

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ESPECIALIZAÇÃO DE MICROBIOLOGIA

ANA CAROLINA RODRIGUES DA SILVA

**CANDIDÍASE VULVO-VAGINAL: ASPECTOS DA MICROBIOTA, DA
IMUNIDADE LOCAL E DA LEVEDURA**

BELO HORIZONTE –MG

2014

ANA CAROLINA RODRIGUES DA SILVA

**CANDIDÍASE VULVO-VAGINAL: ASPECTOS DA MICROBIOTA, DA
IMUNIDADE LOCAL E DA LEVEDURA**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito para obtenção de título de Especialista em Microbiologia.

ORIENTADORA: Profa: Dra. Maria Aparecida de Resende Stoianoff

CO-ORIENTADORA: Profa. Dra. Danielle Letícia da Silva

BELO HORIZONTE – MG

2014

Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Microbiologia

Monografia intitulada “Candidíase vulvo-vaginal: aspectos da microbiota, da imunidade local e da levedura”, de autoria de Ana Carolina Rodrigues da Silva, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof^a. Dr^a. Maria Aparecida de Resende Stoianoff – ICB/UFMG

Prof. Dr. Daniel de Assis Santos - ICB/UFMG

Prof. Dr. Rodolfo de Braga Almeida – Fac. Medicina/UFMG

Belo Horizonte, 27 de fevereiro de 2014

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente a minha família pela dedicação com que proporcionaram minha educação, e ao meu noivo pela paciência e compreensão.

A minha orientadora Profa. Dra Maria Aparecida de Resende Stoianoff e a co-orientadora Profa. Dra Danielle Letícia da Silva pela colaboração e orientação durante a pesquisa.

RESUMO

O equilíbrio do TGIF (Trato Genital Inferior Feminino) é mantido por interações entre a microbiota vaginal, estado hormonal e a resposta imune. Vários fatores podem desencadear vaginites tais como, uso de anticoncepcionais, roupas de tecido sintético e apertadas, antibioticoterapia, sistema imune debilitado, entre outros. A candidíase vulvo-vaginal (CVV) é uma infecção da vulva e vagina, causada por leveduras oportunistas (*Candida* spp.) que habitam a mucosa vaginal, tornando-se patogênica pela interferência de fatores endógenos e/ou exógenos que favorecem o seu desenvolvimento. A CVV caracteriza-se pela presença de prurido, dispareunia, ardor e corrimento vaginal semelhante a coalhada. Além disso, vulva e vagina ficam hiperemiadas e edemaciadas. Quando ocorrem quatro episódios ou mais durante um período de 12 meses a infecção causada por *Candida* spp. é chamada de candidíase vulvo-vaginal recorrente (CVVR). O Trato Genital Inferior Feminino (TGIF) possui diferentes tipos de respostas imune contra micro-organismos patógenos em vários locais, tais como, resposta pré – imune, resposta imune inespecífica ou inata e imune específica ou adquirida. A composição da microbiota vaginal e a resposta imune representam um importante mecanismo de defesa contra micro-organismos.

Palavras-chave: Candidíase vulvo-vaginal, Candidíase vulvo-vaginal recorrente, *Candida albicans*, Microbiota vaginal, Microbiota bacteriana.

ABSTRACT

The balance of LFGT (Female Lower Genital Tract) is maintained by interactions between the vaginal microbiota, hormonal status and immune response. Several factors can trigger vaginitis such as contraceptive use, and tight -fitting and synthetic clothing, antibiotics, weakened immune system, among others. The vulvovaginal candidiasis (VVC) is an infection of the vulva and vagina, caused by opportunistic yeasts (*Candida* spp.) that inhabit the vaginal mucosa, becoming pathogenic by interference from endogenous and / or exogenous factors that favor its development. The VVC is characterized by the presence of pruritus, dyspareunia, burning and curd-like vaginal discharge. Moreover, vulva and vagina are swollen and hyperemiated . When occur four episodes or more over a period of 12 months from infection caused by *Candida* spp. it is called recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC). Lower Female Genital Tract (LFGT) has different immune responses against pathogenic micro-organisms in various locations such as, pre-specific, nonspecific or innate immune response, specific or acquired immune response. The composition of the vaginal microbiota and immune response represent an important defense mechanism against microorganisms .

Keywords: Vulvovaginal candidiasis, recurrent vulvovaginal candidiasis, *Candida albicans*, Vaginal microbiota, Bacterial microbiota

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FÍGURA 1 - Aspecto microscópico de <i>Candida albicans</i> na forma de levedura.....	15
FÍGURA 2 - Aspecto microscópico da forma filamentosa (hifas) de <i>Candida albicans</i>	15
FÍGURA 3 – Distribuição da frequência das espécies de leveduras no conteúdo vaginal das mulheres adultas, sintomáticas e assintomáticas ...	17
FÍGURA 4 – Tubo germinativo de <i>Candida albicans</i>	24
Fígura 5 – Componentes da imunidade inata	27
Fígura 6 - Células da reação inflamatória	32
Fígura 7 - Representação das três vias do Sistema Complemento	34
Fígura 8 - Componentes da imunidade adquirida	35
Fígura 9 - Tipos de imunidade adquirida	37
Fígura 10 - Esquema de distribuição de IgA no TGIF	39

LISTA DE ABREVIATURAS

- CSH – Células leveduriformes hidrofóbicas
- CVV – Candidíase vulvo-vaginal
- CVVR – Candidíase vulvo-vaginal recorrente
- GM-CSF - Fator de Estimulação de Colônias – Granulócitos e Monócitos
- HBD – Defensina humana β
- HSP - Proteína de choque térmico
- IL - Interleucina
- IgA –Imunoglobulina A
- INF- β – Interferon β
- MALT - Sistema Imunológico das Mucosas
- MBL - Lecitina ligadora de manose
- MHC - Complexo de histocompatibilidade principal
- NF- κ B – Fator nuclear kappa B
- NK - *Natural Killer*
- PAMPS – Padrões moleculares associados aos patógenos
- S-IgA- Imunoglobulina A Secretora
- SLPI – Inibidor da protease secretória dos leucócitos
- T CD4+ - Linfócitos T *helper*/auxiliares
- T CD8+ - Linfócitos T citotóxicos
- TCR – Superfície das células T /T cell receptor
- TGIF – Trato Genital Inferior Feminino
- TLR - “*Toll-like receptors*”
- TNF – Fator de necrose tumoral
- TCR – Células receptoras T

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO	11
2.0 OBJETIVO	12
3.0 REVISÃO DA LITERATURA	13
4.0 MICROBIOTA VAGINAL	13
4.1 Candidíase vulvo-vaginal	18
4.2 Fatores predipientes	19
4.2.1 Glicogênio	19
4.2.2 Ciclo menstrual	20
4.2.3 Diabetes mellitus	20
4.2.4 Antibióticos	20
4.2.5 Fatores de higiene	20
4.2.6 Fatores extrínsecos	21
5.0 FATORES DE VIRULÊNCIA DOS MICRO-ORGANISMOS	22
5.1 Virulência.....	22
5.1.1 Aderência	22
5.1.2 Biofilme.....	23
5.1.3 Hidrofobicidade da superfície celular	23
5.1.4 Produção de tubo germinativo	23
5.1.5 Produção de enzimas	24
6.0 MECANISMOS DE DEFESA	25
6.1 Resposta pré imune	26
6.2 Resposta imune inespecífica ou inata	26
6.2.1 Mucosa vaginal	28
6.2.2 Muco cervical	28
6.2.3 Lactobacilos	29

6.2.4 pH vaginal	30
6.2.5 Células fagocíticas	31
6.2.6 Reação inflamatória e citocinas	31
6.2.7 Sistema do complemento	33
6.3 Resposta imune específica ou adaptativa	34
6.3.1 Resposta imune celular	36
6.3.2 Resposta imune humoral	36
6.3.3 Imunoglobulinas	38
6.4 Imunidade contra micro-organismos	39
6.4.1 Defensinas	40
6.4.2 Inibidor da protease secretória dos leucócitos	40
6.4.3 Lecitina ligadora de manose	41
6.4.4 Proteínas de choque térmico	41
6.4.5 Anticorpos	42
7.0 CONCLUSÃO.....	43
8.0 REFERÊNCIAS.....	44

1. INTRODUÇÃO

A presente monografia teve como objetivo principal relatar as características, os fatores de risco e os mecanismos de defesa que são envolvidos durante o quadro de infecção de candidíase vulvo-vaginal recorrente (CVVR).

A escolha desse tema teve sua justificativa baseada no aumento do número de pacientes mulheres com candidíase vulvo-vaginal recorrente que têm utilizado diferentes métodos para tratamento da infecção, porém com sucesso relativo.

Outro objetivo desta monografia foi relatar o fato de que a candidíase vulvo-vaginal também pode permanecer recorrente devido a falhas nos fatores de defesa imunológicos das pacientes.

Quanto à metodologia, o presente trabalho foi elaborado através de pesquisa bibliográfica e estudo de caso. A pesquisa bibliográfica teve como principal fonte as publicações em artigos, livros e internet.

A base de dados utilizada foi Scielo, Lilacs e Medline. As palavras-chave utilizadas foram: Candidíase vulvo-vaginal, Candidíase vulvo-vaginal recorrente, *Candida albicans*, Microbiota vaginal, Microbiota bacteriana.

As considerações finais demonstram que ainda é necessário adquirir muito conhecimento acerca das defesas da microbiota vaginal.

2. OBJETIVO

O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão da literatura a respeito da candidíase vulvo-vaginal (CVV) na tentativa de compreender suas características, fatores prediponentes e os tipos de defesa do sistema imune do hospedeiro frente a essa infecção.

3. REVISÃO DA LITERATURA

4.0 Microbiota vaginal

O estudo da microbiota vaginal depende da população selecionada (gestantes, pós-menopausa, indígenas, etc), da porção anatômica em estudo (colo ou vagina) e das técnicas de coletas, cultura e identificação utilizadas. Uma grande variedade de bactérias são encontradas no trato genital de mulheres saudáveis e assintomáticas (MODOTTI, 2005).

