

NETYA APARECIDA SILVA AREAL

**ATUALIZAÇÃO DO MANEJO DA CANDIDÍASE VULVOVAGINAL (CVV) E DA
CANDIDÍASE VULVOVAGINAL RECORRENTE (CVVR) VISANDO À MELHORA
DA ASSISTÊNCIA A MULHERES E GESTANTES**

Monografia apresentada no Programa de Pós- Graduação em Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do Título de Especialista em Microbiologia Aplicada.

Orientadora: Profa. Dra Susana Johann

Belo Horizonte

2015

DEDICATÓRIA

Ao meu pai (*in memoriam*), pela semente plantada; à minha mãe pelo apoio incondicional.

À minha família, lugar comum, meu alicerce quando navego por mares revoltos, porto seguro feliz quando retorno.

Compartilho com vocês a alegria dessa conquista.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Com imenso respeito e admiração quero deixar aqui o meu especial agradecimento à Profa. Dra. Edel Stancioli, profissional humana, sábia, que me recebeu para cursar a especialização num momento em que eu precisava muito de reconstruir. Obrigada pela acolhida fraternal, pelo conhecimento transmitido, e por todas as vezes em que busquei apoio e direção esteve presente nesta caminhada que não foi fácil, mas, muito valorosa.

Sei que ainda há muito que se fazer, mas, hoje não saio de mãos vazias adquiri conhecimento, amor pela pesquisa, crescimento profissional e pessoal, e o reforço de ser melhor a cada dia, de acreditar nas pessoas, de reintegrar a esperança perdida, e sempre confiar naquilo o que faço.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por me trazer até aqui, com alegria no coração e fé.

Agradeço à UFMG pelo apoio financeiro, na oportunidade de ter sido aluna bolsista por esta instituição, e poder ter este sonho realizado.

Meu muito obrigada à Profa. Dra. Susana Johann, pelo aceite em ser minha orientadora, pelo carinho da acolhida, pelo conhecimento compartilhado, pela paciência.

Aos professores da Pós-graduação, mestres queridos, muito obrigada pela disponibilidade, pelo carinho, e por todo o conhecimento que me foi transmitido.

Aos alunos mestrandos e doutorandos que tanto contribuíram com seu conhecimento e amizade.

Aos funcionários técnico-administrativos da secretaria, dos laboratórios, em especial ao Tiago, obrigada pela amizade, sempre presente, sempre solícito, sempre dedicado ao seu trabalho e sempre disposto a ajudar.

Aos colegas da biblioteca, sempre presentes para ajudar.

Aos amigos que conquistei ao longo desta caminhada, obrigada pelo carinho, pela força: Priscila, Raquel, Renata, Sarah, Aílton, Magna, Luís Henrique, Gleiton. Que fizeram mais fácil e divertidos os fins de semana que passamos juntos nessa jornada.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho meus sinceros agradecimentos.

“Se, na verdade, não estou no mundo para simplesmente a ele me adaptar, mas para transformá-lo; se não é possível mudá-lo sem um certo sonho ou projeto de mundo, devo usar toda possibilidade que tenha para não apenas falar de minha utopia, mas participar de práticas com ela coerentes”.

(Paulo Freire)

RESUMO

A candidíase assume particular importância clínica em infecções da mucosa oral, vaginal e pode ainda causar infecções sistêmicas graves. Influenciada pela crescente resistência aos fármacos disponíveis na atualidade, e por fatores predisponentes que demandam melhor orientação por parte dos profissionais da área da saúde, a candidíase vulvovaginal é considerada um problema universal que atinge um número elevado de mulheres em todo o mundo. O fungo apresenta-se não apenas como um participante passivo no processo, mas, no curso da infecção desenvolve fatores de virulência que se inter-relacionam com as respostas do hospedeiro. Considerando a necessidade de uma melhor adequação das medidas terapêuticas e caracterização de cada caso, o presente estudo teve como objetivo contribuir para a atualização do manejo da candidíase vulvovaginal por meio de revisão bibliográfica discutindo a interação entre o hospedeiro e os fatores de virulência dos agentes causais.

Palavras-chave: Vaginite candidíase, candidíase vulvovaginal, gravidez, causalidade.

ABSTRACT

Candidiasis has a particular importance in clinical infections of the oral, vaginal mucous membrane and can also cause severe systemic infections. Influenced by increasing resistance to currently available drugs, by predisposing factors that require better guidance by health care professionals, the vulvovaginal candidiasis is considered a universal problem that affects a great number of women throughout the world. The fungus presents itself not only as a passive participant in the process, but in the course of the infection develops virulence factors interrelate with the host responses. Considering the need for a better match of therapeutic measures and characterization of each case, this paper aimed to contribute to the updating of the management of vulvovaginal candidiasis through literature review, discussing the interaction between the host and the virulence factors of causal agents.

Key words: Vaginitis candidiasis, vulvovaginal candidiasis, pregnancy, predisposing factors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Fotomicrografia de <i>C. albicans</i>	23
Figure 2: Fotomicrografia <i>C. albicans</i> , filamentos, hifa e pseudohifa (200x)	23
Figure 3: - <i>C. krusei</i> observada sob microscopia óptica (100x)	26
Figure 4: Fotomicrografia de <i>C. glabrata</i> (850x)	27
Figure 5: <i>C. tropicalis</i> , microscopia óptica (100x)	28
Figure 6: <i>C. parapsilosis</i> , microscopia óptica (100x)	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Espectro de espécies causadoras de infecção vulvovaginal.....	17
Tabela 2- Distribuição de espécies pelas provas clássicas.....	18
Tabela 3- Leveduras em seres humanos por espécies de <i>Candida</i> sp.....	21
Tabela 4- Média de infecção por leveduras facultativamente patógenas no TGU feminino	21
Tabela 5– Enfermidades e circunstâncias que podem favorecer as CVV.....	44

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 OBJETIVOS	14
1.1.1 Geral.....	14
1.1.2 Específicos	14
1.2 JUSTIFICATIVA	14
1.3 METODOLOGIA.....	15
2 EPIDEMIOLOGIA.....	16
3 O GÊNERO <i>Candida</i>	20
3.1 A espécie <i>Candida albicans</i>	22
3.2 <i>Candida krusei</i>	25
3.3 <i>Candida glabrata</i>	26
3.4 <i>Candida tropicalis</i>	28
3.5 <i>Candida parapsilosis</i>	29
4 PATOGENIA	31
4.1 Hospedeiro X Agente	32
4.2 Resposta do hospedeiro.....	33
4.3 Fatores de virulência	34
5 CANDIDÍASE VULVOVAGINAL.....	38
5.1 A classificação das CVV e CVVR.....	39
6 O HOSPEDEIRO.....	41
6.1 Fatores determinantes:.....	42
7 A CANDIDÍASE NA GRAVIDEZ.....	45
7.1 Os lactobacilos	46
7.2 Alterações fisiológicas	47
7.3 A Mannose-Binding Lectin (MBL) na gravidez	48
7.4 Fármacos na gravidez	49
7.5 Contaminação Vertical	49
8 O DIAGNÓSTICO	51
8.1 Identificação das espécies	51
9 FARMACOLOGIA	57

9.1 O sítio de infecção.....	58
9.2 Tratamento	58
CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
REFERÊNCIAS.....	63

1 INTRODUÇÃO

A microbiota natural de modo fisiológico é colonizada por *Candida* sp. E existem também as colonizações oportunistas, facultativamente patógenas, que resultam em infecção devido a fatores de colonização somados a fatores de predisposição. A candidíase, quando rompida a barreira normal da microbiota, faz parte deste grupo que provoca a infecção oportunista (MAYER, 2013; ZAITZ, 2010).

As infecções causadas por *Candida* sp. têm um espectro bastante extenso, incluindo desde manifestações banais, como a colonização de mucosas, até quadros sistêmicos, com invasão de vários órgãos (SIDRIM, 2004).

Candidíase é o termo utilizado para determinar doenças causadas por leveduras do gênero *Candida* sp. Esta micose também é conhecida como candidose, monilíase, sapinho, candidemia (MS, 2010).

Destacam-se a candidíase mucocutânea crônica, estomatite, candidíase oral, candidíase vaginal, candidíase intertriginosa, paroníquia e onicomicose por *Candida* sp. (MS, 2010).

A candidíase vulvovaginal (CVV) faz parte de um subgrupo, o das candidíases superficiais (C.S.), diferentemente do outro, o subgrupo das candidíases invasivas (C.I.). A CVV é uma afecção considerada comum, uma vez que quase todas as mulheres experimentam ao menos um evento do quadro em algum momento de suas vidas (PLAYFORD, 2004).

O aumento expressivo das infecções fúngicas causadas por espécies não-*albicans*, como *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. lusitanae*, tem levado à reflexão acerca da resistência por parte dessas espécies aos principais fármacos empregados na terapêutica clínica (BARBEDO, SGARBI, 2010).

A candidíase determina grande desconforto, interferindo nas relações sexuais e afetivas; prejudicando o desempenho laboral. Por acometer milhões de mulheres anualmente a CVV tem sido considerada um importante problema de

saúde pública mundial e no cenário atual tem apresentado uma recorrência importante diante dos padrões terapêuticos disponíveis, nesse sentido tem-se dedicado muitos estudos acerca dessa patologia, especialmente na área da farmacologia que buscam traçar um perfil de relação entre agente e hospedeiro na perspectiva de compreender e melhor decifrar esse processo infeccioso (CANDIDO et al., 1998).

A micologia ginecológica apresentou grandes avanços nas últimas décadas, beneficiando não só as mulheres com infecções por fungos como também os recém-nascidos que, no desfecho da gravidez, não correm o risco de desenvolver infecções adquiridas por meio de um canal de parto infectado. A colonização por *Candida* sp. em humanos pode ser detectada em 96% dos neonatos até o final do primeiro mês de vida, segundo Kunamoto (2005).

