaginal", "fatores de risco", "recidiva", "mulheres".

Os critérios de inclusão estabelecidos foram artigos completos, publicados em língua portuguesa, espanhola e inglesa relacionados à temática, entre os anos 2014 até o ano de 2022, além dos que envolvem mulheres não grávidas, com histórico ou ocorrência de 3 ou mais episódios de Candidíase vulvovaginal em 12 meses. Já os critérios de exclusão utilizados foram os trabalhos com mais de dez anos desde a data de publicação, idade abaixo de 12 anos e mulheres saudáveis sem histórico de quadros de Candidíase vulvovaginal, além daqueles em que após a leitura mais detalhada, não tivessem relação direta com a temática do presente trabalho ou que não tinham acesso livre. Em adição, os dados coletados permitiram a obtenção de informações que identificam os artigos e os autores; fonte de localização; objetivos; delineamento e características do estudo; análise dos dados, resultados e discussão; e resultados desejados. Logo, essas

informações encontradas em artigos foram numeradas conforme o ano de publicação, como também, por meio da análise dos seus conteúdos.

A coleta de dados é composta pelas variantes: título, ano de publicação, objetivo, tipo de estudo, local de estudo, tamanho da amostra, faixa etária, bases de dados, patógeno, fatores de risco, mecanismo de resistência, diagnóstico e tratamento por meio de estudos que abrangem de forma eficaz a temática. Ao analisar os resultados, as informações que somaram ao estudo, foram organizadas de forma sucinta e esclarecedora, buscando um entendimento amplo e eficiente sobre tema abordado. Como mostra a **Figura 1** a seguir:



Fonte: Sobrinho AAP, et al., 2023.

## RESULTADOS

Foram encontrados um total de 8696 artigos relacionados à temática estudada, estando disponíveis nas bases de dados SCIELO, PUBMED, LILACS, MEDLINE e BVS. Dos artigos pesquisados, 40 foram selecionados por meio da utilização dos filtros disponibilizados nas pesquisas das bases de dados.

Após a leitura dos 40 artigos, foram selecionados um total de 20 artigos para utilização na revisão integrativa de literatura, pois os outros 20 não possuíam informações como mecanismos de resistência, diagnóstico, tinham acesso restrito ou não apresentam uma visão ampla sobre os fatores de risco para a Candidíase Vulvovaginal Recorrente e a sua associação com a resistência aos antifúngicos.

As informações adquiridas nos 20 estudos escolhidos, levaram em consideração o título do trabalho, autor e ano de publicação, objetivos, tipo de estudo, local do estudo, faixa etária, tamanho da amostra, base de dados, fatores de risco, mecanismo de resistência e diagnóstico (**Quadro 1**).

**Quadro 1 – Artigos que constituem a revisão.**

Autor/ano	Objetivo	Tipo	Local	Amostra	Bases	Patógeno	Fatores de risco	Resistência	Diagnóstico
Pereira LC, et al. (2021)	Identificar laboratorialmente as espécies de levedura para a realização de tratamento adequado, a fim de evitar recorrência e resistência.	Estudo diagnóstico	Brasília	278 pacientes	Medline	Cândida albicans e não albicans	Produtos lácteos, anticoncepcionais, protetores de calcinha, alergia respiratória, trânsito intestinal, disbiose intestinal e vaginal.	Identificação laboratorial das leveduras para tratamento correto.	Espectrometria de massa <i>Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-flight</i> (MALDI-TOF)
Hu ZQ, et al. (2015)	Compreender como as alterações microecológicas vaginais podem ajudar os médicos a melhorar o tratamento com CVVR.	Relato de caso	China	1 paciente de 25 anos	Medline	Candida	Multiparidade, microssistema vaginal.	Descoberta de esporos, clastoporos e hifas.	Avaliação dinâmica do microssistema vaginal
Boatto HF, et al. (2015)	Identificar as espécies e o papel dos parceiros sexuais na manutenção das vulvovaginites recorrentes por <i>Candida spp.</i>	Estudo prospectivo	São Paulo	830 pacientes	Medline	<i>Candida spp.</i>	Parceiros sexuais		
Edwards JE Jr, et al. (2018).	Avaliar uma vacina imunoterapêutica (NDV-3A), com proteína adesina/invasina de <i>C. albicans</i> recombinante para prevenção de CVVR.	Estudo randomizado	Estados Unidos	188 pacientes	Medline	<i>Candida albicans</i>			
Akimoto-Gunther L, et al. (2016)	Analisar a CVVR, incluindo a resistência à insulina, estresse crônico, capacidade antioxidante, estado imunológico geral, presença de inflamação vaginal e microbiota.	Estudo prospectivo	Paraná	227 pacientes	Medline	<i>Candida albicans</i>	DM, resistência à insulina, fatores imunológicos, microbiota vaginal.	Estresse crônico, redução da capacidade antioxidante.	Bacterioscopia vaginal e citologia a cérvico Vaginal
Brown SE, et al. (2019)	Compreender os fatores associados à detecção da <i>C. Albicans</i> .	Estudo transversal	Baltimore e Atlanta	394 pacientes	Medline	<i>Candida albicans</i>	Automedicação, sexo oral, idade reprodutiva, imunossupressão, Diabetes descontrolada.		Swabs vaginais