A microbiota vaginal saudável de mulheres é formada por um ecossistema balanceado, no qual existe uma ampla variedade bacteriana que desempenha papel importante na proteção contra a colonização por micro-organismos patogênicos, incluindo aqueles responsáveis por infecções do trato urinário, vaginose bacteriana, doenças sexualmente transmissíveis e infecções por leveduras. Em mulheres grávidas a presença da microbiota protetora garante qualidade de vida tanto para a mulher quanto para o feto (ALBINI, 2012).

A manutenção do equilíbrio da mucosa do trato genital feminino é de extrema importância para impedir a instalação de micro-organismos patogênicos. Os fatores que alteram ou influenciam a microbiota vaginal são extremamente importantes para o conhecimento da etiopatogênia dos processos infecciosos (MODOTTI, 2005). O equilíbrio da microbiota vaginal é mantido pela microbiota vaginal normal, o estado hormonal e a resposta imune (GIRALDO, 2005).

A composição de diferentes micro-organismos do TGIF sofre alterações ao longo das diferentes fases da mulher, influenciada estritamente pela variação da produção de hormônios sexuais. Após o nascimento, a vagina de uma recém-nascida é composta por *Corynebacterium* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Escherichia coli* e lactobacilos (ALBINI, 2012).

O desenvolvimento da população de micro-organismos do TGIF sofre grande influência dos estrógenos (hormônios sexuais femininos) fabricados pelos ovários, os quais são transferidos do sangue materno ao fetal,

promovendo aumento de glicogênio nas células que revestem a vagina (ALBINI, 2012).

A microbiota normal da vagina é composta de lactobacilos produtores de peróxido (bacilos de Doderlein), que formam ácido láctico a partir do glicogênio. Esse mecanismo propicia uma acidez adequada à microbiota (pH em torno de 4,5) dificultando a proliferação dos patógenos (ÁLVARES, 2007).

Os lactobacilos são os microorganismos predominantes no colo e vagina de mulheres adultas e sadias (grávidas ou não) (ALBINI, 2012). As espécies cultivadas descritas com maior frequência são *Lactobacillus acidophilus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. jensenii*, *L. casei*, *L. delbriekii*, *L. vaginalis* e *L. Salivarius*, *L. gasseri*, *L. Crispatus*, *L. Cellobiosus* e *L. Minutes* (ZHOU, 2010).

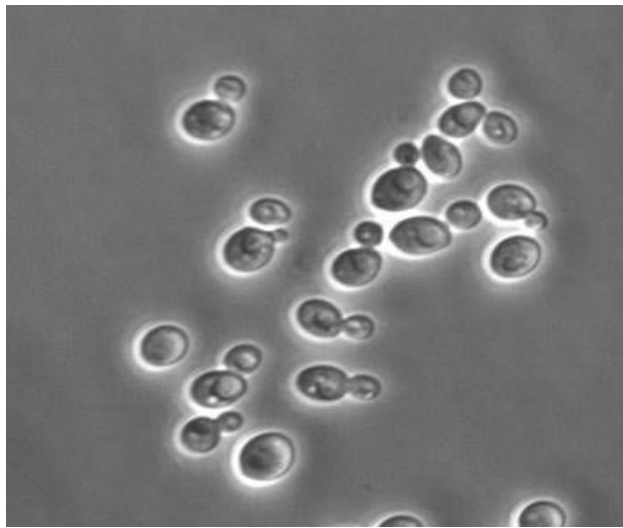
A microbiota vaginal composta por lactobacilos é uma barreira de defesa contra a candidíase vulvo-vaginal (CVV). Os lactobacilos atuam em três níveis: a) competem com os fungos pelos nutrientes; b) bloqueiam os receptores epiteliais, inibindo a adesão dos mesmos ao epitélio; c) possuem a capacidade de produzir bacteriocinas que inibem a germinação dos fungos (ÁLVARES, 2007).

Na puberdade e na fase adulta, há aumento nos níveis de estrogênio fazendo com que os lactobacilos colonizem a vagina novamente, deixando-a ácida. Ao atingir a menopausa, o pH vaginal volta a ficar neutro em decorrência da queda do estrogênio e há diminuição dos lactobacilos. Vários estudos demonstraram que a colonização da vagina é formada por uma ou no máximo duas espécies de lactobacilos em cada mulher (ALBINI, 2012).

A levedura do gênero *Candida* faz parte da microbiota residente da mucosa da cavidade vaginal de mulheres saudáveis e assintomáticas, sendo *Candida albicansa* espécie mais prevalente. Essas espécies são oportunistas, ou seja, em condições favoráveis são fatores que influenciam a sua proliferação, podem multiplicar e causar processos infecciosos (SILVA, 2008).

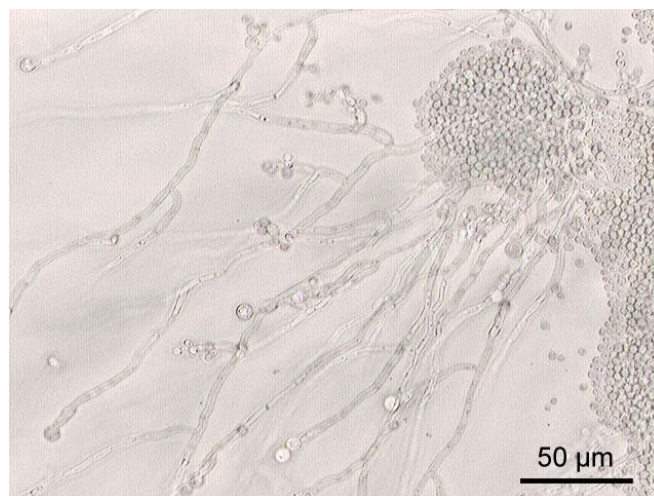
Candida sp. é um micro-organismo dimórfico, ou seja têm a capacidade de alterar seu fenótipo em resposta a mudanças do ambiente, podendo crescer na forma de levedura (forma oval) (FIG. 1), a qual é transmitida e disseminada, levando à colonizando da vagina sem causar sintomas. Também pode ocorrer sob a forma filamentosa (FIG. 2), com produção de hifas ou pseudo-hifas, favorecendo a colonização, sendo esta sua forma invasiva a qual está associada a ocorrência de sintomas da infecção (SOUZA, 2009).

Figura 1: Aspecto microscópico de *Candida albicans* na forma de levedura



Fonte: <http://serdanatureza.blogspot.com.br/2012/07/os-terríveis-malefícios-da-candida.html>

Figura 2: Aspecto microscópico da forma filamentosa (hifas) de *Candida albicans*



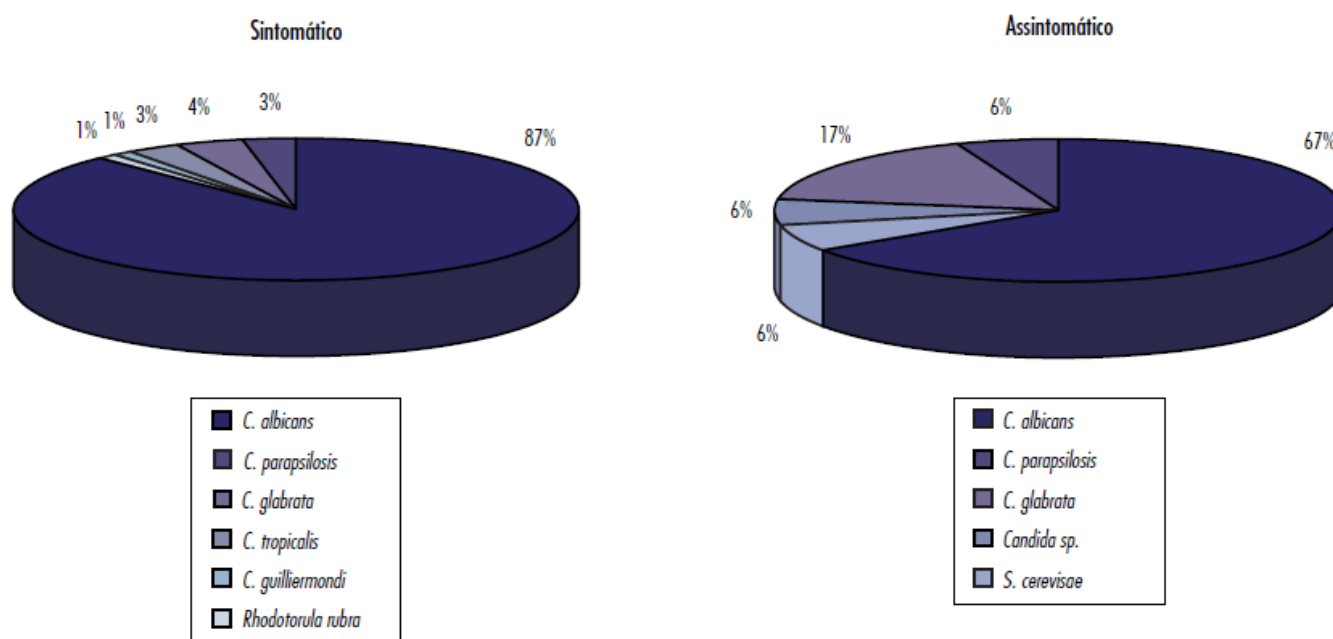
Fonte: http://pt.wikipedia.org/wiki/Candida_albicans

Alguns estudos têm sido realizados com o objetivo de pesquisar sobre fatores que podem influenciar na ocorrência da CVV. Foi realizado um estudo transversal de caráter exploratório, com abordagem quantitativa, durante o período de Março de 2007 a Agosto de 2008. Inicialmente, os dados foram obtidos por meio de entrevista, a qual incluiu questões abertas e fechadas sobre dados clínicos epidemiológicos e a variáveis envolvidas, tais como: idade, escolaridade, práticas sexuais, método anticoncepcional adotado e uso prévio de antibióticos, além da análise de fatores predisponentes para CVV, seguido da investigação micológica. Participaram do estudo 223 mulheres adultas, sendo caracterizadas como assintomáticas (101) e sintomáticas (122) para CVV (CORREA, 2009).