A candidíase vulvovaginal tem se mostrado uma infecção de importância e complexidade crescentes, sendo indispensável aos profissionais atuantes nas áreas da infectologia, micologia e ginecologia que conheçam dessa patogenia de maneira atualizada para melhor condução no manejo da infecção (GAZETA-JÚNIOR et al., 2011).

Sendo assim, este trabalho buscou discutir a candidíase vulvovaginal, enquanto infecção e que tem se tornado gradativamente recorrente. O acometimento de mulheres por candidíase vulvovaginal (CVV) e candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR) tem demonstrado crescente e elevado número de casos do gênero *Candida*. Repensar o manejo da infecção na CVV e CVVR, que abundam a prática clínica, e nem sempre os casos são conduzidos de modo resolutivo, é a proposta deste trabalho.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Geral

Contribuir, por meio de revisão bibliográfica, para a atualização do manejo da CVV e CVVR visando à melhoria da assistência a mulher e a gestante.

1.1.2 Específicos

- a) Caracterizar a CVV e CVVR;
- b) Descrever a CVV na gestante;
- c) Discutir os métodos de pesquisa microbiológica aplicados para a *Candida* sp.;
- d) Contribuir para avanços na assistência às pacientes que apresentam CVV e CVVR.

1.2 JUSTIFICATIVA

Contribuir para a melhoria da assistência às pacientes acometidas por CVV e CVVR torna-se relevante frente à evidente complexidade da relação agente-hospedeiro que o curso da infecção apresenta.

Mitigar fragilidades evidenciadas na condução do cenário, passíveis de serem corrigidas. E perceber as práticas que podem ser repensadas a fim de alcançar melhores padrões de qualidade e maior efetividade na assistência prestada.

Nesse sentido considera-se a necessidade de uma melhor adequação das medidas terapêuticas e caracterização de cada caso, frente ao diagnóstico nem sempre preciso, e acerca da banalização que a prática clínica emprega a essa infecção.

1.3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica proposto pelo Curso de Especialização em Microbiologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

A coleta de dados foi realizada a partir de livros do Sistema Integrado de Bibliotecas da UFMG, e artigos científicos, por meio de consulta nas bases de dados com informações em saúde como Scielo, Web of Science, Science Direct, Publi Med e Biblioteca Virtual de Saúde, dentre outros.

Foram usadas nesta busca as seguintes Palavras Chaves: Vaginite candidíase, candidíase vulvovaginal, gravidez, causalidade, vaginitis candidiasis, vulvovaginal candidiasis, pregnancy, predisposing factors.

2 EPIDEMIOLOGIA

A CVV é um dos diagnósticos mais frequentes em ginecologia nos países tropicais e é o tipo mais comum de vaginite aguda, sendo descrita também como “doença sazonal”. Nos EUA ocupa o segundo lugar, precedido apenas pela vaginose bacteriana. A incidência de CVV apresenta-se variável de aproximadamente 25% na população feminina em geral a 42% entre mulheres adolescentes (CORRIGAN et al., 1998; DAN et al., 2002).

Dados da literatura nacional e internacional indicam a predominância da espécie *C. albicans* como a mais frequentemente associada à CVV e a espécie *C. glabrata* como a segunda espécie mais prevalente (AMOURI et al., 2011; MAHMOUDI et al., 2012; CHONG et al., 2003; ANDRIOLI et al., 2009).

Responsáveis por 15% a 25% dos casos de vulvovaginites, as leveduras do gênero *Candida* estão presentes, em harmonia, na microbiota vaginal, e no desequilíbrio desse ambiente é que ocorre a sua proliferação e infecção. (BAUTERS et al., 2002).

Estima-se que 75% das mulheres adultas apresentem, pelo menos, um episódio de CVV em sua vida, uma a cada quatro mulheres no mundo, sendo que 40 a 50% terão uma recidiva da infecção. E estima-se que em 5 a 8% desse total de pacientes acometidas, apresentarão a forma CVVR de difícil tratamento (IRVING et al. 1998; MARRAZO, 2003; MENDONÇA, et al. 2004; SOBEL, 2004). Segundo Naglik (2014), esses valores equivalem a aproximadamente 30 milhões de episódios de infecção por ano.

Considerando as peculiaridades da época em que foram realizadas as pesquisas como vestuário, modo de vida, doenças, fármacos disponíveis, dentre outros que devem ser levados em conta, os trabalhos apresentados a seguir reúnem um referencial histórico de investigação de espécies causadoras de infecção vulvovaginal por leveduras em grupos diversos realizados em locais e períodos distintos. Na Tabela 1, Mendling (1988), nota-se que de modo crescente datado desde 1961, o primeiro trabalho citado, a 1987 o último, a espécie *C. albicans* está presente em mais de 50% dos casos apresentados.

Tabela 1: Espectro de espécies causadoras de infecção vulvovaginal

Autores	Kimmig u. Rieth (1961)	Kimmig u. Rieth (1961)	Schnell (1972)	Sonck (1984)	Jenny (1984)	Mendling (1984)	Mendling (1984)	Ratz- Gunther et. al (1987)
Local	Hamburg	Hamburg	Wuppertal	Turku	Zurich	Wuppertal	Wuppertal u.Duisburg	Wuppertal
Grupo	analizável	Micoses Vaginais	Prevenção de CA	Micoses Vaginais	Misto	Micoses Vaginais	Grávidas no período do parto	Autópsias
Cepas isoladas (n=100%)	691	95	218	2003	242	81	283	93
<i>Candida albicans</i>	68,6	64,3	57,8	63,6	76,8	77,3	53,7	
Outras espécies de <i>Candida</i>	11,7	9,4	17,4	6,5	2,3	6,1	11,9	15,0
<i>Torulopsis glabrata</i> e outras espécies de <i>Torulopsis</i>	13,0	14,8	24,8	9,0	12,7	14,7	7,7	30,1
<i>Rhodotorula rubra</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Geotrichum candidum</i>	6,7	11,6				1,2	3,1	1,2

Fonte: Mendling (1988)

Adad, 2001, no serviço de citopatologia da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro elaborou um estudo, que analisou dados de exames de material de conteúdo vaginal, datado entre as décadas: 1968, 1978, 1988 e 1998, em que foram analisados material citopatológico de 20.356 esfregaços cérvico-vaginais. Concluíram que houve um aumento crescente da frequência de

infecção por *Candida* sp. na proporção de 0,5%; 5,4%; 8,1% e 22,5% respectivamente a cada década.

Corrêa, 2009, demonstrou em seu estudo a distribuição de espécies, descritas na Tabela 2, estas espécies foram identificadas por meio de provas clássicas, numa amostragem de 223 usuárias do serviço de ginecologia de um hospital do interior de São Paulo.

Tabela 2- Distribuição de espécies pelas provas clássicas

Espécies	Sintomáticas (S)	Assintomáticas (A)
<i>C. albicans</i>	87%	67%
<i>C. parapsilosis</i>	3%	6%
<i>C. glabrata</i>	3%	17%
<i>C. tropicalis</i>	3%	0%
<i>C. guilliermondii</i>	1%	0%
<i>Candida</i> sp	0%	6%
<i>S. cerevisiae</i>	0%	6%
<i>Rhodotorula rubra</i>	1%	0%

Sintomáticas (S): (122/69 cultivos positivos), Assintomáticas (A): (101/18 cultivos positivos).

Fonte: Corrêa (2009)

Almeida (2013), em estudo na cidade de Belo Horizonte, coletou dados das diversas regiões de saúde do município nas unidades dos Distritos Regionais de Saúde da SMS-PBH e Hospital das Clínicas da UFMG. Numa amostra de 275 mulheres, na faixa etária de 18 a 55 anos, classificadas em relação ao quadro clínico: 163 mulheres foram consideradas sintomáticas e 112 assintomáticas para os sintomas sugestivos de CVV, à anamnese.

Segundo o autor, em relação ao exame clínico 167 foram classificadas como “não híidas” e 108 “híidas”. Das 167 mulheres “não híidas” diagnosticou-se, entre sintomáticas (S) e assintomáticas (A), com “outras doenças”, 51 (36/S e 15/A); com vaginose bacteriana (VB) 47 (35/S e 12/A); e com CVV 69 (56/S e 13/A). O total de 69 pacientes recebeu o diagnóstico clínico de CVV com uma frequência de 25,1% nessa população. Essa frequência corresponde à faixa encontrada em diversos trabalhos da literatura, relata o autor.

Almeida (2013), destaca em seu trabalho os tipos encontrados de manifestação da infecção por *Candida* sp. nos seguintes perfis de mulheres: As assintomáticas e apenas colonizadas pela *Candida* sp. e observada

casualmente (exame de Papanicolau p. ex.); pacientes sintomáticas (CVV) sem história de episódios recorrentes de candidíase e aquelas que além de sintomáticas apresentam um histórico de recorrências (CVVR).

E ainda relata que em relação ao agente, foi observado em seu trabalho entre as 70 pacientes com cultura positiva, 77 isolados que corresponderam ao perfil conhecido na literatura. Foram identificados 63 (82%) isolados de *C. albicans*, e 14 (18%) de não *C. albicans*, *C. glabrata* (4/5,2%), *C. tropicalis* (4/5,2%), *C. parapsilosis* (3/3,9%), *C. krusei* (1/1,3%), *C. lusitaniae* (1/1,3%).