Autor/ano	Objetivo	Tipo	Local	Amostra	Bases	Patógeno	Fatores de risco	Resistência	Diagnóstico
Salinas AM, et al. (2020)	Avaliar tipos de infecções vaginais em Quito, e caracterizar a colonização da microbiota da vagina por espécies oportunistas.	Análise epidemiológica	Equador	414 pacientes	Medline	<i>E. coli</i> , <i>C. albicans</i> , <i>M. mulieris</i> , <i>gardnerella spp.</i> , <i>Enterococcus fecalis</i>	Parceiro sexual, relacionamento aberto, métodos de controle de natalidade.		Swabs vaginais e pesquisas epidemiológicas
Abdul Aziz M, et al. (2019).	Determinar a prevalência e os fatores de risco associados à Vaginose bacteriana, Candidíase vulvovaginal e vaginite trichomonal entre mulheres não grávidas em idade reprodutiva com Candidíase vulvovaginal.	Estudo transversal	Yemen	347 pacientes	Medline	<i>Candida albicans</i> e <i>Trichomonas vaginalis</i>	Práticas de higiene, estilo de vida, história e tipo de contraceptivo, cuidados menstruais, imunidade, Diabetes e uso recente de antibiótico.		Amostras de corrimento vaginal
Fornari G, et al. (2016)	Avaliar a suscetibilidade <i>in vitro</i> e molecular da Cândida isoladas de pacientes com infecção e de pacientes sem sintomas clínicos, para elucidação dos aspectos epidemiológicos da Candidíase vulvovaginal.	Estudo experimental	Paraná	133 pacientes	Lilacs	<i>Candida</i> e <i>Saccharomyces</i>		Fatores de virulência.	Microdiluição
Dolatabadi S, et al. (2019)	Avaliar o efeito dos óleos essenciais.	Estudo experimental	Irã	237 pacientes	Lilacs	<i>Candida albicans</i>			Ensaio de diluição
Gunther LSA, et al. (2014)	Investigar a frequência da <i>Candida spp.</i> e seus perfis clínicos em mulheres com DM tipo 2 em comparação com as não diabéticas.	Estudo transversal	Paraná	717 pacientes	Lilacs	<i>Candida spp.</i>	DM		
Sanches JM, et al. (2020)	Identificar características clínicas, microscópicas e bioquímicas que diferenciam a vaginose citolítica da Candidíase vulvovaginal.	Coorte transversal	São Paulo	24 pacientes	SciELO	<i>Candida spp.</i>			Amostras de conteúdo vaginal
Lima JS, et al. (2018)	Avaliar a presença dos genes SAP1-7 em linhagens vulvovaginais de <i>C. Albicans</i> .	Estudo transversal	Rondonópolis	Rondonópolis	SciELO	26 isolados vaginais	<i>Candida albicans</i>		PCR