A coleta das amostras e a avaliação clínica foram estabelecidas por médicos do Serviço de Ginecologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto. Nos resultados da análise, foi possível identificar *Candida* sp. em 31% de mulheres sintomáticas e em 8% de mulheres assintomáticas. *Candida albicans* esteve amplamente distribuída na população estudada. As participantes assintomáticas (101) apresentaram *C. albicans* como comensal (67%) enquanto as sintomáticas (122) como patogênica (87%) (FIG.3). Segundo este autor, cerca de 80% de todas as leveduras identificadas na mucosa vaginal pertence a espécie *Candida albicans* (CORREA, 2009).

Uma justificativa provável para o alto índice de *Candida albicans*, presente na mucosa de mulheres assintomáticas, seria a presença desta espécie no trato gastrointestinal, sendo disseminada ou na via sexual (CORREA, 2009).

Figura 3: Distribuição da frequência das espécies de leveduras no conteúdo vaginal de mulheres adultas, sintomáticas e assintomáticas.



Fonte: (CORREA, 2009)

A *Candida albicans* pode ser encontrada nas mulheres em idade reprodutiva, causando colonização assintomática. Entretanto, eventos que levam ao estado de imunossupressão, tais como, indução de resposta alérgica, criam condições adequadas para a proliferação do organismo e facilitam a transformação para a forma de hifas invasivas (LINHARES, 2010).

Os lactobacilos metabolizam glicogênio em ácido lático tornando o pH da vagina ácido, impedindo assim a colonização de outras bactérias, além da levedura *C. albicans*. Várias semanas após o nascimento, a quantidade de estrógeno diminui, levando a diminuição dos lactobacilos que passam a dar lugar as corinebactérias, bacilos e cocos. Como efeito, o pH da vagina torna-se mais neutro até a puberdade (ALBINI, 2012).

A espécie de *C. albicans* é encontrada em 10% das mulheres na pré-menopausa em 30% nas gestantes (CORREA, 2009).

4.1 Candidíase vulvo-vaginal

A candidíase vulvo-vaginal (CVV) é uma infecção da mucosa genital (vulva e vagina), onde ocorre um crescimento anormal de fungos leveduriformes oportunistas no trato genital feminino. Essas leveduras podem se tornar patogênicas quando o sítio de colonização passa a ser favorável para seu crescimento e desenvolvimento. Para ocorrer a candidíase vaginal clínica, o fungo precisa vencer a batalha com o meio vaginal e invadir a mucosa, causando sintomatologia (CORREA, 2009).

O equilíbrio entre o fungo comensal e o hospedeiro tem que ser mantido para que não ocorra uma relação parasitária, com o desenvolvimento da candidíase. As leveduras do gênero *Candida*, especialmente *C. albicans*, são patógenos oportunistas isolados da superfície da mucosa dos indivíduos normais. Estão bem adaptadas às alterações do corpo humano, podendo colonizar a mucosa sem produzir sinais de doença (GUERREIRO, 1986).

A candidíase é considerada a segunda infecção genital mais comum no Brasil e Estados Unidos (ÁLVARES, 2007).

Vinte a 30% das doenças ginecológicas em mulheres são causadas por vaginites na faixa etária de 20 a 30 anos, sendo a candidíase vulvo-vaginal a segunda causa dessas infecções (BOATTO, 2007).

A candidíase vulvo-vaginal é causada por leveduras do gênero *Candida*. Oitenta a 90% das infecções são causadas por *C. albicans* e 10% a 20% são devido as outras espécies (as não *C. albicans*), tais como: *C. tropicalis*, *C. glabrata* (2ª espécie mais frequente), *C. kruzei*, *C. parapsilosis* e *C. lusitanae* (ÁLVARES, 2007).

A CVV se caracteriza por ardor, dispauremia, prurido, corrimento semelhante a coalhada. Vulva e vagina se tornam hiperemiadas e edemaciadas (LEBLANC, 2006). Pode haver ardor e sensação de queimação ao urinar. Além disso, pode aparecer lesões no períneo, região perianal e inguinal (ÁLVARES, 2007).

Podemos classificar a candidíase em 3 tipos:

- 1) Aquela em que a célula de *Candida* foi encontrada ocasionalmente no exame de Papanicolau.
- 2) A paciente que procura o médico por estar sintomática, no entanto, sem haver recorrências (CVV não complicada).
- 3) Aquela paciente que se apresenta com episódios recorrentes (CVV complicada), se refere à infecções mais graves.

Candidíase vulvo-vaginal recorrente é definida quando as infecções ocorrem de quatro ou mais episódios em 12 meses (SOBEL, 1998). Estima-se que 75% das mulheres terão pelo menos um episódio durante a vida reprodutiva, 40 a 50% terão uma segunda infecção e 5% desenvolverá infecção crônica (BOATTO, 2007).

4.2 Fatores predisponentes

Os fatores que predisõem as vulvo-vaginites são: (1) infecciosos - causados por fungos e/ou bactérias, (2) irritativos - uso de roupas íntimas justas, (3) alergia - uso de produtos de higiene íntima, duchas vaginais, espermicidas, (4) hormonais – hipoestrogenismo, (5) iatrogênica – DIU, (6) traumático - corpos estranhos (SANTOS, 2007).

4.2.1 Glicogênio

O açúcar entra no corpo na forma de glicose, o principal combustível para o corpo, principalmente o cérebro. O excesso de glicose é tóxico para o rim e outros órgãos, por isso, entra em cena a insulina, secretada pelo pâncreas, cujo trabalho é fazer com que a glicose saia do sangue e penetre nas células. O sangue carrega cerca de uma hora de suprimento de glicose e a glicose adicional é convertida, primeiramente em glicogênio no fígado e músculos. O glicogênio presente na mucosa vaginal saudável fornece nutrientes para muitas espécies de micro-organismos (HOFFMAN, 2014).

4.2.2 Ciclo menstrual

No ciclo menstrual são observadas alterações na microbiota, principalmente nos primeiros dias. O fluxo menstrual serve de fonte de nutrientes para várias bactérias. Ocorre intensa descamação do endométrio e eliminação de restos celulares resultando no aumento do seu crescimento. Essa população aumentada de micro-organismos deixa o pH vaginal mais ácido, causando ardência e dor (HOFFMAN, 2014)

O aumento de progesterona no ciclo menstrual estimula o desenvolvimento de glândulas uterinas e a acumulação de glicogênio, levando a um acréscimo do substrato para os fungos, favorecendo a infecção da mucosa vaginal. O uso de roupas íntimas justas e/ou sintéticas dificulta a aeração dos órgãos genitais e propicia o aumento da umidade (HOLANDA, 2007).

4.2.3 Diabetes mellitus

O *Diabetes mellitus* não controlado acarreta alterações metabólicas, tais como altos níveis de glicogênio que favorecem o crescimento de fungos. O controle glicêmico correto, associado a mudanças comportamentais, diminui o risco de infecção e colonização por *Candida* spp. entre mulheres diabéticas (HOLANDA, 2007).

4.2.4 Antibióticos

O uso de antibióticos está associado à destruição da microbiota protetora, como lactobacilos aeróbios e anaeróbios os quais auxiliam na resistência a colonização de *Candida* sp, ao produzirem bacteriocinas que impedem a germinação e invasão do fungo na mucosa. Além disso, há ocorrência de competição por nutrientes entre os *Lactobacillus* spp e *Candida* spp, favorecendo o surgimento de CVV (SOUZA, 2009).

4.2.5 Hábitos de higiene

Hábitos de higiene inadequados podem favorecer a contaminação vaginal. A higiene anal feita no sentido do ânus para a vagina, leva a ocorrência de resquícios de fezes para as roupas íntimas, favorecendo o desenvolvimento de candidíase vulvo-valginal (HOLANDA, 2007).

4.2.6 Fatores extrínsecos

Diferentes fatores extrínsecos são responsáveis por diferenças na colonização vaginal, entre eles, a atividade sexual, idade, uso de espermicidas, manipulação cirúrgica vaginal, imunossupressão e uso frequente de duchas higiênicas (ALBINI, 2012).

A infecção por *C. albicans* costuma estar associada à debilidade do sistema imune do hospedeiro, aumento da concentração de glicogênio presente no meio vaginal e a conseqüente queda do pH vaginal. O aumento do glicogênio também aumenta o substrato dos fungos, melhorando sua capacidade de adesão (ÁLVARES, 2007).

Elevados níveis de hormônios femininos, em especial a progesterona, aumentam a quantidade de glicogênio, o qual serve como fonte de carbono para a germinação e crescimento das leveduras. Essa situação ocorre principalmente durante a gravidez e uso de anticoncepcional (ÁLVARES, 2007).

5.0 FATORES DE VIRULÊNCIA DOS MICRO-ORGANISMOS

5.1 Virulência

Virulência de um micro-organismo é caracterizada pela sua capacidade de determinar uma doença, sendo fator básico para o estabelecimento da infecção em que o patógeno entre em contato com a mucosa do hospedeiro. Apesar de certos aspectos da virulência serem determinados geneticamente, eles são expressos pelos micro-organismos apenas quando existem condições ambientais favoráveis, tais como temperatura, teor nutricional e atmosfera de oxigênio. Essas condições são específicas para cada micro-organismo e para cada determinado agente podem variar de hospedeiro para hospedeiro e mesmo entre os diferentes tecidos de um mesmo indivíduo (ÁLVARES, 2007).

5.1.1 Aderência

O fator inicial na patogênese de doenças infecciosas é a adesão microbiana aos tecidos hospedeiros. Alguns micro-organismos não-invasivos permanecem aderidos à superfície hospedeira, enquanto outros utilizam essa adesão como a primeira etapa para a invasão tecidual. A adesão de patógenos à superfície de células eucarióticas é devida à macromoléculas chamadas adesinas (estruturas da superfície do micro-organismo que interagem com receptores específicos nas células eucarióticas). Um micro-organismo pode expressar uma ou mais adesinas, e essa expressão é regulada pelo hospedeiro ou fatores ambientais. A ligação de *C. albicans* a superfícies mucosas é demonstrada como um importante passo no processo infeccioso, particularmente na mucosa vaginal (ÁLVARES, 2007).