Naglik (2014), em seu trabalho de revisão concluiu que “percorremos um longo caminho para decifrar as principais proteínas, células e mecanismos da imunidade do hospedeiro contra a *Candida*”. E segundo o autor, as próximas décadas devem fornecer um grande avanço em aplicações clínicas e translacionais no que diz respeito à forma como as infecções por *Candida* podem ser gerenciadas e controladas”.

3 O GÊNERO *CANDIDA*

O gênero *Candida* é composto por fungos leveduriformes, em número de aproximadamente 200 diferentes espécies, em que algumas dessas espécies fazem parte da microbiota humana vivendo como comensais. Podemos encontrar espécies do gênero *Candida* na pele, na cavidade bucal, orofaringe, secreções brônquicas, vagina, no trato geniturinário (TGU) e trato gastrointestinal (TGI) (BARBEDO, SGARBI, 2010).

O termo *Candida* refere-se ao gênero e a espécie mais comum é a *C. albicans*, responsável por 85% dos casos de candidíase, sendo a segunda causa mais frequente de vulvovaginite, principalmente durante a gravidez. Estudos demonstram a expressiva capacidade de infestação que esta levedura possui, de considerável plasticidade morfogênica e que um número limitado de isolados de *C. albicans* pode colonizar ao mesmo tempo, uma, ou várias membranas e mucosas de um mesmo indivíduo (KIM et al., 2011).

As leveduras do gênero *Candida* podem se apresentar na forma de micélio, exibindo a característica de pseudomicélio em certos ambientes nutricionais (SERRACARBASSA, 2003).

A *Candida* é classificada como fungo dimórfico, saprófita, com virulência limitada, em geral presentes nos tecidos como células individuais as quais se reproduzem, predominantemente, de forma assexuada por brotamentos (LACAZ, 2002).

Segundo Weissenbacher (2000), uma série de eventos envolvendo linfócitos T e interleucinas podem levar a uma circunstância patológica por meio do rompimento de uma situação de equilíbrio da *Candida* na microbiota: A indução de respostas imuno específicas é amplamente dependente de IL-12. Somente os linfócitos T pertencentes ao subgrupo Th1 expressam a cadeia 13 do receptor IL-12. A ligação de IL-12 nesse receptor leva a ativação dos linfócitos Th1 e a indução de uma resposta imunecelular. Este é o mecanismo responsável por limitar o crescimento da *Candida* na vagina. Todavia, na ausência da expressão do receptor Beta para IL-12, o linfócito T é ativado

através da via Th2. Isto leva à liberação de IL-10, à produção de IgE, indução de uma resposta alérgica, e inibição da imunidade celular. Sob aquelas condições, a levedura *Candida*, na vagina, multiplica-se e começa a crescer em sua forma de hifa.

Os sacaromicetos, especialmente a *C. albicans*, podem provocar enfermidades listadas (tabela 3), segundo Mendling, 1988.

Tabela 3- Leveduras em seres humanos por espécies de *Candida* sp.

	Enfermidades das mucosas	Enfermidades da pele	Enfermidades sistêmicas
Infecções	Glossites,	Dermatites,	Candidoses
	Estomatites,	Paroniquia,	Urogenital,
	Queilites,	Onicomicoses,	Endocardites,
	Colpites,	Granuloma	Meningites,
	Balanites,		Encefalites,
	Bronquites,		Septicemia
	Neumonites,		
	Esofagites,		
Enfermidades alérgicas	Enterites,		
	Periproctites		
		Lesões por metabólitos de <i>Candidas</i> ,	Asma,
		Eczemas	

Fonte: Mendling (1988)

Mendling, 1988, demonstra a média de acometimento por leveduras facultativamente patógenas no trato genital feminino, em percentagem, segundo as faixas etárias e maior predisponência (tabela 4), determinada por níveis hormonais e uso de medicamentos, imunossupressão e enfermidades.

Tabela 4- Média de infecção por leveduras facultativamente patógenas no TGU feminino

Grupo	Incidência
Meninas, em estado de ↓ hormonal	3– 5%
Mulheres híidas, em pré-menopausa, não grávidas	10%
Grávidas 30%	30%
Mulheres híidas, em pós-menopausa	5 – 10%
Mulheres com debilidade imunológica, por enfermidades, baixa hormonal, ou em uso de medicamentos	30%

Fonte: Mendling (1988)

A candidíase é causada por um único agente, porém o mecanismo de transformação da colonização em infecção é multifatorial. A *C. albicans* é responsável por 85 a 90% dos casos, seguida pelas espécies *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* e *C. parapsilopsis* (ANDRIOLI, 2009).

Principais espécies de *Candida* envolvidas na candidíase vulvovaginal

A grande maioria das leveduras isoladas da vagina correspondem a espécies da *C. albicans*, estima-se que a proporção de infecções por cepas isoladas não-*albicans* venha aumentando progressivamente nos últimos anos (DE LUCA, 1984; PASSOS, 1989; FIDEL, 2007; SOBEL, 2007, 2010).

Estudos mais recentes demonstram que em algumas populações a frequência de isolamento de leveduras não-*C. albicans* tem aumentado. No estudo de Ferraza et al. (2005), *C. albicans* foi a levedura mais isolada nas duas populações pesquisadas. Em outro estudo italiano demonstrou que a prevalência de CVV causada por leveduras não- *C. albicans* cresceu de 9,9% em 1988 para 17,23% em 1995 (SPINILLO, A. et al, 1992). A razão desse aumento não está ainda bem definida, sendo atribuída por alguns ao uso inadequado de antimicóticos (SOBEL, 1998).

3.1 A espécie *Candida albicans*

Numa classificação taxonômica do Reino *Fungi*, segundo The Yeasts (2011), as leveduras do gênero *Candida* estão classificadas como membros do Filo *Ascomycota*.

As leveduras *C. albicans* (Figura 1) possuem tanto a capacidade fermentativa quanto assimilativa, sendo capazes de crescer em uma variedade de substratos orgânicos (SEGAL, BAUM, 1994).



Figura 1: Fotomicrografia de *C. albicans*
Fonte: Science Photo Library, 2015.



Figura 2: Fotomicrografia *C. albicans*, filamentos, hifa e pseudohifa (200x)
Fonte: Gettyimages, 2015

Leveduras do gênero *Candida* são fungos oportunistas que podem ser encontrados em dois diferentes estados. Os esporos (blastosporos) constituem o fenótipo para extensão, disseminação e transmissão. Compõem uma forma resistente do fungo e estariam associados com a colonização assintomática. Por outro lado, os pseudo-micélios são as formas germinativas, este fenótipo

tem capacidade invasora tissular e ocasiona a sintomatologia própria da infecção (FERRER, 2000).

A *C. albicans* é uma levedura diploide e polimórfica, de oito pares de cromossomos. Sendo encontrada na vagina em 20% de mulheres saudáveis e assintomáticas. Existe na forma unicelular e de hifas, esta quando agrupadas, formam o micélio, as hifas são os responsáveis pela invasão da mucosa vaginal ocasionando o prurido (SOBEL, 2004).

A *C. albicans* quando encontrada no corpo humano, o que estimula a imunidade adaptativa específica na maioria dos indivíduos saudáveis, vivem em comensalismo com a pele, no trato gastrointestinal (TGI), e no trato geniturinário (TGU). No TGI demonstra sua capacidade de se reproduzir em ambientes anaeróbicos. E devido a suas capacidades de desenvolverem atividades metabólicas, oxidativas e fermentativas, se utilizam de nutrientes provenientes de diversas substâncias orgânicas o que faz com que seja favorável a sua adaptação em diversos microambientes (SIDRIM, ROCHA, 2004).

Em seguida ao evento primário da infecção por *Candida*, a aderência aos tecidos do hospedeiro, a formação de hifa desempenha função importante na invasão de tecidos. As formas filamentosas (hifa e pseudohifa) das espécies de *Candida* tem demonstrado aumento da resistência à fagocitose quando comparado com a levedura. A virulência da *C. albicans* está estritamente relacionada com a capacidade de formação de hifas, sendo esta transição levedura-hifa crucial para o desenvolvimento da infecção (TSANG, BANDARE, FONG, 2012).

As hifas promovem ao fungo a capacidade de sobrepor da defesa do hospedeiro e também constituem um fator essencial para a patogenicidade por formar biofilmes (VYLKOVA, LORENZ, 2014).

Durante a infecção aguda por *C. albicans* observa-se o biofilme composto por uma camada basal compacta de células leveduriformes e uma camada mais espessa e menos compacta de hifa, ambas envolvidas por uma matriz

extracelular composta principalmente de carboidratos, proteínas, fósforo e hexosamina. (MAYER, WILSON, HUBE, 2013; SILVA et al, 2012).

Muitas espécies de *Candida* apresentam capacidade de formar biofilme, entretanto ocorrem amplas variações estruturais de espécie para espécie (PANNANUSSORN et al., 2013).

3.2 *Candida krusei*

A espécie *C. krusei* (Figura 3), caracteriza-se como um fungo leveduriforme com células em formato ovóide e quando cultivada em meio de cultura sólido exhibe colônias espessas, largas, de coloração branca ou levemente amarelada com aspecto físico rugoso (LACAZ et al., 2002).

Esta espécie emerge nos últimos anos como um fungo oportunista de alto grau de complexidade na terapêutica antifúngica frente aos pacientes infectados, principalmente em imunocomprometidos (ABBAS et al., 2000).

Apresentando sinais e sintomas indistinguíveis dos casos de CVV causados por outras espécies de *Candida*, as vaginites de infestação por *C. krusei* estão presentes entorno de 10% dos casos de infecções por espécies não *albicans*.

E excepcionalmente a espécie *C. krusei* apresenta resistência ao fluconazol, que é sensível para a maioria dos fungos gênero *Candida*.