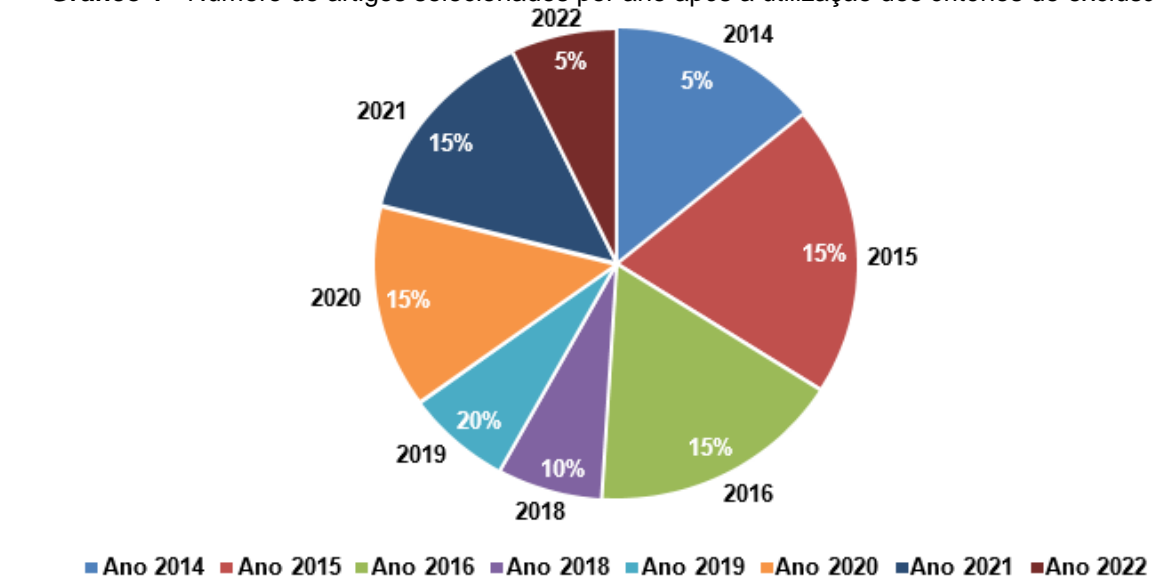
Autor/ano	Objetivo	Tipo	Local	Amostra	Bases	Patógeno	Fatores de risco	Resistência	Diagnóstico
Bardin MG, et al. (2021)	Avaliar a higiene genital com e sem vaginose bacteriana e/ou CVV.	Estudo experimental	São Paulo	360 pacientes	SciELO	<i>Candida albicans</i>	Higiene local, atividade sexual, depilação genital, tatuagem e piercing, absorventes e tipo de tecido de roupa.		Microbiológico diagnóstico
Giraldo PC, et al. (2019)	Avaliar as alterações endocervical e vaginal em uso de SIU-LNG.	Estudo experimental	São Paulo	60 pacientes	SciELO	<i>Candida spp.</i>	Uso de SIU-LNG		Leveduras e hifas, corrimento e inflamação.
Goulart LS, et al. (2016)	Investigar leveduras vulvovaginais e padrão de susceptibilidade antifúngico isolado.	Estudo experimental	Mato Grosso	166 pacientes (secreção vaginal)	SciELO	<i>Candida ssp.</i>		Testes de sensibilidade para fluconazol e cetoconazol	Placa subcultivada em meio CHROMagar Candida
Lírio J, et al. (2021)	Avaliar a eficácia do tratamento antifúngico para CVVR e fornecer um protocolo baseado em evidências.	Metanálise	São Paulo		Lilacs	<i>Candida ssp.</i>			
Pereira, DLM, et al. (2022)	Analisar os fatores da candidíase vaginal em Gestantes.	Revisão	Maranhão		Lilacs	<i>Candida ssp.</i>			
Kumar D, et al. (2015)	Reportar um caso de Candidíase vulvovaginal por <i>C. Auris</i> .	Relato de caso	Índia	1 paciente	Lilacs	<i>Candida auris</i>			
Oliveira DL e Schmidt JC (2020)	Verificar a suscetibilidade <i>in vitro</i> de antifúngicos utilizados na candidíase vulvovaginal, tendo em vista os fatores de risco e as prescrições medicamentosas.	Estudo transversal	Santa Catarina	180 pacientes	Lilacs	<i>Candida ssp.</i>	DM, uso de contraceptivos orais e gravidez, prática inadequada de higiene genital e o uso de antibióticos, corticosteróides, roupas justas e roupas íntimas de tecido sintético.		Análise da secreção vaginal e uso de PCR para candida.

**Legenda:** CVVR: candidíase vulvovaginal recorrente. CVV: candidíase vulvovaginal, DM: Diabetes mellitus, PCR: Reação em Cadeia da Polimerase; SIU – LNG: Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel.

**Fonte:** Sobrinho AAP, et al., 2023.

Dos 20 artigos selecionados, 65% foram publicados em periódicos nacionais e 35% em periódicos internacionais. Ademais, 5% dos artigos foram publicados no ano de 2014, 15% em 2015, 15% em 2016, 0% em 2017, 10% em 2018, 20% em 2019, 15% em 2020, 15% em 2021 e 5% em 2022. Como mostra a **Figura 3** a seguir:

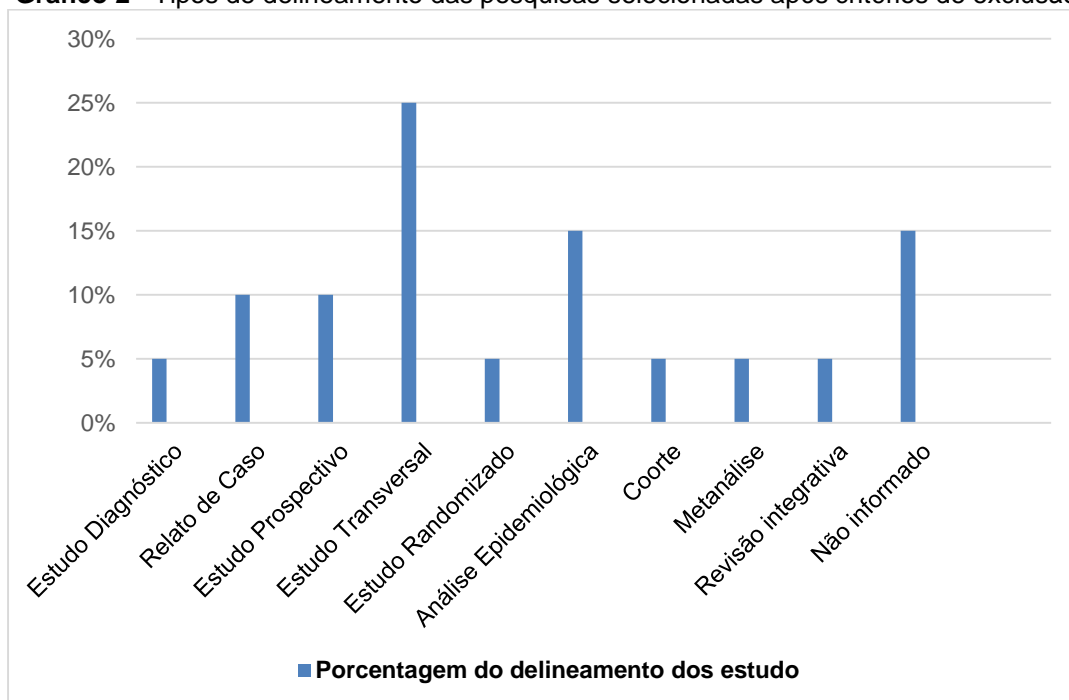
**Gráfico 1** - Número de artigos selecionados por ano após a utilização dos critérios de exclusão.



Fonte: Sobrinho AAP, et al., 2023.

Quanto ao delineamento da pesquisa, 5% são do tipo coorte, 5% são diagnóstico, 25% são observacionais transversais, 10% são de prospectivo, 10% do tipo relato de caso, 5% são randomizados, 15% foram de análise epidemiológica, 5% são de revisão integrativa, 5% são metanálise e 15% não foram descritos na metodologia do artigo. Como mostra a **Figura 4** a seguir:

**Gráfico 2** - Tipos de delineamento das pesquisas selecionadas após critérios de exclusão.



Fonte: Sobrinho AAP, et al., 2023.



Dos 20 artigos selecionados, cinco (25%) abordam de forma ampla os quadros de prevalência e os fatores de risco associados à Vaginose bacteriana e Candidíase vulvovaginal, sendo dois (10%) sobre resistência fúngica, dois (10%) sobre fatores epidemiológicos e fatores de risco relacionados a candidíase vulvovaginal e um (5%) sobre os diferentes perfis clínicos entre a CVV e Candidíase Vulvovaginal Recorrente (CVVR). Ademais, os outros quinze artigos (75%) avaliaram os aspectos gerais da candidíase vulvovaginal, desde aspectos epidemiológicos até tratamento, levando em consideração a recorrência, fatores de risco, manifestações clínicas, fármacos e identificação de fungos. Dessa maneira, é necessário salientar a importância desses aspectos visto que o pós-tratamento é abordado de forma associativa com a CVVR. Além disso, a prevalência de outras espécies de *Candida* abordada em dois (10%) dos artigos avaliados, traz a incidência de outras espécies que estão gradativamente sendo o resultado de recidivas da CVV, sendo necessário um tratamento eficaz. Vale pontuar que nos estudos produzidos por Lima J, et al. (2018), Theill L, et al. (2016), Salinas AM, et al. (2020), por exemplo, incluíram medidas terapêuticas, métodos diagnósticos, de segment, prognóstico e profilaxia.

Outrossim, temos os fatores de risco que desencadeiam essa patologia estando presente em 18 (89%) artigos dos 29 analisados, sendo os produtos lácteos, anticoncepcionais, protetores de calcinha, alergia respiratória, trânsito intestinal, multiparidade, diabetes mellitus, resistência à insulina, fatores imunológicos, idade reprodutiva, imunossupressão, práticas de higiene, comportamentos relacionados ao estilo de vida, cuidados menstruais, uso recente de antibióticos, aumento do uso de drogas antifúngicas e tratamento empírico os principais mecanismos de desenvolvimento da CVVR. Logo, a Identificação laboratorial de espécies de levedura para a realização de tratamento adequados foram evidenciados em um (5%) dos artigos.