4.1.2 Formação de Biofilme

Os micro-organismos possuem a capacidade de formar biofilmes (um outro tipo de aderência, na qual os micro-organismos formam estruturas multicelulares que aderem a superfícies). Sua formação ocorre em resposta a uma variedade de condições, incluindo estresse físico ambiental, alta densidade celular e privação de nutrientes (ÁLVARES, 2007).

A capacidade de formação de biofilmes é importante nas CVV e CVVR, uma vez que alguns fungos podem existir associados a outras espécies, inclusive com bactérias da microbiota vaginal. Essas leveduras têm maior resistência à terapia antifúngica convencional e por isso podem ser responsáveis pela não-erradicação da *C. albicans* da mucosa vaginal, explicando, pelo menos em parte, a ocorrência de CVVR (ÁLVARES, 2007).

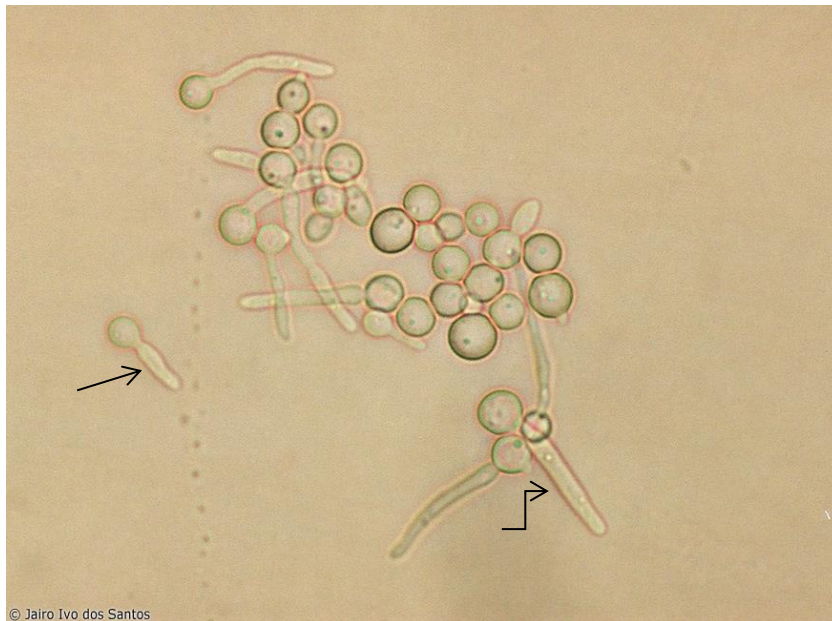
5.1.3 Hidrofobicidade de superfície celular

A expressão de células leveduriformes hidrofóbicas (CSH) por *C. albicans* tem sido relacionada com virulência aumentada, provavelmente por estimular fenômenos de aderência, resistência à fagocitose e germinação. Porém o mecanismo mais eficiente envolvendo a aderência provavelmente está relacionado com uma adesina, constituída por uma manoproteína de *C. albicans*(ÁLVARES, 2007).

5.1.4 Produção de tubo germinativo

A habilidade de produzir tubo germinativo (FIG. 4) é um importante fator de virulência. A levedura que possui a capacidade de produzir hifas tem maior capacidade de aderir e penetrar nas células epiteliais humanas. Essas transições representam uma resposta do fungo a alterações nas condições ambientais e possibilitam a sua adaptação a diferentes nichos biológicos, e a consequente disseminação fúngica nas células humanas. Essas evidências reforçam a idéia de que a habilidade de formar hifas é uma importante função na patogênese de *C. albicans*(ÁLVARES, 2007).

Figura 4: Tubo germinativo de *Candida albicans*



Fonte: <http://www.parasitologiaclinica.ufsc.br/index.php/info/conteudo/doencas/micoses/candidiase/>

5.1.5 Produção de enzimas

Várias substâncias produzidas por *C. albicans* são consideradas grandes fatores de virulência, facilitando a hidrólise das membranas celulares do hospedeiro, causando danos às moléculas e células do sistema imune. Espécies mutantes de *C. albicans*, com capacidade de secreção de proteinases deficiente ou diminuída, são menos virulentas que as restantes. As enzimas do tipo fosfolipase também estão associadas à virulência de *C. albicans*. Entretanto pouco foi concluído sobre o papel dessas exoenzimas na patogênese da CVV (ÁLVARES, 2007).

6.0 MECANISMOS DE DEFESA

A manutenção do equilíbrio da mucosa do trato genital feminino é fundamental para impedir a instalação de micro-organismos patogênicos. O estudo dos diversos fatores que alteram a microbiota vaginal é extremamente importante para o conhecimento da patogenia dos processos infecciosos (MODOTTI, 2005).

Conhecer todos os possíveis mecanismos de defesa da mucosa vaginal frente às agressões e às infecções é fundamental, para que se possa descobrir os complexos sistemas de manutenção do equilíbrio vaginal e estabelecer métodos profiláticos e terapêuticos mais eficientes (MODOTTI, 2005).

A mucosa do trato genital feminino constitui uma barreira anatômica e imunológica de grande importância para as defesas do hospedeiro contra os micro-organismos. Ela é composta de tecidos imunologicamente reativos, capazes de produzir respostas locais contra antígenos (MODOTTI, 2005).

O TGIF (Trato Genital Inferior Feminino) confere proteção contra patógenos sendo a microbiota comensal tolerante à gravidez e aos espermatozoídes. A anatomia da vulva confere proteção térmica, elétrica, mecânica, iônica e antibacteriana (SOUZA,2009).

O TGIF exerce um papel importante na fecundação, implantação e gestação, necessitando de mecanismos eficientes de proteção contra os diversos micro-organismos aos quais está exposto. Da mesma forma como ocorre em outros locais do hospedeiro, as células do TGIF se utilizam dos sistemas de defesa disponíveis contra os mais diferentes agressores. Estas defesas se caracterizam por sua variedade de atuação, por sua complexidade de efeitos, e seus mecanismos podem ser complementares (MODOTTI, 2005).

Os diferentes tipos de resposta imune presentes no TGIF enquadram-se em três categorias de defesa: a pré-imune, a resposta imune inespecífica e a imune específica (MODOTTI, 2005).

6.1 Resposta pré-imune

As defesas pré-ímunes do trato genital feminino, são representadas por componentes humorais e celulares que realizam uma vigilância permanente contra os possíveis agentes infecciosos. Este tipo de defesa controla a microbiota saprófita. Ela age imediatamente após a agressão microbiana, ativando o sistema imune específico (MODOTTI, 2005).

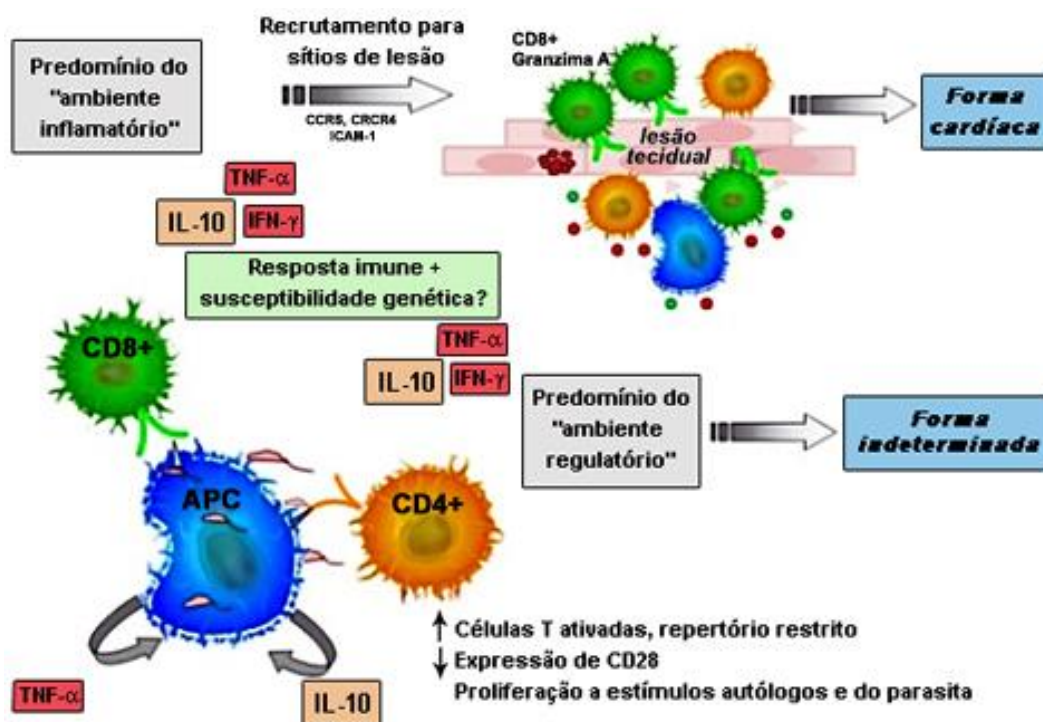
A imunidade natural das mucosas é constituída por uma população de linfócitos T intra-epiteliais como os linfócitos TCR (Superfície das células T) e de células NK. Células NK CD16+ foram identificadas ao nível das mucosas e da trompa de Falópio. Estas células são capazes de reconhecer e de destruir, por citólise, as células que exprimem antígenos estranhos em sua superfície (MODOTTI, 2005). Além disso, elas também participam de outras funções intrínsecas de defesa da mucosa contra as infecções, como a manutenção da integridade da mucosa e a regulação da expressão das células B produtoras de S-IgA. As células NK realizam uma vigilância imunitária permanente contra as células anormais ou lesadas. Elas são extremamente importantes na maturação e regulação do sistema imune. A atividade citotóxica inata destas células é capaz de desempenhar um papel essencial na defesa dos estágios iniciais das infecções nas mucosas (MODOTTI, 2005).

6.2 Resposta imune inespecífica ou inata

É representada por barreiras químicas, físicas e biológicas, moléculas solúveis, e células especializadas presentes em todos os indivíduos, não se alterando em presença ou ausência de agentes agressores e de contato prévio com micro-organismos. Além disso, a resposta imune inespecífica ou inata fornece a linha de defesa inicial contra micro-organismos (CRUVINEL, 2010).