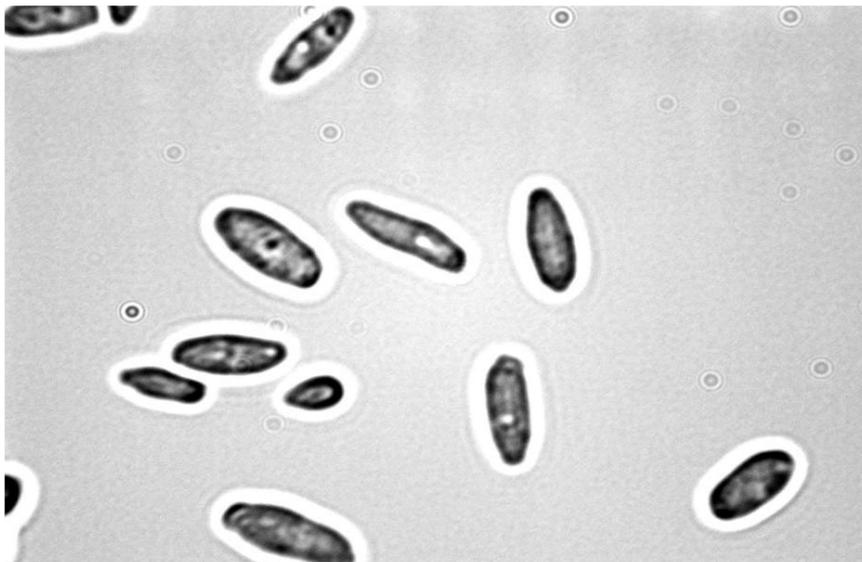


Figura 3: - *C. krusei* observada sob microscopia óptica (100x)
Fonte: wineserver (2015)

A literatura tem discutido acerca da tendência desta espécie a apresentar resistência, demonstrando elevada incidência na falha terapêutica, aos antifúngicos empregados na rotina clínica de como, por exemplo, os fármacos derivados de poliênicos como a anfotericina B (AFB) e equinocandinas (p. ex. caspofungina) (PFALLER et al., 2008; MONTERO et al., 2010; GUZEL et al., 2013).

3.3 *Candida glabrata*

A *C. glabrata* (Figura 4) é classificada como a segunda ou terceira espécie mais frequente de isolados clínicos em todo mundo, embora, no Brasil as infecções causadas por essa espécie são consideradas episódios raros em comparação com outras espécies (LOPES, 2010).

Essa espécie de fungo leveduriforme coloniza de modo comensal os tratos gastrointestinal (TGI) e genitourinário (TGU), e estudos abordam que tenha ocorrido um rompimento do equilíbrio de seu habitat no organismo humano, por meio da crescente utilização da terapia imunossupressora em conjunto com a

utilização de fármacos antifúngicos de amplo espectro, desencadeando um aumento expressivo das infecções por esta espécie (LACAZ et al., 2002).

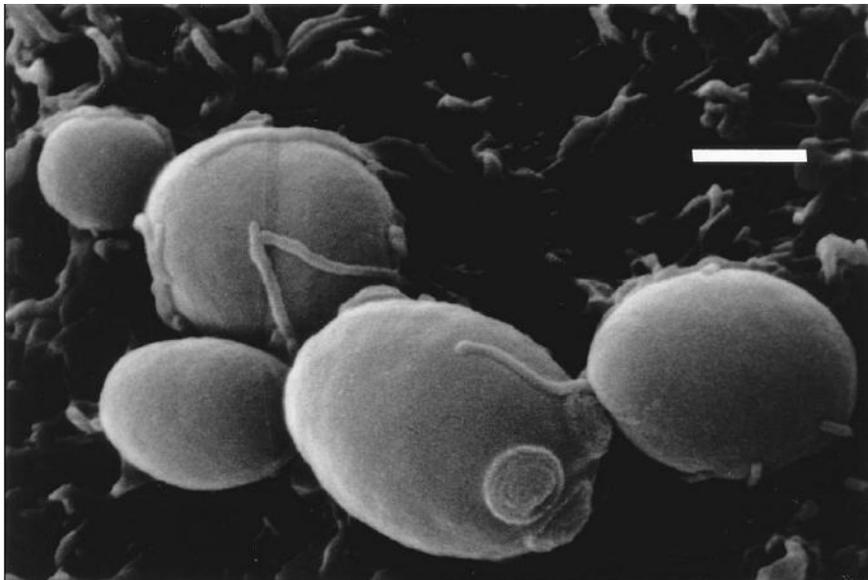


Figura 4: Fotomicrografia de *C. glabrata* (850x)
Fonte: lookfordiagnosis (2015)

Trata-se da única espécie de *Candida* que não apresenta pseudo-filamentos, o que remete à equivocada inferência de que, por esse motivo, o fungo *C. glabrata* desenvolva um curso de baixa virulência em relação a outras espécies (LACAZ et al., 2002).

Nas ocorrências de CVV, a *C. glabrata* é considerada como o agente etiológico mais frequente em casos infecciosos com espécies não *albicans* isoladas, representando cerca de 34,5% dos casos, e estudos apontam para um alto padrão de resistência aos fármacos disponíveis, fator dificultador na abordagem terapêutica para a espécie *C. glabrata* (SOBEL, 2010; HETTICARACHCHI et al., 2010).

As infecções por *C. glabrata* mostram-se de grande complexidade nos quadros clínicos diversos em que se apresenta tanto infecções superficiais (infecções cutâneas e mucosas) assim como em casos extremos de infecções

generalizadas de alta complexidade: As candidíases invasivas (SARDI et al., 2013).

3.4 *Candida tropicalis*

A espécie leveduriforme *C. tropicalis* (Figura 5), caracteriza-se como um dos principais agentes etiológicos das candidíases invasivas, com importância nas infecções sistêmicas para as meningites. As altas taxas de incidência apontam para pacientes imunocomprometidos, neutropênicos, portadores do diabetes e também em indivíduos idosos (KOTHAVADE et al., 2010; BAGHERI et al., 2010).



Figura 5: *C. tropicalis*, microscopia óptica (100x)
Fonte: lookfordiagnosis (2015)

Estudos realizados compreendendo as infecções, caracterizando o agente etiológico mais frequente em casos de candidemia, demonstram a prevalência para *C. albicans* (35,5 a 70%); seguida de *C. tropicalis* (4,6 a 52,5%) e *C. glabrata* (7 a 8,8%), (MENEZES et al., 2009).

A *C. tropicalis* a despeito de sua capacidade de disseminações invasivas apresenta um quadro de larga susceptibilidade a todos os antifúngicos, embora em alguns estudos tenha apresentado casos de resistência cruzada entre

fluconazol e outros derivados de azóis em isolados clínicos, especialmente na região da Ásia-Pacífico (FORASTIERO et al., 2013).

Nesse contexto a *C. tropicalis* teve demonstrada resistência a 5-fluorocitosina e nível moderado de resistência ao fluconazol, no entanto, com o uso aumentado fármacos antifúngicos principalmente nos casos de profilaxia à pacientes portadores de imunodeficiências, estas espécies estão propensas a desenvolverem resistência aos antifúngicos usuais (JIANG et al., 2013).

3.5 *Candida parapsilosis*

A *Candida parapsilosis* (Figura 6) é frequentemente isolada das mãos e trato gastrointestinal, inicialmente, assim como *C. glabrata*, por algum tempo esta espécie foi considerada como não patogênica. E hoje estudos apontam para a *C. glabrata* como sendo considerado um micro-organismo patogênico, que se mostrou diretamente ligado a diversos tipos de infecções, logo, classificando-o atualmente como um agente patogênico emergente (SINGARAVELU et al., 2014).



Figura 6: *Candida parapsilosis*, microscopia óptica (100x)
Fonte: Science Photo Library (2015)

O fungo *Candida parapsilosis* apresenta capacidade de crescimento em diversos meios, capacidade de adesão, formação de biofilmes, e alternância entre a morfologia de levedura e o crescimento filamentoso, e secreção de enzimas hidrolíticas extracelulares, tais como lipases, fosfolipases ou proteinases aderindo a dispositivos invasivos usados na prática clínica. Sendo que a doença invasiva pode ocorrer sem colonização prévia, transmitida horizontalmente através de contaminação de fontes externas ou pelas mãos dos profissionais de saúde antes ou durante o manuseio do paciente (RIBAS, 2012; SINGARAVELU et al., 2014).

Nesse contexto, estudos trazem a relação dos processos infecciosos em unidades de neonatologia relacionados com a presença desta espécie, em casos de transmissão horizontal por meio de mãos humanas. Sabendo que os pacientes dessas unidades de tratamento intensivo neonatal são em geral neonatos de baixo peso, prematuros, em uso de dispositivos invasivos, antibioticoterapia e manuseio frequente (PAMMI et al., 2013).

4 PATOGENIA

A patogenicidade ou virulência de um microrganismo é definida como sua capacidade de determinar doença, que é mediada por múltiplos fatores. Apesar de certos aspectos da virulência serem determinados geneticamente, eles são expressos pelos microrganismos apenas quando existem condições ambientais favoráveis, tais como teor nutricional, atmosfera de oxigênio e temperatura. Essas condições são específicas para cada microrganismo e para cada isolado de determinado agente. Podem variar de hospedeiro para hospedeiro e mesmo entre os diferentes tecidos de um mesmo hospedeiro (GHANNOUM, RADWAN, 1990).

Aproximadamente 70% das queixas em consultas ginecológicas são por vulvovaginite, que constitui um dos problemas ginecológicos mais comuns e incomodativos que afetam a saúde da mulher (ZUGAIB, 2011).