Dessa forma, quanto aos outros artigos foram avaliados: um (5%) dos artigos sobre alterações microecológicas vaginais, dois (10%) dos artigos sobre causas de corrimento vaginal em mulheres que sofrem com CVV. Soma-se a isso, a questão da profilaxia que é proposta como a avaliar de uma vacina imunoterapêutica (NDV-3<sup>a</sup>) de *C. albicans* recombinante para prevenção de CVVR, dois (10%) sobre diferenças entre Vaginose e Candidíase vulvovaginal, como também, a relação com drogas antifúngicas, um (5%) artigo sobre o perfil epidemiológico, um (5%) abordando fatores desencadeantes da CVVR e um (5%) artigo sobre óxido nítrico e achados clínicos na candidíase vulvovaginal recorrente.

## DISCUSSÃO

A Candidíase vulvovaginal representa cerca de 15 a 25% dos casos de vaginite, classificando-se como a segunda doença mais frequente nas mulheres em fase reprodutiva, sendo assim uma importante condição que afeta cerca de 75% da população saudável feminina em idade fértil com uma média de evolução para recorrência de 5,8% (AZIZ AM, et al., 2019; FORNARI G, et al., 2016). O principal agente etiológico associada a essa condição é um fungo do gênero *Candida*, o qual pertencente a classe *Ascomycetes* e a família *Saccharomycetaceae*, que tem apresentação com levedura celular ou filamentos diferentes, sendo reconhecidos aproximadamente 200 espécies variadas (SOUZA, et al., 2017).

Tal fato, também foi evidenciado na pesquisa feita por Kalia N, et al. (2020), em que a *Candida albicans* é a espécie mais comum. Além disso, é importante levar em consideração que a *Candida* constitui a microbiota da vagina, principalmente a espécie *albicans* (cerca de 64,5%) e em menor proporção a *não albicans* em mulheres saudáveis e mesmo pertencendo ao meio, são considerados agentes oportunistas, responsáveis por mais ou menos 85 a 95% dos casos de Candidíase Vulvovaginal, condição que pode ser explicada devido à sua apresentação dimórfica, marcada por alterações estruturais, representada pela levedura em forma ovoide e a micelial de hifas (mais associada a patogenicidade), possibilitando essa dupla apresentação (NAMARTA K, et al., 2020).

Em adição ao exposto, é importante considerar que a microbiota vaginal adequada para mulheres em idade fértil consiste em uma maior concentração de *Lactobacillus*, pois auxiliam a defesa contra patógenos causadores de doenças oportunistas em meio vaginal, sugerindo possível associação com seu equilíbrio, principalmente pela estabilização do pH da vagina abaixo de 4,5, atuando como um microrganismo comensal (NAMARATA K, et al., 2020). Os principais mecanismos associados a esse papel dos *Lactobacillus* envolvem

a produção de ácido láctico (mantém o pH e proteção contra infecções), bacteriocinas (substâncias proteicas, com ação bactericida, que previne o desenvolvimento de outros microrganismos) e peróxido de hidrogênio (acredita-se que ele seja responsável pela supressão do crescimento da *Cândida* (NAMARATA K, et al., 2020). Além disso, devido à sua apresentação dimórfica, marcada por alterações estruturais, representada pela levedura em forma ovoide e a micelial de hifas (mais associada a patogenicidade), possibilitando essa dupla apresentação (NAMARATA K, et al., 2020).

Os principais fatores relacionados ao desenvolvimento de Candidíase Vulvovaginal são de origem comportamental, além dos hábitos de vida e das condições endócrino-metabólicas, contribuindo para o aparecimento de infecções oportunistas e permitindo que o fungo faça sua transição do estado de levedura para o estado filamentoso (DA SILVA PLN, et al., 2018).

Tais características também foram evidenciadas no estudo de Custódio L, et al. (2021), sendo citados fatores como relações sexuais muito frequentes, utilização de roupas justas, gestação, ducha vaginal, ciclos menstruais irregulares, constipação intestinal, excesso de peso, alta ingestão de carboidratos (favorece a queda de resposta imunológica, que favorece um aumento da colonização de microrganismos), hábitos de higiene, idade (principalmente pacientes em período fértil), uso de contraceptivos orais (principalmente os com doses maiores de Estrogênio), Diabetes mellitus, resistência insulínica, além do uso indiscriminado de antifúngicos, a exemplo do Fluconazol e Miconazol.