Entre as principais estruturas efetoras da imunidade inata estão as células fagocitárias (macrófagos, monócitos e neutrófilos), barreiras físicas e químicas (epitélio e substâncias antimicrobianas), células dendríticas, células *Natural Killer* – NK, sistema do complemento, mediadores da inflamação (mastócitos, eosinófilos e basófilos), apresentadoras de antígenos (macrófagos e células dendríticas) citocinas (FIG.5) que recrutaram linfócitos, que ativarão a resposta imune adquirida, ocorrendo o processo de memória (GIRALDO, 2006).

Figura 5: Componentes da imunidade inata



Fonte: <http://rynaldoimuno.blogspot.com.br/2011/04/celulas-t.html>

Fagocitose, liberação de mediadores inflamatórios, ativação de proteínas do sistema complemento, bem como síntese de proteínas de fase aguda, citocinas e quimiocinas são os principais mecanismos na imunidade inata. Esses mecanismos são ativados por estímulos específicos, representados por estruturas moleculares de ocorrência ubíqua em micro-organismos (CRUVINEL, 2010).

A resposta imune inespecífica está representada no TGIF pela barreira epitelial da mucosa vaginal, o muco cervical, os lactobacilos, o pH ácido, as células fagocíticas, a reação inflamatória, as citocinas e o sistema do complemento (MODOTTI, 2005).

6.2.1 Mucosa Vaginal

A mucosa vaginal íntegra representa a primeira barreira física e anatômica, de suma importância, a ser transposta pelo agente agressor. Possui três camadas distintas: a superficial, a transicional e a intermediária. A lâmina basal encontrada abaixo do epitélio basal possui um sistema de canais intercelulares. Este sistema permite a migração de fluidos, macromoléculas e células da lâmina basal para o lúmen vaginal e vice-versa (MODOTTI, 2005).

A lâmina basal da vagina humana contém macrófagos, linfócitos, plasmócitos, células de Langerhans, eosinófilos e mastócitos que participam direta ou indiretamente na defesa contra os micro-organismos patogênicos. A presença das imunoglobulinas IgG e IgA produzidas pelos plasmócitos e linfócitos na lâmina basal, com acesso ao lúmen vaginal sugerem fortemente que a mucosa vaginal é capaz de arquitetar uma resposta imune local para produção de anticorpos (SOUZA, 2009).

As células de Langerhans são apresentadoras de antígenos encontradas no epitélio. Quando são ativadas, migram para os linfonodos e apresentam os antígenos aos linfócitos T, resultando na resposta imune. São distribuídas ao longo do TGF, em maior quantidade no colo, vulva e ectocérvice e em menor quantidade na vagina (SOUZA, 2009).

6.2.2 Muco cervical

O muco cervical produzido localmente pelas células glandulares do canal endocervical forma uma trama de filamentos que dificultam a migração de micro-organismos, através do colo uterino para as vias genitais mais altas. A assepsia das vias genitais mais altas é assegurada pelo estreitamento da malha do muco cervical e pela presença de diferentes substâncias

antimicrobianas, principalmente bactericidas e viricidas como as mucinas, lactoferrinas, lisosinas e defensinas (MODOTTI, 2005).

Os restos celulares, os micro-organismos e os complexos imunes são expelidos mecanicamente para o meio exterior, num transporte lento e contínuo do fluxo do fluido cérvico-vaginal. No período ovulatório o muco não se opõe como obstáculo físico absoluto contra bactérias ou vírus, porém os elementos figurados como hemácias e células epiteliais, encarregam-se de transportá-los através do fluxo descendente. Apesar destes mecanismos protetores eficientes, alguns micro-organismos conseguem transpor estas barreiras (MODOTTI, 2005).

6.2.3 Lactobacilos

O conteúdo vaginal em mulheres adultas e saudáveis é composto de uma microbiota variada, do muco cervical, dos fluidos tubários e endometrial e dos polimorfonucleares, além de substâncias como eletrólitos, uréia, ácidos graxos, proteínas, carboidratos e água (MODOTTI, 2005).

Os lactobacilos de origem vulvo-vaginal têm propriedades adesivas que possibilitam prevenir a colonização de células uroepiteliais. Na parede bacteriana desses micro-organismos há ácido lipoproteico, responsável pela aderência às células uroepiteliais. Além disso, os lactobacilos possuem uma superfície hidrofóbica capaz de coagregar alguns patógenos como a *C. albicans* (ALBINI, 2012).

Espécies de lactobacilos produtoras de peróxido de hidrogênio podem ser normalmente encontradas na maioria do epitélio vaginal das mulheres hígdas. Mulheres com vaginose bacteriana têm uma frequência menor desses micro-organismos. Nestas mulheres os lactobacilos anaeróbios não produzem peróxido de hidrogênio e têm sido encontrados com maior frequência (ALBINI, 2012).

Os lactobacilos oferecem uma proteção natural à mucosa vaginal contra as adversidades biológicas que podem agredir o ecossistema. Dentre

muitos mecanismos, possuem a capacidade de estimular a imunidade de mucosa. Além disso, atuam produzindo ácidos orgânicos e substâncias antimicrobianas, tais como peróxido de hidrogênio, ácido acético e bacteriocinas, que têm papel importante na prevenção de infecções do TGIF (MODOTTI, 2005).

As bacteriocinas são moléculas com atividade antimicrobiana produzidas pelos lactobacilos. Seu primeiro sítio de ação é a membrana citoplasmática de bactérias e fungos, onde poros são formados para a entrada na célula. As bacteriocinas se associam ao crescimento microbiano, sendo dependentes de nitrogênio e energia e são controladas por mecanismos regulatórios (ALBINI, 2012).

Quando há aumento do pH vaginal, as bacteriocinas perdem seu efeito, os lactobacilos não conseguem competir com as outras bactérias e o peróxido de hidrogênio é degradado. Sendo assim, os lactobacilos modulam uma resposta imune no hospedeiro e produzem biosurfactantes que inibem o crescimento de micro-organismos patogênicos (ALBINI, 2012).

Os lactobacilos são responsáveis pela ativação dos linfócitos T e aumento da produção de TNF, das citocinas e do fator transcricional dos monócitos. Além de competir por nutrientes e receptores, os lactobacilos possuem a propriedade de inibir o crescimento, a adesão e a difusão de micro-organismos patogênicos (MODOTTI, 2005).

6.2.4 pH vaginal

A produção de ácidos pelos lactobacilos, a partir do metabolismo do glicogênio, principalmente do ácido lático, apresenta uma excelente atividade antimicrobiana. O pH vaginal normalmente varia de 3,8 a 4,5 e a concentração de ácido lático em média de 3,0 mmol/L. Foi demonstrada inibição do crescimento da *E. coli*, graças ao efeito do pH, na presença de ácido lático (MODOTTI, 2005).

A diminuição do ácido lático no meio vaginal torna o pH cérvico-vaginal menos ácido, o que favorece a instalação de micro-organismos patógenos e

oportunistas, como a *Gardnerella vaginalis*, a *Prevotella bivia* e *Peptostreptococcus* spp. Ainda num pH básico, as proteases produzidas pela *Trichomonas vaginalis*, tornam-se relativamente mais ativas, desencadeando processo infeccioso que facilita a aderência deste parasita às células da mucosa, permitindo sua agressão ao epitélio da vagina (MODOTTI, 2005).

6.2.5 Células fagocíticas

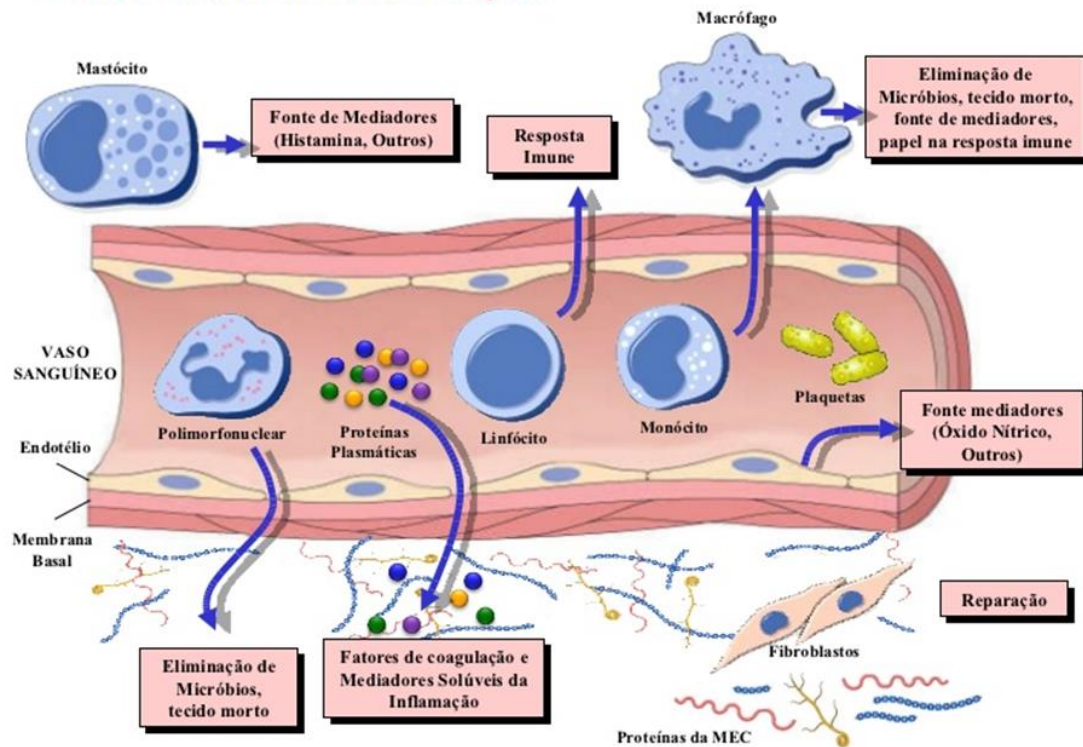
No TGIF, os principais fagócitos são os macrófagos, as células de Langerhans e as células dendríticas. As células de Langerhans estão presentes em maior concentração no colo uterino. Elas se modificam sob a influência das alterações hormonais do ciclo menstrual e das alterações cíclicas do epitélio vaginal. As células de Langerhans são derivadas da medula óssea e se acumulam nos locais de inflamação (MODOTTI, 2005).