A *C. albicans* possui ótima capacidade de adaptação e crescimento em situações de pH extremo. Nesse sentido, o microrganismo expressa um gene (PHR1) cuja função está associada à síntese de parede e cuja expressão é ótima em pH próximo ao neutro. No entanto, quando instalado no canal vaginal o gene PHR1 é inibido, e ocorre a expressão de um segundo gene, também regulado por pH, que produz função similar, mas em pH ácido (em torno de 2 a 4). Considerando tais fatos, essa levedura é um exemplo de adaptação em estados fisiológicos extremos, podendo estar presente em diversos sítios do hospedeiro (CALDERONE et al., 2001).

Nem sempre todas as etapas de virulência são cumpridas por um microrganismo, sendo requisito básico para o estabelecimento de uma infecção que o patógeno entre em contato com a camada que recobre a superfície epitelial da mucosa do hospedeiro. A aderência permanente entre o microrganismo invasor e o tecido do hospedeiro requer o estabelecimento de ligações específicas entre estruturas complementares existentes na superfície do patógeno e da célula epitelial (GHANNOUM, RADWAN, 1990). A ligação de *C. albicans* à superfícies mucosas tem sido demonstrada como um importante

passo no processo infeccioso, particularmente na cavidade oral e na mucosa vaginal (JABRA-RIZKI, 2001).

4.1 Hospedeiro X Agente

A expressão da manifestação inflamatória e/ou infecciosa do trato genital feminino inferior é a vulvovaginite. Atinge vulva, vagina e epitélio escamoso do colo uterino (ectocérvice). O quadro clínico depende do agente etiológico. A expressão da relação parasita/hospedeiro depende do balanço entre a virulência do microrganismo e as defesas do hospedeiro.

Os sinais e sintomas são inespecíficos. Salienta-se, também, que muitas infecções genitais são assintomáticas. E sendo que, sintomáticas ou assintomáticas, muitos fatos que ocorrem na patogênese das infecções fúngicas, em especial nos casos estudados das CVV/CVVR, em que há fatores envolvidos muito diversos, diante dos desenhos apresentados da capacidade de diferentes formas manifestação da CVV/CVVR, seja nas variações de instalação do agente, seja nas reações do sistema imune, em que curso da infecção demonstra que ainda as CVV/CVVR têm muito a desvendar (MS, 2006).

Fatores do agente que aumentam a virulência da *Candida ssp.* como:

- Instabilidade genotípica ou fenotípica;
- Fatores imunológicos que alterariam a capacidade de defesa da mucosa vaginal;
- Fatores biopsicossociais;
- Fatores decorrentes da carga hormonal presente no organismo;
- Uso de antibioticoterapia e sua influência na alteração da microbiota local;
- Disseminação contígua do trato gastrintestinal (TGI);
- Produção de enzimas hidrolíticas prejudiciais como proteases, fosfolipases.

Elementos que sugerem uma resposta alérgica vaginal à *Candida* spp. têm sido alvo de estudos, editando assim várias teorias que buscam explicar a candidíase e suas formas clínicas fazendo uma interface entre os eventos e suas evidências produzidas associando-os com a patogenia (ALMEIDA FILHO et al., 1989; TAKETOMI, 2000; RYLANDER et al., 2004; SARDI et al., 2013).

4.2 Resposta do hospedeiro

O estudo de Fan et al. (2008), investigou o aumento das concentrações de IgE no fluido vaginal de amostras positivas para CVV com resultados validados para um terço da amostra, o que evidenciou uma resposta alérgica à infecção fúngica.

E outros estudos identificaram na *C. albicans* a capacidade de provocar reações alérgicas como portadora de antígeno, por meio de detecção de anticorpos IgE/*C. albicans*-específico, demonstrando que o sistema imune reage ao estímulo de um antígeno de *C. albicans* por meio de uma resposta antinflamatória via Th2, numa diversidade de inter-relações com outros elementos da imunidade (NETEA et al., 2004; VAN DER GRAAG, 2005; NETEA, 2006; HEIZMANN et al., 2011).

Estudos demonstraram também a interferência dos leucócitos polimorfonucleares (LPMN) desencadeando uma resposta inflamatória agressiva no ambiente da vagina. Instigado pelas células epiteliais da mucosa vaginal por meio da resposta inata desencadeada pela baixa tolerância dessas mulheres para com a carga fúngica da infecção os LPMN disparam a resposta inflamatória aguda sintomática local (FIDEL, SOBEL 1996; GUYTON, et al 2003; NOMANBHOY, 2002; FIDEL, 2004; BAROUSE et al. 2004; FIDEL, 2007; ABUL, et al. 2008).

Alguns trabalhos têm demonstrado o importante papel que a MBL, “Mannose-Binding Lectin”, desempenha no curso da infecção. MBL ou Lecitina Ligadora de Manose (LLM) é uma proteína plasmática, implicada nos processos da imunidade inata e que quando deficiente predispõe a infecções graves, sendo

expressa como uma proteína de fase aguda. São mediadoras de fagocitose e da ativação do sistema de complemento tendo afinidade pelas superfícies celulares microbianas, sítio alvo de relevância nas candidoses. Outra proteína de fase aguda associada às atopias e que participa desses processos na candidose é a proteína C-reativa, a PCR, que teve demonstrado seu protagonismo na candidíase em diversos estudos (KAUR, et al. 2005; MINCHINTON, 2003; CARVALHO et al., 2007).

4.3 Fatores de virulência

A magnitude que o complexo “universo gênero *Candida*” apresenta com relação a algumas propriedades ligadas às suas células lhes confere a capacidade ampliada de produzir a infecção na CVV, como a formação de biofilmes (que intermedia melhor aderência aos tecidos e dispositivos), no tecido da mucosa do hospedeiro ou em dispositivos intrauterinos (DIU).

Ou quanto aos caracteres fenotípicos e de morfogênese da *C. albicans*, que de modo invasivo aumenta a sua agressividade na interação agente-hospedeiro: como a formação de tubo germinativo com conseqüente desenvolvimento da forma filamentosa, quanto à “germinação” dessa célula leveduriforme em pseudohifas e hifas.

As hifas têm maior capacidade de aderir e penetrar nas células epiteliais humanas do que os blastoconídios (HAMMER et al., 2000; ODDS, 1988). Mutantes incapazes de produzir hifas perdem a virulência de seus parentais (LO et al., 1997). Segundo Chaffin et al. (1998), essas transições representam uma resposta do fungo a alterações nas condições ambientais e possibilitam a sua adaptação a diferentes nichos biológicos, e a conseqüente disseminação fúngica nas células humanas.

O estágio inicial da infecção nas superfícies mucosas pelas formas filamentosas de *C. albicans* é conhecido como tigmotropismo, que consiste em um contato guiado, em adição à liberação de várias enzimas hidrolíticas, sendo nesse caso a mais importante a fosfolipase (JAYATILAKE et al., 2005). Embora

não fagocíticas, culturas de células epiteliais vaginais e bucais exibem um fenômeno chamado "internalização celular" de organismos e apresentam uma fagocitose atípica. Entretanto, tem sido reportado que blastósporos de *C. albicans*, independente de sua viabilidade, são hábeis para induzir fagocitose em cultura de células endoteliais (JAYATILAKE et al., 2005). Apenas as pontas das hifas em crescimento e não os blastósporos parecem penetrar diretamente na superfície das células epiteliais (internalização) e em suas junções (tigmotropismo), parecendo que um mecanismo não predomina sobre o outro para penetração nos tecidos pelas leveduras (KRAUTGARTNER et al., 2002; JAYATILAKE et al., 2005).

O "switching" revela a alteração fenotípica na morfologia das colônias de *C. albicans*, entre branca e opaca. Normalmente existem várias diferenças entre as colônias que apresentam "switching" e as demais, variabilidade genotípica, incluindo mudança no formato, estruturas de superfície celular e germinação a 37°C, que parecem ser mais virulentas. Genes diferenciais induzidos por hemoglobina de proteínas fibronectina-ligantes têm sido parcialmente caracterizados (CALDERONI, FONZI, 2001).

A essa variabilidade fenotípica, variabilidade genotípica; produção de toxinas e enzimas extracelulares hidrolíticas; variabilidade antigênica; imunomodulação dos mecanismos de defesa do hospedeiro; e hidrofobicidade de superfície celular, que são atribuídos os fatores importantes para o desencadeamento dos processos infecciosos por *Candida*.

O estudo da variabilidade genotípica tem sido possível graças aos recentes avanços em biologia molecular. Através da análise do DNA genômico, *Candida* sp. podem ser classificadas no nível de subespécies, sendo esses dados muito utilizados em investigações epidemiológicas. (WILKINSON et al., 1992; PFALLER 1992; SULLIVAN et al., 1993).

Na formação dos biofilmes os microrganismos formam agregados unicelulares, gerando estruturas multicelulares que aderem às superfícies. Sua formação ocorre em resposta a uma variedade de condições, incluindo alta densidade celular, privação de nutrientes e estresse físico ambiental (KAPLAN et al., 2000).

Ocorre uma cascata de eventos na formação do biofilme que inclui a aderência da levedura, proliferação das células, formação de hifas na parte superior do biofilme, acúmulo de material de matriz extracelular e dispersão das células a partir do biofilme. (MAYER et al., 2013). Essa transição morfológica é um fator que indica forte capacidade de adaptação e desempenha função importante na invasão de tecidos (SILVA et al., 2012; VYLKOVA, LORENZ, 2014).