Nos estudos avaliados, excepcionalmente em estudo produzido por Akimoto L, et al. (2016), foi ressaltado que a infecção pela *Cândida*, promove um estado de estresse crônico, evidenciado por um aumento da concentração de cortisol e hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Somado a isso, a diminuição de substâncias antioxidantes durante o processo inflamatório, possibilita alterações de resposta imunológica, que gera desregulação de sinalização e atuação de citocinas, diminuindo a resposta mediada por IMC, a nível local e sistêmico. Além da análise dos papéis do Diabetes Mellitus e Resistência insulínica na patogenia, concluindo-se que há diminuição do recrutamento de neutrófilos, da quimiotaxia, atuação dos macrófagos (fagocitose) e apoptose, uma vez que a acentuação da glicose favorece o aumento da concentração de leveduras, com consequente distúrbios de resposta imune, que torna o ambiente vaginal propício para colonização (AKIMOTO-GUNTHER L, et al., 2016).

Em adição, estudos apontam que a *Cândida* consegue utilizar fontes alternativas de carbono como forma de promover maior interação com a resposta imunológica do indivíduo, diminuindo o processo de fagocitose, produção de interleucinas (IL), principalmente a IL-2, IL-6, IL-10 e IL-17, tornando-a mais resistente à eliminação, esse quadro pode desencadear uma disbiose acentuada, com grande crescimento da *Cândida* (*albicans* ou *não albicans*) em sua forma micelial. A patogênese é dividida em três fases: adesão e invasão das células epiteliais, formação de biofilme (marcada pelo aparecimento dos sintomas) e secreção dos fatores de virulência, como a hidrolase, fosfalase e lipase, enzimas proteolíticas e candidalísina, responsáveis por facilitar a invasão nutricional fúngica, promoção de lesões epiteliais e infecções sistêmicas (NAMARATA K, et al., 2020).

Tais mecanismos promovem alterações na microflora vaginal, consequentemente, levando a uma disbiose, evidenciada pela diminuição da população de *Lactobacillus* (bactérias importantes para a defesa e equilíbrio do pH vaginal), com aumento de microrganismos patogênicos e infecções oportunistas. Além disso, a facilidade de obtenção dos fármacos atualmente empregados na terapêutica, motivados pela venda livre, junto a pesquisa em locais sem respaldo científico, podem favorecer a automedicação e consequentemente novos episódios dessa infecção (NAMARATA K, et al., 2020).

Diante da análise dos estudos para a produção do presente trabalho, foi evidenciado que as manifestações clínicas ocorrem em período de alta concentração fúngica, momento de queixa das pacientes, classicamente descritos a irritação vulvar, prurido e queimações vulvares intensos, corrimento esbranquiçado, cespado e muitas vezes referido como claro, grumoso, podendo ter formação de edema, eritema introital e vaginal, com piora durante o período menstrual, por aumento da acidez vaginal (DE ARAUJO IM, et al., 2019). O diagnóstico geralmente é clínico, pelos sintomas e sinais clínicos mais característicos, a exemplo do eritema,

edema e hiperemia vulvares, fissuras e hiperemias de paredes vaginais, com presença de corrimento, sem associação com exames laboratoriais (PEREIRA LC, et al., 2021).

Diante de necessidade de confirmação são estabelecidas avaliações secundárias a nível de laboratório, conforme a análise dos resultados após a triagem, os recursos diagnósticos mais utilizados, foram a microscopia (presença de hifas e esporos) por técnicas de quimioluminescência, como também, citologia cérvico-vaginal, swabs vaginais, Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), uma vez que, possibilita a diferenciação das espécies e o exame afresco e coloração de Gram, que são analisados microscopicamente, sendo a cultura de fungos, o padrão ouro, contribuindo para determinação das espécies que causam a infecção (SOARES R, et al., 2017; FURTADO HLA, et al., 2018; THEILL L, et al., 2016; LIMA JS, et al., 2018; BROWN SE, et al., 2019; SALINAS AM, et al., 2020).

Diante das evidências características de Candidíase Vulvovaginal, o tratamento dessas vulvovaginite, é feito principalmente por meio da utilização de antifúngicos, mais comumente os azólicos, a exemplo do Miconazol, Fluconazol, Nistatina e Clotrimazol, administrados por via vaginal ou oral. Em adição, as espécies de *Cândida* não-albicans, como *Candida glabrata*, é realizado através do uso de ácido bórico intravaginal tópico, como também, nistatina em supositórios intravaginais, com duração de 15 dias (ANDRADE ARC, 2018).