6.2.6 Reação Inflamatória e citocinas

A reação inflamatória no TGIF ocorre quando o antígeno alcança a submucosa cervical ou vaginal, levando ao aumento do influxo do número de fagócitos para o local da infecção. A migração dos leucócitos, principalmente os polimorfonucleares (PMN) (FIG.6) do córion para a superfície da mucosa vaginal, é ativada por diversas substâncias conhecidas como citocinas. As citocinas, tais como a interleucina -8 (IL-8) e o interferon - β (INF- β) são produzidas pelas células epiteliais, enquanto o (INF- γ) é produzido pelos linfócitos T CD4+, T CD8+ e pelas células NK. As citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 α , IL-1 β , IL-6, e o TNF α são produzidos pelas células epiteliais e imunitárias (MODOTTI, 2005).

Figura 6 : Células da reação inflamatória

Visão Geral da Inflamação



Fonte: <http://enfermagemparaamar.blogspot.com.br/2013/05/mecanismo-da-inflamacao.html>

As citocinas são peptídeos que atuam como sinais intercelulares, regulando a resposta imune e inflamatória. A IL-1, produzida principalmente pelos macrófagos, estimula a produção de outras citocinas importantes, tais como a IL-2, IL-4, IFN - α , IL-6, IL-8, Fator de Estimulação de Colônias – Granulócitos e Monócitos (GM-CSF) e o TNF (MODOTTI, 2005).

A inflamação propicia o acúmulo e ativação de células fagocitárias no local da injúria, o que contribui para a eliminação dos micro-organismos, sendo também essencial para a restauração dos tecidos, pelo processo de cicatrização. A inflamação, através da síntese de citocinas pelos fagócitos ativados, também é fundamental para o estabelecimento e ativação da resposta imune específica (MODOTTI, 2005).

Os micro-organismos, seus antígenos e as células que fagocitam antígenos, que não são destruídos no local, são drenados pelos vasos linfáticos até o linfonodo mais próximo. Neste órgão, os macrófagos reconhecem e processam estes micro-organismos, apresentando-os aos linfócitos T ou B, desencadeando a resposta imune específica e, conseqüentemente, a produção de anticorpos e ativação de linfócitos (MODOTTI, 2005).

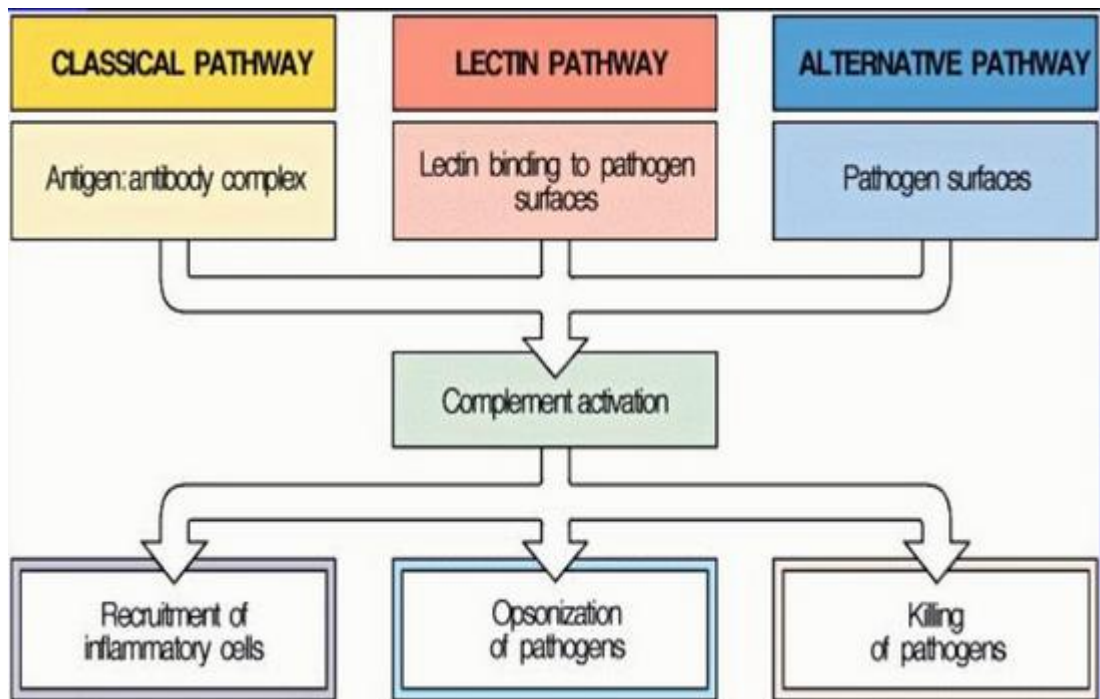
Os anticorpos produzidos neutralizam os micro-organismos ou suas toxinas e aumentam a capacidade dos fagócitos de interiorizar e destruir os micro-organismos, através do processo de opsonização. Os linfócitos ativados, alguns citotóxicos para as células infectadas, liberam citocinas que ativam os macrófagos, aumentando seu potencial microbicida (MODOTTI, 2005).

6.2.7 Sistema do complemento

O sistema do complemento é composto por mais de trinta proteínas que podem ser encontradas solúveis no plasma ou ligadas à superfície dos macrófagos e de outros tipos celulares. Atuam nos sistemas de defesa natural e adquirida do indivíduo. As proteínas que compõem o sistema do complemento são denominadas por letras e números como o C1 a C9, fator B, fator D e properdina. Elas são sintetizadas principalmente pelo fígado e por células fagocíticas, e agem em cascata, transformando enzimas inativas no plasma em fragmentos peptídicos, biologicamente ativos (MODOTTI, 2005).

Existem três vias de ativação do complemento (FIG. 7): a via clássica, a via da lectina e a via alternativa. Enzimas produzidas por essas vias clivam o componente C3, considerado o componente mais importante, em dois fragmentos, o C3a e C3b. O C3a ativa os fagócitos e os mastócitos e o C3b é capaz de se ligar à superfície de um micro-organismo (MODOTTI, 2005).

Figura 7: Representação das três vias do Sistema Complemento



Fonte: <http://www.ebah.com.br/content/ABAAAAbUwAF/sistema-complemento>

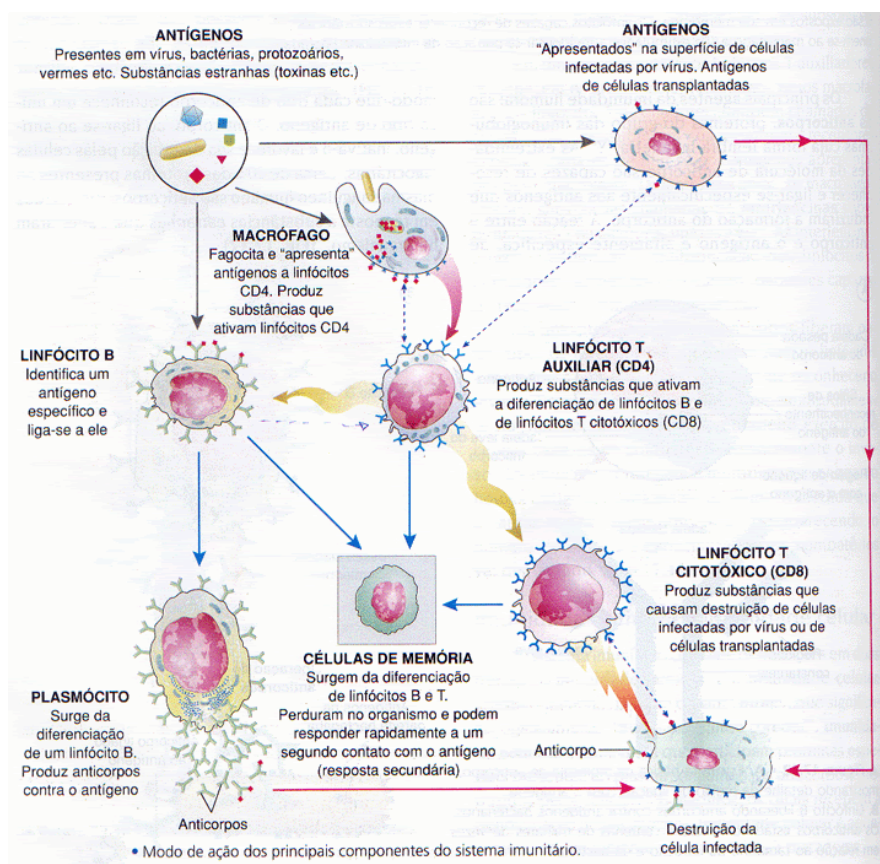
A ativação do sistema complemento pode ser desencadeada por diversas moléculas e pró-enzimas ou pelo complexo antígeno-anticorpo. Seja qual for a via de ativação, culminará em uma via terminal comum, responsável pela formação de um complexo de ataque à membrana que promove a lise celular. O sistema complemento desencadeia diversos mecanismos fisiológicos de defesa contra os agentes agressores, como a opsonização, a quimiotaxia, a ativação da resposta imune humoral e celular e a lise de células alvo (MODOTTI, 2005).

6.3 Resposta Imune Específica ou Adaptativa

Esta imunidade é mediada pelos linfócitos T (timo-dependente) representados pelos linfócitos T "helper" ou auxiliares (CD4) e T citotóxicos (CD8), linfócitos B e anticorpos (FIG. 8), que irão promover um tipo de imunidade mais eficaz e duradoura. O antígeno da levedura pode ser identificado e capturado pelas macrófagos. Estes antígenos capturados

reaparecem sobre a superfície dos macrófagos complexados com proteínas codificadas pelo complexo de histocompatibilidade principal (MHC), onde são apresentados aos linfócitos T. Os complexos antígeno-MHC são reconhecidos por receptores específicos existentes sobre a superfície das células T (TCR) e estas células produzem uma variedade de citocinas que induzem proliferação clonal. Ocorre, então, a ativação da resposta imune celular e humoral (MODOTTI, 2005).