O farnesol, substância alvo de algumas medicações, produzido pelas leveduras a partir do difosfato farnesyl, de característica lipofílica, é um ergosterol nas leveduras, que na *C. albicans* tem função de molécula “quorum sensing” (QMS), que participa da comunicação entre as células e interferindo no sistema imune protege a *C. albicans* do impacto dos radicais de oxigênio. As cepas produtoras de farnesol são 20 vezes mais resistentes do que aquelas que não o produzem, segundo estudo bibliográfico de Heizmann (2011), que nesse sentido, tal discussão é referida em diversos outros trabalhos.

As fosfolipases (PL) fazem parte de um grupo heterogêneo de enzimas, em que as diferenciações das fosfolipases estão baseadas no modo de ação e alvo dentro da molécula fosfolipídica. Contribuem para a virulência da *Candida* sp. devido à sua capacidade de hidrolisar uma ou mais ligações éster nos glicerofosfolipídeos, principal componente das membranas biológicas, supondo, com base em alguns estudos que esta enzima esteja envolvida nas etapas iniciais de invasão do hospedeiro: Adesão, penetração e dano. A relação virulência e atividade das fosfolipases têm sido demonstradas não só na espécie *C. albicans*, mas também entre outras do gênero *Candida* (SCHALLER et al., 2004; GHANNOUM, 2000).

O grupo das proteinases, as proteinases aspárticas secretadas as “SAPs” foram reconhecidas em diversas espécies de fungos patogênicos, sendo consideradas importante fator na patogenicidade de diferentes espécies de *Candida*. As SAPs de *C. albicans* pertencem a uma família gênica constituída de 10 genes diferentes que codificam 10 distintas SAPs, sendo as SAPs de 1-8 secretadas e as SAPs 9-10 encontram-se ancoradas à membrana via âncora glicosilfosfatidilinositol (GPI). Desempenhando assim, o papel de enzima hidrolítica, no seu perfil de ação por meio de mecanismo catalítico de

reconhecer, neutralizar e degradar moléculas do hospedeiro, assim como as proteínas da matriz extracelular e as proteínas geradas na resposta imune, imunoglobulinas e proteínas do sistema complemento, nesse sentido afirmam sua importância na patogenicidade da *C. albicans* (CUTLER, 1991; HUBE, 2000; MONOD et al., 2002; NAGLIK et al., 2003, 2004).

As infecções por fungos *Candida* estão relacionadas diretamente com a produção dessas exoenzimas. Atualmente, elas têm sido consideradas um dos mais importantes fatores de virulência de *C. albicans* (DE BERNANRDIS et al. 2001; GHANNOUM, 2000).

Tem sido referido que proteinases extracelulares estão envolvidas na virulência da *C. albicans* (DE BERNANRDIS et al. 2001; DOSTÁL et al., 2003; SCHALLER, et al, 2003). Espécies mutantes de *C. albicans*, com capacidade de secreção de proteinases deficiente ou diminuída, são menos virulentas que as demais (MAc DONALD, ODDS, 1993).

5 CANDIDÍASE VULVOVAGINAL

A vaginite é um termo genérico, amplamente usado para diagnosticar inflamação e infecção da vagina, que pode ocorrer diante de inúmeras causas, mas, com maior frequência a principal consiste em infecção por um dos três microrganismos a *Candida*, um fungo; a *Gardnerella*, uma bactéria; o *Trichomonas*, um protozoário (RICCI, 2008).

Dentre a sintomatologia da CVV apresentam-se a irritação, ardência, eritema e prurido vulvar caracterizando a secreção vaginal como um corrimento branco, grumoso, inodoro e com aspecto caseoso que pode variar de aspecto (semelhante ao aspecto de “talco molhado” aderido à parede vaginal, ou descrito também como nata de leite, leite talhado). O colo do útero apresenta-se recoberto por placas brancas ou branco-acinzentadas, aderidas à mucosa; eventualmente observam-se também fissuras, as lesões podem-se estender por períneo, região perianal e inguinal; com relatos de disúria externa e dispareunia. Este corrimento apresenta-se desde uma coloração esverdeada, e até com aparência fisiológica. O odor costuma ser incharacterístico e as paredes vaginais podem se encontrar hiperemiadas. A intensidade dos sinais e sintomas depende do nível de infecção (ARAÚJO, 2011; GAZETA-JÚNIOR et al., 2011).

No entanto esses achados não são conclusivos, infecciosas ou não, outras afecções podem levar a inferências semelhantes. Em algumas populações, a queixa de descarga vaginal e prurido vulvar é mais frequente nas pacientes com vaginose bacteriana (31%) e com microbiota normal (25%) do que nas com CVV (23%), embora na gravidez haja relatos de descarga acentuada na candidíase (LANDER et al., 2004).

A resposta alérgica local, que leva sintomas similares aos de CVV, com anticorpos da classe IgE pode ser induzida por inúmeros produtos, presentes na composição de papel higiênico; sabonetes; preservativos à base de látex e outras substâncias presentes nos preservativos; absorventes em geral e aqueles com produtos que aumentam a capacidade de absorção, eliminação de odores, coberturas mais absorventes chamadas comumente de “secas” que

apresentam em sua composição elementos alergênicos dentre outros. Os aloantígenos não-especificados presentes no sêmen do parceiro também pode induzir uma resposta alérgica indistinguível, o que pode causar quadros não identificáveis pelos meios tradicionais para detecção de CVV (SOBEL et al., 1998).

Em caso de diagnóstico de CVVR, na ocorrência de quatro ou mais casos devidamente documentados num mesmo período de 12 meses, deve-se proceder à avaliação clínica e laboratorial visando a confirmar a presença do fungo, bem como a sua espécie, e descartar outras causas. Nesse caso cerca de 10% das pacientes apresentam infecção mista, devendo o tratamento de cada agente ser realizado por via diferente (SOBEL, 2004).

5.1 A classificação das CVV e CVVR

A CVV é uma infecção oportunista que acomete o trato geniturinário inferior feminino principalmente nas mulheres adultas em idade fértil. Quando ocorre a infecção, a vulva e a vagina são invadidas pela proliferação dos fungos comensais das mucosas vaginal e digestiva, em que ocorre um aumento, sob determinadas condições, propiciadas pelo hospedeiro e pela capacidade de virulência do agente, que alteram o ambiente vaginal tornando-o favorável ao crescimento desordenado destas leveduras (SIDRIM, 2004; MENDLING, 1988).

As infecções vaginais por *Candida ssp.* são caracterizadas clinicamente como complicadas ou não complicadas, podem ser classificadas respectivamente em candidíase vulvovaginal aguda (CVV) e candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR) conforme se apresentam. Sendo a CVVR classificada pelo quadro de ocorrência de quatro ou mais episódios agudos no último período de um ano.

E ainda há a subclassificação primária ou secundária:

- Se os fatores predisponentes forem desconhecidos recebe a classificação de primária.

- E classifica-se como secundária frente a fatores predisponentes ou desencadeantes identificados, tais como diabetes mellitus (DM); terapias com altas doses de estrógenos; terapia de reposição hormonal; uso de contraceptivo hormonal, gravidez; uso de antibióticos antibacterianos; uso de corticóides; estresses; doenças imunossupressoras; atopias, tais como alergia a látex, rinites, sinusites, asma, predisposição genética; condições precárias de higiene e algumas práticas sexuais como sexo oral e anal; uso de roupas íntimas de tecidos sintéticos e/ou muito justas à região genital. (ZUGAIB, 2011; REZENDE, 2009; DE LUCA, 1984; PASSOS, 1989b; FIDEL, 2007; SOBEL, 2007, 2010).

No entanto, apesar dos episódios repetitivos, por muitas vezes de acometimento por longos anos entre pausa e recorrência, a CVVR não deve ser classificada como uma infecção crônica (HENIC et al., 2010).

Em estudo de Babula et al. (2003) com 48 mulheres com CVVR demonstrou que a insuficiência de MBL em pacientes com CVVR levaria a uma deficiência na opsonização e fagocitose da *Candida* sp., e juntamente à incapacidade de resposta Th1 proporcionam assim a proliferação da levedura no ambiente vaginal (SOBEL et al., 1993; FIDEL, SOBEL, 1996; BABULA et al., 2003; FIDEL et al., 2004; SOBEL, 2007).

E por fim, alguns autores sugerem que para melhor compreender a CVVR em pacientes “saudáveis”, sem fatores de risco reconhecidos, diante do espectro das variações genéticas capazes de induzir susceptibilidade genética à CVVR, mais estudos são necessários (ROSENTUL, et al., 2009).

6 O HOSPEDEIRO

O hospedeiro, de modo influente, é um dos fatores determinantes para a gravidade da doença, que dependerá da situação de equilíbrio da microbiota apresentada, relacionada mais diretamente com grau de alteração do hospedeiro, do que do potencial patogênico dessas leveduras. (LACAZ et al., 2002).

O trato geniturinário feminino (TGU) é provido de diversos mecanismos de defesa atuantes contra agentes infecciosos: O pH vaginal, muco cervical, barreira epitelial, elementos inespecíficos da imunidade inata, celular e também humoral que, quando acionados ocorre uma exacerbação desses elementos que invadem a região, estimulam a barreira epitelial, e ocorrência de reação inflamatória.

A mucosa vaginal é provida de mecanismos de defesa diferenciados que estão sob influencia hormonal (ciclo menstrual, gravidez, variações de humor, período biológico/cronológico da vida da mulher), da produção de citocinas, e a influencia hormonal, ou presença de patologias locais, determina as concentrações dos diferentes conteúdos das secreções cervicovaginais. No caso da candidíase ocorre a exacerbação de produção da linha de defesa do organismo em diversidade dependente do hospedeiro e cenário da manifestação, gravidez, imunossupressão, DST coadjuvante, dentre outras.