Somado a isso, é importante levar em consideração a quantidade de episódios referidos pelas portadoras, pois pode tratar-se de um quadro recorrente, característico de uma Candidíase Vulvovaginal recorrente, definida como manifestação de 4 ou mais episódios dentro de um período de 12 meses, sendo preciso a administração de Fluconazol 150 mg, alternado em cada 72 horas, por 3 doses, com dose de manutenção de 150 mg por semana, por um período de 6 meses (DE ARAUJO IM, et al., 2020). O uso indiscriminado de terapia antifúngica, associada a doses inadequadas, períodos de internações hospitalares mais prolongados e alterações imunológicas, facilitam o desenvolvimento não só de *Candida albicans* e espécies menos típicas, principalmente a *glabrata*, *krusei* e *auris*, mas também o aumento da resistência aos fármacos atualmente utilizados na terapêutica (KUMAR D, et al., 2015).

Tais condições também foram evidenciadas no estudo de Kumas D, et al. (2015), afirmando que a resistência aos antifúngicos é possibilitada devido a síntese de mecanismos de escape imunológicos pela *Candida*, sendo eles as enzimas hidrolíticas extracelulares. Ainda nesse estudo, os autores apresentaram os papéis desses fatores de virulência, a exemplo das fosfolipases, responsáveis por facilitar a adesão e invasão celular, além do papel da hemolisina quanto a progressão do processo infeccioso, uma vez que, viabiliza a utilização de ferro para manutenção do crescimento de hifas fúngicas e conseqüentemente maiores chances de acometimento sistêmico. Outras condições importantes evidenciadas em estudo produzido por Akimoto-Gunther L, et al. (2016), explica a possível associação de casos recorrentes com o estresse crônico e a diminuição da ação antioxidante como fatores contribuintes para recorrência, além de condições como o *Diabetes mellitus* e a resistência insulínica, conforme citados ao longo da discussão do presente trabalho (AKIMOTO-GUNTHER L, et al., 2016; AVENDAL C, 2017).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Partindo do exposto, percebe-se que há evidências da associação entre a resistência aos antifúngicos e a recorrência de Candidíase Vulvovaginal, desencadeada, principalmente, por fatores como Diabetes Mellitus, Resistência insulínica, disbiose da microflora vaginal, virulência fúngica (escape da ação fagocítica, com maior adesão e invasão às células epiteliais, formação de biofilme, além de secreção de substâncias próprias, como hidrolase, fosfalase, lipase, enzimas proteolíticas e candidalísina), gerando estresse crônica e diminuição de resposta imunológica. Essas condições, em conjunto, influenciam na qualidade de vida das mulheres, sendo um fator contribuinte para a saúde feminina sua integralidade. Por outro lado, ficou evidente a necessidade de produzir mais estudos acerca de outros fatores de risco que influenciam novos episódios de candidíase vulvovaginal, a fim de tentar explicar e compreender os outros mecanismos patogênicos, podendo levar em consideração ainda, os possíveis impactos do contexto de pandemia pelo Covid-19 frente às repercussões clínicas para às mulheres.