Figura 8 : Componentes da imunidade adquirida



Fonte: <http://magicnumbers-parussolo.blogspot.com.br/2011/11/imunidade-inata.html>

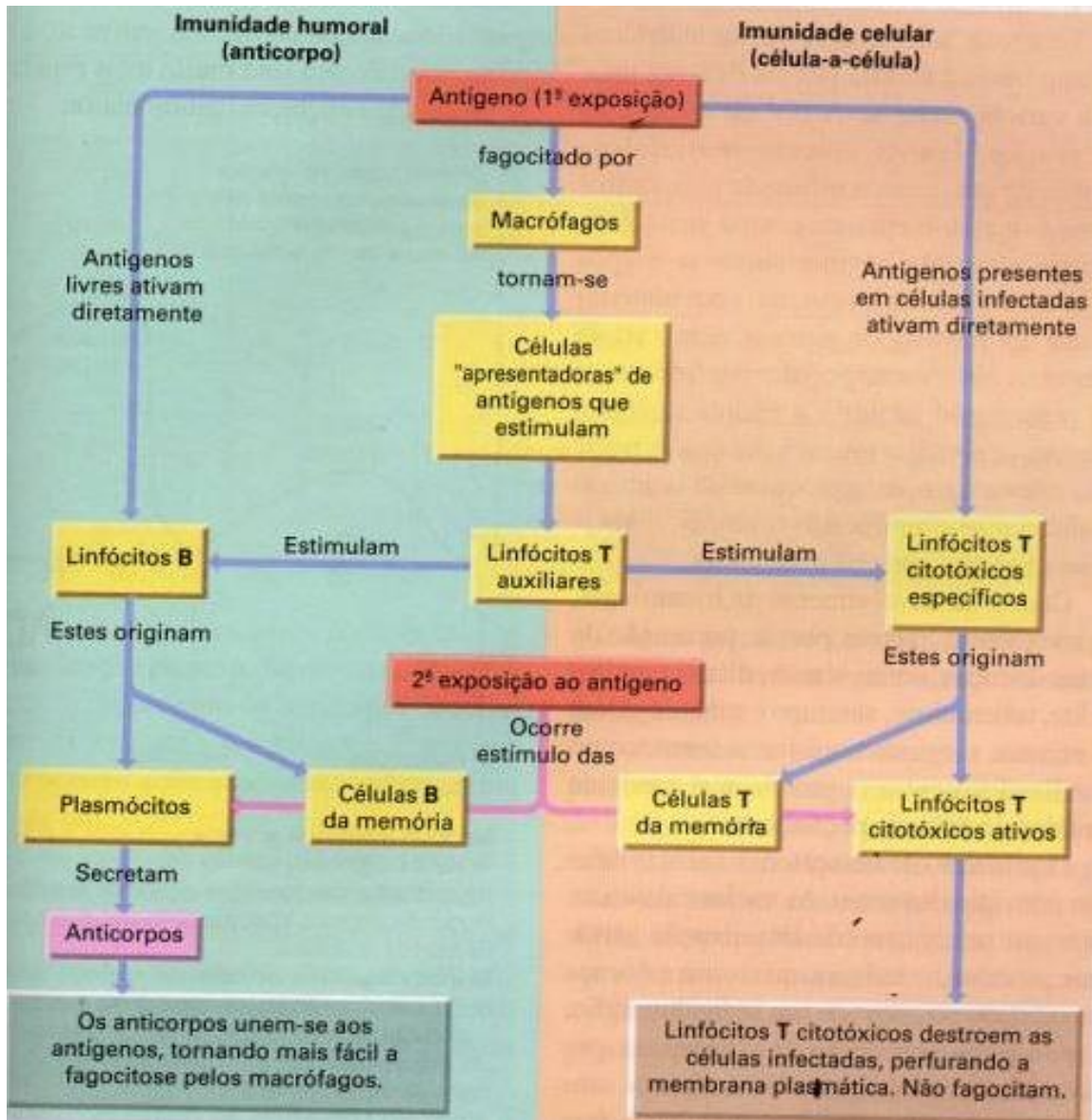
6.3.1 Resposta imune celular

Na ativação da resposta imune celular, o complexo antígeno-MHC da classe II é reconhecido pelos linfócitos T auxiliares (CD4) e o complexo antígeno-MHC da classe I é reconhecido pelos linfócitos T citotóxicos (CD8) (FIG. 9) Através das diferentes citocinas produzidas, os linfócitos T ajudam os linfócitos B a produzirem anticorpos e reconhecem e destroem células infectadas. Além disso, ativam as células fagocitárias, organizam e controlam a qualidade e o nível da resposta imune específica. Cada linfócito possui apenas um tipo de receptor para antígeno, mas, como há vários clones de células, há uma grande diversidade de receptores antígeno-específicos (MODOTTI, 2005).

6.3.2 Resposta imune humoral

Na ativação da resposta imune humoral, os linfócitos T auxiliares (CD4) reconhecem o antígeno do patógeno complexado com proteínas MHC da classe II sobre a superfície dessa célula de apresentação de antígeno (macrófago ou célula B) e, produzem linfocinas que ativam as células B. Estas células B ativadas, proliferam e diferenciam-se em plasmócitos que então produzem imunoglobulinas específicas, os anticorpos das classes IgG, IgM, IgA, IgE e a IgD. As principais funções de defesa do hospedeiro, através dos anticorpos, incluem a neutralização das toxinas e a opsonização, que facilita a captação dos antígenos por células fagocíticas (FIG. 9) (MODOTTI, 2005).

Figura 9: Tipos de imunidade adquirida



Fonte: <http://www.afh.bio.br/imune/imune2.asp>

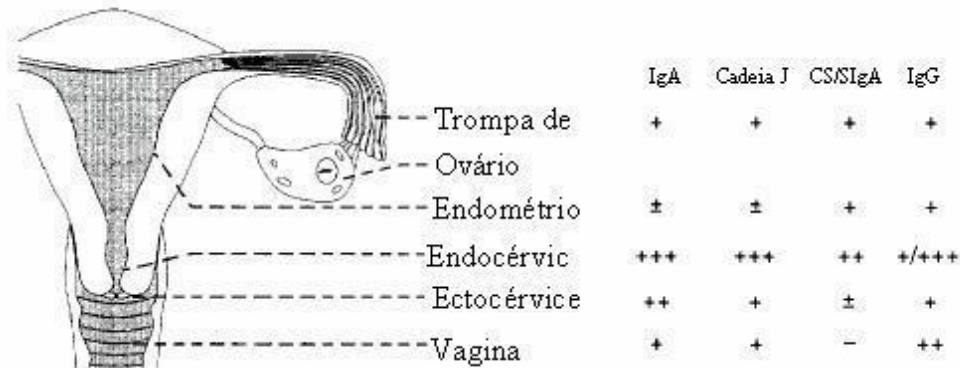
6.3.3 Imunoglobulinas

Para impedir a progressão e proliferação de candidíases, foram desenvolvidas defesas imunológicas celular e humoral contra esta levedura. A IgA representa, aproximadamente, 15% das imunoglobulinas séricas e é considerada a principal imunoglobulina das secreções. Existem pelo menos duas subclasses, a IgA1 e a IgA2. Elas constituem as imunoglobulinas predominantes do sistema imune das mucosas. A IgA secretora (S-IgA) possui um importante papel protetor das mucosas contra a penetração de agentes microbianos, virais e alérgenos (SILVA, 2008).

Dentre os mecanismos envolvidos na defesa, as imunoglobulinas de classe IgA presentes em secreções têm papel fundamental, formando um complexo Ag-Ac, o qual é removido pela mucina dos tecidos glandulares da mucosa. Nas infecções da superfície epitelial por *Candida* spp, a IgA age causando agregação do fungo a anticorpos específicos, inibindo sua aderência as células da mucosa e impedindo assim sua proliferação (SILVA, 2008).

A defesa contra os micro-organismos que penetram pelas mucosas é realizada pelos anticorpos, principalmente a IgA, que é produzida no Sistema Imunológico das Mucosas (MALT) e secretada através do epitélio mucoso no lúmen dos órgãos. É encontrada em maior concentração no endocérvice (FIG. 10). Nas secreções mucosas, a IgA liga-se a microrganismos e toxinas presentes no lúmen, neutralizando-os e bloqueando sua entrada no hospedeiro. O MALT é constituído por uma coleção de linfócitos e células acessórias, geralmente organizadas em discretas estruturas anatômicas semelhantes a folículos linfóides que estão localizados sob o epitélio das mucosas (MODOTTI, 2005).

Figura 10: Esquema de distribuição de IgA no TGF



Fonte: MODOTTI, 2005

6.4 Imunidade vaginal contra micro-organismos

O sistema imune inato é responsável por reconhecer padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPS), que são sensores sobre as células do sistema imune inato que reconhecem padrões moleculares exibidos pelos patógenos, sendo transmitidos pela membrana celular até o núcleo, tendo uma resposta mais rápida, ao invés de reconhecer antígenos específicos (BÀRTHOLO, 2009)

O reconhecimento de um PAMP pela imunidade inata desencadeia uma sequência de eventos que levam à liberação de citocinas pró-inflamatórias e, conseqüentemente, à ativação do sistema imune adquirido, ou seja, ativação de linfócitos T e B. Uma vez ativados esses linfócitos iniciam a imunidade mediada por células e a imunidade humoral. Enquanto a ativação do sistema imune inato ocorre imediatamente após o reconhecimento do patógeno, são necessários vários dias para que a imunidade adquirida se tornar funcional (LINHARES, 2010).