A transmissão da candidíase ocorre por meio de contato com mucosas e secreções orais e fatores predisponentes podem desencadear a candidíase. A candidíase não é classificada como doença sexualmente transmissível (DST), mas, estima-se que 20% dos parceiros sexuais tem colonização na boca, genitália e dedos pelas mesmas espécies, fator facilitador da proliferação da candidíase (MS, 2006).

6.1 Fatores determinantes

A candidíase vulvovaginal é uma das etiologias mais comuns de corrimento vaginal, (RICCI, 2008). Embora não exista consenso, alguns fatores de risco potenciais para a CVV têm sido relatados. A presença de ciclos menstruais irregulares tem sido identificada como relevante fator de risco para a CVV com maior incidência de casos a partir do pico de estradiol (CARVALHO et al., 2007).

O equilíbrio do ecossistema vaginal é mantido por complexas interações entre a microbiota vaginal dita normal, os produtos do metabolismo microbiano, o estado hormonal e a resposta imune do hospedeiro (GIRALDO et al, 2005).

A gravidez, o uso de contraceptivos orais de altas doses e a terapia de reposição hormonal, por serem situações de hiperestrogenismo, determinam altos níveis de glicogênio, resultando um aumento do substrato nutricional dos fungos e favorecendo a infecção da mucosa vaginal (CORRÊA et al., 2009). A alteração nos níveis de glicose a valores que levam à hiperglicemia é fator contribuinte a promover uma candidíase vulvovaginal. O excesso de glicogênio, além de aumentar os substratos nutritivos para os fungos, promove o aumento da capacidade de adesão dos fungos (ZIARRUSTA, 2002).

O uso de antibióticos, sistêmicos ou tópicos, parece estar associado à destruição da microbiota bacteriana vaginal, particularmente dos bacilos de *Doderlein*, diminuindo a competição por nutrientes, o que favorece o surgimento da CVV (MS, 2006). Os antibióticos ao atuarem sistematicamente influenciam em alterações na microbiota vaginal, eliminando o principal mecanismo de defesa vaginal frente aos fungos (ZIARRUSTA, 2002).

Os bacilos de *Doderlein* são os produtores de peróxido, os quais formam ácido láctico a partir do glicogênio, presente principalmente no citoplasma das células escamosas do tipo intermediárias do epitélio vaginal, cuja produção é estimulada pelos hormônios sexuais femininos. Esse mecanismo propicia acidez adequada do ambiente vaginal (pH em torno de 4,5), dificultando a proliferação da maioria dos patógenos, as leveduras são uma exceção. Sendo

assim, a microbiota vaginal composta por lactobacilos constitui uma barreira defensiva importante à CVV, sendo que os lactobacilos atuam em três diferentes níveis: Num primeiro, competem com os fungos pelos nutrientes. Em segundo, realizam um processo de co-agregação, podendo com isso, além de competir com os fungos, bloquear os receptores epiteliais para eles, inibindo a adesão dos mesmos ao epitélio vaginal. Esse mecanismo de defesa é o mais importante. Em terceiro, são capazes de produzir substâncias capazes de inibir a germinação de micélios, as bacteriocinas (ZIARRUSTA, 2002).

Especula-se, ainda, que hábitos higiênicos inadequados podem ser fatores predisponentes para a contaminação vaginal, dentre eles a higiene anal realizada no sentido do ânus para a vagina, levando resíduos de fezes para as roupas íntimas, favorecendo o desenvolvimento da CVV (CORRÊA et al., 2009). A população bacteriana encontrada na microbiota perineal habitual, são a *Escherichia coli*, isolada em 75% a 90%, seguida por *Proteus* sp. e *Klebsiella* sp. (ZUGAIB, 2011). O uso de roupas íntimas justas e/ou sintéticas, determinando pouca aeração nos órgãos genitais e aumentando a umidade, também predispõe à CVV (GIRALDO et al, 2005).

A microbiota normal da vagina é grandemente influenciada pelos hormônios sexuais. A população lactobacilar na vagina cresce devido a um aumento dos estrógenos que, conseqüentemente faz o glicogênio acumular nas células que revestem a vagina. Os lactobacilos convertem o glicogênio em ácido láctico e o pH da vagina torna-se ácido (3,8 a 4,5). O predomínio de *Lactobacillus* sp., capazes de produzir H₂O₂ e ácido láctico contribui para a inibição do crescimento de vários outros microrganismos nocivos à mucosa vaginal. Essa seqüência de glicogênio ácido láctico fornece as condições para que a microbiota normal mantenha-se viável (TORTORA, 2005).

Um distúrbio desse ecossistema por um aumento no glicogênio, o qual serve como excelente fonte de carbono para o crescimento e a germinação das leveduras, causado por contraceptivos orais, gestação, eliminação da flora normal por antibióticos, podem levar à inflamação da vagina devido à proliferação das leveduras (TORTORA, 2005). Em condições favoráveis, como presença de fatores predisponentes locais ou sistêmicos, pode proliferar e

desencadear processos infecciosos. Mendling, (1988) demonstra algumas das enfermidades e circunstâncias (tabela 5) que podem favorecer as infecções vaginais por leveduras.

Tabela 5– Enfermidades e circunstâncias que podem favorecer as CVV

Exógenas	Endógenas
Anovulatórios ricos em progesterona;	Alterações metabólicas como Diabetes mellitus;
Terapia com: Progesterona, corticoides, antiandrógenos	Doença de Cushing; Doença de Addison; Hipo, Hipertireoidismo;
Imunossuppressores e citostáticos;	Carência de Ferro?
Antibióticos de amplo espectro;	Enfermidades com déficit imunológico, como por ex. leucemia;
Metronidazol	
Radiação;	AIDS dentre outras.
Parceiro contaminado por leveduras;	
Contatos orais e anogenitais;	
Profissão: (nadadora, camareira dentre outras)	
Alimentação rica em carboidratos	

Fonte: Mendling, (1988)

Somando aos fatores predisponentes à CVV, o acometimento recidivo que a terapia empírica promove em muito tem contribuído e também para as alterações epidemiológicas, com a aparição de cepas com resistência secundária aos antifúngicos e a substituição de algumas espécies sensíveis por outras com resistência intrínseca, remete á importância de rever condutas na prática clínica (ESTRELLA, TUDELA, 2002; ROBERTS, TAYLOR, BOYLE, 2003).

7 A CANDIDÍASE NA GRAVIDEZ

No decorrer de um seguimento pré-natal, as infecções do aparelho geniturinário estão entre as mais frequentes ocorrências que importunam as gravidezes. As modificações gravídicas locais e sistêmicas afetam de forma significativa a estrutura anatômica e funcional de todo o sistema urinário e também da região genital feminina, e a principal consequência dessas alterações é a particular vulnerabilidade à ocorrência das infecções.

Dentre as três etapas que ocorrem na infecção por *Candida*, se inicia o processo por meio da adesão, importante fator para a sobrevivência. A capacidade de adesão da *C. albicans* é maior que das outras espécies. A adesão ocorre pela união de uma proteína transmembrana presente na membrana do fungo ao receptor de membrana da célula (ZIARRUSTA, 2002).

Existem fatores que podem atuar como promotores e facilitadores do processo de adesão. Um ambiente hiperestrogênico aumenta a exposição dos complexos glicoproteicos que atuam como receptores, facilitando assim, a aderência do fungo na superfície epitelial. O que explica a candidíase vulvovaginal ser menos freqüente em situações de baixa de estrogênio, como na pré-menarca e pós-menopausa. A gestação promove a alta de estrogênio que favorece a candidíase, assim como a ingestão de anticoncepcionais orais de altas doses de estrogênios que aumentam a predisposição à infecção por *Candida* (ZIARRUSTA, 2002).

O tratamento de gestantes com candidíase vulvovaginal é mais difícil devido à resposta clínica ser mais lenta e as recorrências serem mais freqüentes. Em geral, a maioria dos agentes tópicos é eficaz, principalmente quando prescritos por longos períodos, de uma a duas semanas. Contudo, dose única com 500 mg de clotrimazol também tem mostrado eficácia em gestantes. Embora a absorção sistêmica do antifúngico tópico seja mínima, o potencial de risco ao desenvolvimento do feto durante o 1º trimestre deve ser avaliado em relação ao benefício materno (SOBEL, 1993).

Em pacientes gestantes, a experiência clínica oral com cetoconazol, fluconazol e itraconazol são limitadas, sendo que sua administração deve ser feita quando não houver disponibilidade de terapêutica alternativa (HALBE, 2000).

Alterações gravídicas fisiológicas de importância

O ecossistema vaginal é dinâmico, composto por uma variedade de microrganismos cujo papel protetor tem sido evidenciado, como o predomínio dos lactobacilos da flora bacteriana normal, que convertem os monossacarídeos das células epiteliais descamadas da mucosa vaginal em ácido láctico e são responsáveis pela manutenção do pH ácido da vagina.

A caracterização desse ecossistema se relaciona com elementos diversos tais como: Idade, raça, ciclo menstrual, atividade e hábitos sexuais, uso de contraceptivos hormonais e não hormonais, gravidez, alterações dos níveis de estrógeno e progesterona, hábitos de higiene, estado emocional, uso de medicamentos como antimicrobianos e espermicidas (ZUGAIB, 2009; MARTIN, 2008; MARDH, SOLTEZ, 1983; ESCHENBACH, 1989; NEWTON et al., 2001; VITALI et al., 2007).

7.1 Os lactobacilos

Os bacilos de *Doderlein*, protegem o ambiente vaginal dos patógenos, inclusive por meio de substâncias bactericidas capazes de inibir a formação de pseudo-hifas (ZIARRUSTA, 2002). Os lactobacilos, numa competição com a microbiota vaginal dificultam a adesão da *Candida*, e assim inibem a adesão do fungo à superfície epitelial por um processo de co-agregação e competição pelos receptores. (VERONESI, 1996; FERRER, 2000; ZIARRUSTA, 2002).