---

**REFERÊNCIAS**

1. ABDUL-AZIZ M, et al. Bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis and trichomonal vaginitis among reproductive-aged women seeking primary healthcare in Sana'a city, Yemen. *BMC*, 2019; 19(1): 879.
2. AKIMOTO-GUNTHER L, et al. Highlights Regarding Host Predisposing Factors to Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Chronic Stress and Reduced Antioxidant Capacity. *PloS ONE*, 2016; 11(7): e0158870.
3. ANDRADE ARC. Desenvolvimento de um modelo de biofilme microcosmos para o estudo da candidíase vulvovaginal. Dissertação (Microbiologia Médica), 2018; 94.
4. AREAL NAS. Atualização do manejo da Candidíase Vulvovaginal (CVV) e da Candidíase Vulvovaginal Recorrente (CVVR) visando à melhora da assistência a mulheres e gestantes. Monografia (Especialização em Microbiologia), 2015; 78.
5. BARDIN MG, et al. Habits of Genital Hygiene and Sexual Activity among Women with Bacterial Vaginosis and/or Vulvovaginal Candidiasis. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 44, n. Rev. Bras. Ginecol. Obstet., 2022; 44(2).
6. BOATTO HF, et al. O papel dos parceiros sexuais sintomáticos e assintomáticos nas vulvovaginites recorrentes. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [online]*, 2015; 37(7): 314-318.
7. BROWN SE, et al. The Vaginal Microbiota and Behavioral Factors Associated with Genital *Candida albicans* Detection in Reproductive-Age Women. *Sexually Transmitted Diseases*, 2019; 46(11): 753-758.
8. DA SILVA PLN, et al. Perfil do conhecimento de mulheres quanto aos fatores predisponentes ao desenvolvimento da candidíase vulvovaginal. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2017; 9(1): 1011-1015.
9. DE ARAUJO IC, et al. Caracterização sistemática da resposta imune à infecção por *Candida*/Systematic characterization of immune response to *Candida* infection. *Braz App Science Revi*, 2020; 4(2): 729-743.
10. DOLATABADI S, et al. Antifungal effects of *Ziziphora tenuior*, *Lavandula angustifolia*, *Cuminum cyminum* essential oils against clinical isolates of *Candida albicans* from women suffering from vulvovaginal candidiasis. *Infect.*, 2019; 23(3): 222-226.
11. de EDWARDS JE Jr, et al. A Fungal Immunotherapeutic Vaccine (NDV-3A) for Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis-A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis.*, 2018; 66(12): 1928-1936.
12. FORNARI G, et al. Susceptibility and molecular characterization of *Candida* species from patients with vulvovaginitis. *Brazilian journal of microbiology*, 2016; 47(2): 373-380.
13. FURTADO HLA, et al. Fatores predisponentes na prevalência da candidíase vulvovaginal. *Revista de Investigação Biomédica*, 2018; 10(2): 190-197.
14. GIRALDO PC, et al. Reactional changes in short-term levonorgestrel-releasing intrauterine system (Inguis) use. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2019; 65(6).
15. GOULART LS, et al. Species distribution and antifungal susceptibility to vulvovaginal *Candida* spp. in southern Mato Grosso State, Brazil. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 2016; 52(4).
16. GUNTHER LSA, 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. *Sao Paulo Medical Journal*, 2014; 132(2).
17. HEDAYATI MT, et al. Isolation of different species of *Candida* in patients with vulvovaginal candidiasis from sari, iran. *Jundishapur journal of microbiology*, 2015; 8(4): e15992.
18. HU ZQ, et al. Dynamical evaluation of vaginal micro-ecosystem in a Chinese woman with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Genet Mol Res.*, 2015; 14(1): 2626-30.
19. JENG HS, et al. Treating vaginitis with probiotics in non-pregnant females: A systematic review and meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2020; 20(4): 3749-3765.
20. KALIA N, et al. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.*, 2020; 19(1): 5.
21. KUMAR D, et al. Itraconazole-resistant *Candida auris* with phospholipase, proteinase and hemolysin activity from a case of vulvovaginitis. *The Jour of Infection in Developing Countries*, 2015; 9(04): 435-437.
22. LIMA JS, et al. Genotypic analysis of secreted aspartyl proteinases in vaginal *Candida albicans* isolates. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, J. Bras. Patol. Med. Lab.*, 2018; 54(1).

23. LÍRIO J, et al. Antifungal (oral and vaginal) therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 68, n. Rev. Assoc. Med. Bras., 2022; 68(2).
24. LOPEZ JEM. Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ Clinical Evidence*, 2015; 2015.
25. OLIVEIRA DL e SCHMIDT JC. Espécies de *Candida* causadora de vulvovaginites e resistência aos antifúngicos utilizados no tratamento. *Revista Saúde e Pesquisa*, 2020; 14(supl. 1).
26. PEREIRA DLM, et al. Fatores associados a candidíase vaginal em gestantes: o que exibem as publicações. *Revista Nursin*, 2022; 25: 81518156.
27. PEREIRA LC, et al. Vulvovaginal candidiasis and current perspectives: new risk factors and laboratory diagnosis by using MALDI TOF for identifying species in primary infection and recurrence. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 2021; 40(8): 1681-1693.
28. SALINAS AM, et al. Vaginal microbiota evaluation and prevalence of key pathogens in ecuadorian women: an epidemiologic analysis. *Scientific reports*, 2020; 10(1): 18358.
29. SANCHES JM, et al. Laboratorial aspects of cytolytic vaginosis and vulvovaginal candidiasis as a key for accurate diagnosis: a pilot study. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2020; 42: 634-641.
30. SILVA LM e BARROS VPG. A relação entre a alimentação da mulher contemporânea e a ocorrência de candidíase: uma revisão da literatura. *Monografia (Nutrição)*, 2020; 22.
31. SOARES DM, et al. Candidíase vulvovaginal: uma revisão de literatura com abordagem para *Candida albicans*. *Braz J. Surg and Clin Res*, 2018; 25(1): 28-34.
32. SOARES R, et al. Vaginose citolítica: uma entidade subdiagnosticada que mimetiza a candidíase vaginal. *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*, 2017; 11(2): 106-112.
33. SOUZA MCM, et al. Production of flavor esters catalyzed by lipase B from *Candida antarctica* immobilized on magnetic nanoparticles. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 2017; 34(3).