A proteção contra os micro-organismos potencialmente patogênicos é feita também pelos componentes locais da imunidade inata e da imunidade adquirida. Os fatores da imunidade inata que atuam na mucosa vaginal são

representados por fatores solúveis (tais como lecitina ligadora de manose [MBL], defensinas, componentes do complemento, células fagocitárias, inibidor da protease secretória dos leucócitos [SLPI] e óxido nítrico), componentes associados a membranas (“*Toll-like receptors*”) (LINHARES, 2010).

A camada de células epiteliais da vagina constitui o primeiro ponto de contato entre os micro-organismos e o trato genital do hospedeiro. Tais células epiteliais possuem “*Toll-like receptors*” (TLR), que são proteínas que fazem parte do sistema imune inato, portanto são importantes componentes da imunidade vaginal. As células vaginais também liberam substâncias com potente atividade antimicrobiana não específica. Uma classe dessas substâncias são chamadas de defensinas, incluem peptídeos carregados positivamente, que se ligam com rapidez a superfícies bacterianas com cargas negativas. Tal ligação resulta na ruptura da membrana do micro-organismo e lise celular (LINHARES, 2010).

6.4.1 Defensinas

As defensinas humanas HBD-1 e HBD-2 são produzidas pelas células epiteliais vaginais. Em mulheres com infecções, a produção de HBD-2 é estimulada pelos estrogênios e inibida pela progesterona, sugerindo que o uso de contraceptivos orais pode diminuir a liberação de HBD-2, aumentando assim a susceptibilidade às infecções (LINHARES, 2010).

6.4.2 SLPI - inibidor da protease secretória dos leucócitos

Outra classe de substâncias é representada pelo SLPI, que tem a capacidade de inibir enzimas que degradam proteínas (proteases), destruindo bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Estando presente na tuba uterina, os níveis vaginais dessa proteína encontram-se diminuídos em mulheres com vaginose bacteriana, sugerindo o SLPI, como componente do sistema imune inato, tendo papel importante na manutenção da homeostase vaginal (LINHARES, 2010).

6.4.3 Lecitina ligadora de manose

Lecitina ligadora de manose (MBL) é uma proteína antimicrobiana presente na circulação e na secreção vaginal. É sintetizada primariamente pelo fígado, sendo ainda incerta a produção vaginal. A MBL reconhece e liga-se a resíduos de manose, N-acetilglicosamina e fucose presentes nas superfícies dos micro-organismos, induzindo a ativação do sistema de complemento e depósito dos componentes do mesmo na membrana microbiana, lisando as bactérias sensíveis ou a sua opsonização. Estudos têm demonstrado que mulheres com deficiência na MBL devido a um polimorfismo na região codificadora do gene que regula a produção dessa proteína são mais susceptíveis a infecções recorrentes por *C. albicans* (LINHARES, 2010).

6.4.4 Proteínas de choque térmico

Proteínas de choque térmico (“heat shock proteins”) estão entre as proteínas mais conservadas na evolução dos seres vivos e são essenciais para a célula sobreviver em condições ambientais diversas, tais como na presença de substâncias tóxicas e químicas, exposição a temperaturas elevadas, inflamação ou agressão por patógenos microbianos. A proteína de choque térmico HSP-70kDa (hsp70) foi recentemente reconhecida como uma das proteínas antimicrobianas presentes na vagina (LINHARES, 2010).

A síntese da hsp70 é estimulada em resposta à inflamação e/ou infecção, podendo localizar-se extra e/ou intracelularmente. A hsp70 intracelular liga-se a outras proteínas (que estão sob condições adversas) e evita a degradação das mesmas. A hsp70 extracelular liga-se aos “toll like receptors” estimulando a resposta imune aos patógenos. Estudos sugerem que a hsp70 é produzida em resposta à microbiota vaginal anormal induzindo a liberação de ácido nítrico, substância que tem atividade antimicrobiana contra uma ampla variedade de micro-organismos (LINHARES, 2010).

6.4.5 Anticorpos

Anticorpos com capacidade de reconhecer e ligar-se a antígenos microbianos específicos encontram-se na vagina por meio de transudação da circulação sistêmica. Após a ligação, a morte do micro-organismo ocorre por mecanismo complemento-dependente ou opsonização. Assim, linfócitos B produtores de anticorpos estão presentes na endocérvice e também na vagina, produzindo localmente as classes de anticorpos, IgG e IgA. A elaboração local de anticorpos representa um rápido mecanismo para o combate aos microorganismos patogênicos, sem a necessidade de aguardar pelo início da resposta imune sistêmica (LINHARES, 2010).

CONCLUSÃO

O conhecimento dos mecanismos de defesa do Trato Genital Inferior Feminino é fundamental para o correto tratamento e profilaxia da candidíase vulvo-vaginal recorrente, porém ainda torna-se necessário compreender os mecanismos de evasão dos micro-organismos patógenos.

É fundamental que os ginecologistas e obstetras ampliem sempre seus conhecimentos sobre a microbiota vaginal, mantenham-se atualizados sobre estudos imunológicos e novos fármacos, e ainda que estejam cientes de que as mulheres possuem características individuais que influenciam na eficácia dos tratamentos. Portanto, tratamentos realizados com base nessas individualidades tendem a fornecer melhores resultados.

REFERÊNCIAS

ALBINI, C. A. et al. **Infecções urinárias: uma abordagem multidisciplinar**. 1.ed. Curitiba. CRV, 2012. 45-49 p.

ÁLVARES, C. A.;SVIDZINSKI, T. I. E; CONSOLARO, M. E. L. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. **J Bras Patol Med Lab**, v. 43, n. 5, p. 319-327, out. 2007.

BÁRTHOLO, R. M; BÁRTHOLO, T. P. Imunidade inata e receptores Toll-similar. **Pulmão RJ**.p. 54, 2009.

BOATTO, H. F. et al. Correlação dos resultados laboratoriais com sinais e sintomas clínicos das pacientes com candidíase vulvovaginal e relevância dos parceiros sexuais na manutenção da infecção em São Paulo, Brasil. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 29, n. 2, p. 80-84,2007.

Candida albicans. Disponível em: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Candida_albicans>. Acesso em: 15/03/2014.

Candidíase – *Candida* sp. Disponível em: <<http://www.parasitologiaclinica.ufsc.br/index.php/info/conteudo/doencas/micoses/candidiase/>>. Acesso em: 10/02/2014.

CORRÊA, P. R. et al. Caracterização fenotípica de leveduras isoladas da mucosa vaginal em mulheres adultas. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 31, n. 4, p. 177-181, 2009.

CRUVINEL, W. M. et al. Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória.**Rev Bras Reumatol**, v. 50, n. 4, p. 434-461, 2010.

GUERREIRO, H. M. N. Flora vaginal e correlação com aspectos citológicos. *Revista de Saúde Pública*, v. 20, n.6, p. 415-420, 1986.

GIRALDO, P. C. et al. A Resposta Imune Celular da Mucosa Vaginal às Vulvovaginites. **J bras Doenças Sex Transm.** v.18, n.4, p 263-265, 2006.

GIRALDO, P. C. et al. Influência da frequência de coitos vaginais e da prática de duchashigiênicas sobre o equilíbrio da microbiota vaginal. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 27, n. 5, p. 257-262, 2005.

HOFFMAN, B. L. et al. **Ginecologia de Williams**. 2.ed. Artmed, 2014. 65 p.

HOLANDA, A. A. R. et al. Candidíase vulvovaginal: sintomatologia, fatores de risco e colonização anal concomitante. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 29, n. 1,p. 3-9, 2007.

Imunidade inata. Disponível em: <<http://rynaldoimuno.blogspot.com.br/2011/04/celulas-t.html>>. Acesso em: 06/03/2014.

Imunidade inata e imunidade adquirida. Disponível em: <<http://magicnumbers-parussolo.blogspot.com.br/2011/11/imunidade-inata.html>> Acesso em: 07/02/2013.

LEBLANC, D. M; BAROUSSE, M. M; FIDEL JR, P. L. Role for Dendritic Cells in Immunoregulation during Experimental Vaginal Candidiasis. **Infection and immunity**, v. 74, n. 6, p. 3213–3221, 2006.

Linhas de combate do sistema imune. Disponível em: <<http://www.afh.bio.br/imune/imune2.asp>> Acesso em: 06/03/2014.

LINHARES, I. M; GIRALDO, P. C; BARACAT, E. C. Novos conhecimentos sobre a flora bacteriana vaginal. **Rev Assoc Med Bras**, v. 56, n. 3, p. 370-374, 2010.

Mecanismos da inflamação. Disponível em: <<http://enfermagemparaamar.blogspot.com.br/2013/05/mecanismo-da-inflamacao.html>>. Acesso em: 06/03/2014.

MODOTTI, M. T. C. F. et al. As defesas do Trato Genital Inferior Feminino contra os Microrganismos Patógenos. **Femina**, v. 33, n. 7, p. 497-505, 2005.

Os terríveis malefícios de *Candida albicans*. Disponível em: <<http://serdanatureza.blogspot.com.br/2012/07/os-terriveis-maleficios-da-candida.html>>. Acesso em: 06/03/2014.

SANTOS, R. A. et al. Vulvovaginitis de repetición. Valoración diagnóstica y manejo retapéutico. *Actas Dermosifiliogr.*, v.99, p. 190-198, 2008.

SILVA, C. R. G. et al. Presença de *Candida* nas mucosas vaginal e bucal e sua relação com IgA salivar. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 30, n. 6, p. 300-305, 2008.

SIMÕES, J. A. Sobre o diagnóstico da candidíase vaginal. **RBGO**, v. 27, n. 5, p. 233-234, 2005.

Sistema do complemento. Disponível em: <<http://www.ebah.com.br/content/ABAAAAbUwAF/sistema-complemento>>. Acesso em: 06/03/2014.

SOBEL, J. D. et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiologic, diagnostic, andtherapeutic considerations. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**,v. 178, n. 2, p. 1-9, 1998.

SOUZA, Chiara. **Infecção vaginal**: determinantes, microbiota, inflamação e sintomas: estudo descritivo com autocoleta diária ao longo do ciclo menstrual. 2009. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2009.

ZHOU, X. et al. Recent Advances in Understanding the Microbiology of the Female Reproductive Tract and the Causes of Premature Birth. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**. p. 1-10, 2010.