Promotores de equilíbrio nesse ambiente, em especial quanto à produção de peróxido de hidrogênio, os lactobacilos auxiliam na redução da acessibilidade e

instalação de microrganismos patogênicos no ambiente do trato geniturinário feminino, e todo esse processo de proteção é exacerbado durante a gravidez.

Durante a gestação, ocorre aminoacidúria fisiológica, com altas concentrações de alguns aminoácidos, ocorre também glicosúria fisiológica. Dessa forma, somando aos altos níveis circulantes de progesterona, esses fatores predisponentes em níveis aumentados favorecem o desequilíbrio desse ecossistema. Essas alterações facilitam a proliferação bacteriana bem como a adesão dos microrganismos ao epitélio (ZUGAIB, 2009).

7.2 Alterações fisiológicas

O crescimento uterino consequente ao aumento de peso e dimensões do concepto em seu interior determina aumento de pressão na cavidade abdominal e, sobretudo, na pelve. Na região genital ocorre o aumento de fluxo sanguíneo em decorrência da gestação. O maior aumento de aporte de sangue à vagina leva a um aumento da renovação epitelial e, conseqüentemente à descamação epitelial, que são o principal substrato energético para os lactobacilos da flora bacteriana normal (ZUGAIB, 2009).

Com maior oferta de energia, ocorre o aumento da população de lactobacilos. Dessa forma a acidez vaginal é ainda mais intensa durante o ciclo gravídico-puerperal. E se por um lado, pode ser uma barreira para a infecção por alguns tipos específicos de micróbios, em especial os organismos anaeróbios, por outro lado, facilita a colonização e a infecção vaginal por fungos, em especial do gênero *Candida* que possui características que possibilita sua sobrevivência e multiplicação em ambientes anaeróbios (ZUGAIB, 2009).

Por fim as mudanças da resposta imunológica na gestação diminuem a resposta linfocitária citotóxica e também a imunidade de mucosas, dificultando as respostas imunes locais que habitualmente contribuem para a manutenção das vias urinárias estéreis e da vagina que, embora não estéril, mantém sua flora polimicrobiana sob controle (ZUGAIB, 2009).

No entanto, as leveduras do gênero *Candida* tem a capacidade de proliferarem em ambientes ácidos que podem aumentar sua adesão sob variações de pH, principalmente em 7,2; e após a adesão, são capazes de penetrar no epitélio vaginal e causar a vulvovaginite. Para isto, é necessária a reprodução dos esporos e formação de pseudo-hifas. Uma vez formado os pseudo-micélios, as leveduras do gênero *Candida* são capazes de penetrar e invadir o epitélio vaginal. Este processo de penetração está diretamente relacionado com a produção de uma série de proteases pelas pseudo-hifas capazes de destruir proteínas com função de defesa em nível de mucosa vaginal. Os estrogênios promovem também a formação de pseudo-micélios, facilitando a penetração e contribuindo para a ocorrência da infecção clínica de CVV (BIASOLI et al., 1999; VAL, ALMEIDA FILHO, 2001; ZIARRUSTA, 2002).

A gravidez predispõe tanto a candidíase vulvovaginal primária quanto às recidivas. É especialmente mais freqüente a partir da 28ª semana de gestação. A infecção nesta situação supõe um desafio terapêutico importante provavelmente devido aos altos níveis de glicogênio produzido pelo epitélio vaginal estimulado pelos altos níveis de estrogênios gestacionais; favorecendo assim um elemento nutritivo e facilitador tanto da reprodução como da multiplicação dos fungos. Níveis elevados de progesterona podem apresentar efeito supressor sobre a imunidade celular, além de aumentar a expressão do gene responsável pela síntese celular do receptor epitelial destinado à ligação do fungo (ZIARRUSTA, 2002).

7.3 A Mannose-Binding Lectin (MBL) na gravidez

Em estudo de Van de Geijin et al. (2007), acerca dos níveis séricos de MBL, em mulheres grávidas, sendo expressa como uma proteína de fase aguda que teve seus níveis séricos aumentados em 140% nas 32 mulheres grávidas acompanhadas durante cada trimestre da gravidez e no pós-parto. E a proteína apresentou uma diminuição de 57% em relação aos valores base no pós parto. Tendo sido observado também a sincronia das variações dos níveis de MBL e

ativação da cascata do complemento, sugerindo a sinergia gravidez e pós parto, e concentração sérica de MBL.

7.4 Fármacos na gravidez

Durante a gravidez o tratamento da candidose fica restrito aos cremes vaginais. (CHAI et al., 2013). Os fármacos azólicos ao serem prescritos deve-se atentar aos casos (demanda uma boa anamnese) em que a mulher esteja em vias de engravidar, pois, são contra indicados durante a gravidez devido ao risco de desenvolvimento de teratogênese fetal (SOBEL, 2007).

7.5 Contaminação Vertical

CVV ocorre com frequência em gestantes podendo ser transmitida ao recém-nascido durante o parto normal (MS, 2010). O crescimento e proliferação da *Candida* são favorecidos no contato com superfícies quentes e úmidas, como ocorre nas vaginites, e nos casos encontrados nos neonatos há incidência do fungo na chamada “dermatite de fraldas” e a candidíase oral (NYIRJESY, 2008).

Se a candidíase vulvovaginal não for tratada efetivamente durante a gestação, segundo Ricci (2008), o neonato pode contrair candidíase oral ao nascer, essa infecção deve ser tratada com um preparado azol de uso tópico após o nascimento.

Processos infecciosos desencadeados por *C. parapsilosis* em neonatos, segundo estudo de Pammi (2013) apontam para o fato de que na presença desta espécie em mãos humanas pode contribuir para a transmissão horizontal deste microrganismo em unidades de terapia intensiva neonatal. Esta proposição, nesse caso, suporta a possibilidade da contaminação vertical, pois, conforme relato de alguns estudos, embora haja poucos registros de ocorrência de CVV por *C. parapsilosis*, mas, se há registros, portanto, é

possível num sítio vaginal infectado em parto normal vir a ocorrer a transmissão do fungo. Ainda, segundo Pammi (2013), fatores de risco para as infecções neonatais por *C. parapsilosis* invasivas são o peso do neonato (<1.500 g), prematuridade, colonização prévia, nutrição parenteral, cateteres, e uso de antibióticos e esteróides. Fontes exógenas de infecção podem ser importantes, mas a colonização da pele, trato gastrointestinal e respiratório frequentemente precedem infecções invasivas neonatais.

8 O DIAGNÓSTICO

A melhor adequação do paciente ao tratamento corresponde ao correto diagnóstico. Nesse contexto é necessária a realização de testes laboratoriais confirmatórios da suspeita clínica, a fim de se obter um diagnóstico preciso. (MORALES, YANETH, 2012)

Para o diagnóstico laboratorial da CVV/CVVR, é recomendado o exame microscópico à fresco e, quando este for negativo, a cultura para leveduras, seguida da identificação de espécie e teste de sensibilidade a antifúngicos, em especial nos casos de recorrência e resistência aos tratamentos (MURRAY, 2000).

Para o diagnóstico correto, mulheres com queixa de sintomatologia vaginal devem ser submetidas à avaliação padrão com medida do pH vaginal, teste de Whiff, microscopia à fresco e com hidróxido de potássio (KOH) a 10%.⁴ (CDC, 2006).

8.1 Identificação das espécies

Na realidade atual, em que tem sido constatado um incremento no aumento das ocorrências de CVV, torna-se mandatório a identificação laboratorial das espécies nas infecções fúngicas a fim de um tratamento assertivo. E para fins de importância didática contribuir em pesquisas das ciências da saúde, com suas variações fenotípicas e genotípicas, fornecendo dados para traçar perfis epidemiológicos, em que pese que o detalhamento epidemiológico tem-se mostrado de diferencial importância para as pesquisas (SANGLARD, 2003; ANDERSON, 2005; ESPINEL-INGROFF, 2008).

Dentro dos conceitos de resistência aos antifúngicos encontram-se o conceito microbiológico, baseado nas observações *in vitro*, e o conceito clínico baseado nas observações *in vivo*. Nas infecções bacterianas o antibiograma é amplamente aplicado, e nas infecções fúngicas esses conceitos ainda nem

sempre estão associados, com limitada aplicação de antifungogramas (SANGLARD, 2003; ANDERSON, 2005; ESPINEL-INGROFF, 2008).

A concentração mínima inibitória (CIM), do ponto de vista microbiológico, determina a resistência de uma cepa a um fármaco. Existem dois tipos de resistência microbiológica ou celular, sendo classificada em resistência intrínseca (ou primária), aquela em que nenhum membro da espécie é sensível à droga, independente do nível de exposição a que foi submetido (p. ex. *C. krusei* e fluconazol). E a resistência adquirida (ou secundária), que se apresenta após a exposição ao antifúngico, e pode ser devida a alterações fenotípicas ou genotípicas que se manifestam de modo estável ou transitório. Por meio de testes bioquímicos, nutricionais e de exigências de condições de crescimento é que comumente investiga-se e identifica-se as leveduras do gênero *Candida*, utilizando para a metodologia classificatória as características morfológicas e fisiológicas das amostras. As técnicas clássicas de identificação são efetivas e algumas de fácil alcance na prática clínica (SANGLARD, 2003).

A microscopia

A microscopia apresenta baixa sensibilidade, porém alta especificidade. Em 50% das pacientes sintomáticas com infecção confirmada por cultura para CVV, a microscopia é normal (ECKERT, 1998).

Observa-se que para este exame de rotina deve-se atentar à investigação da presença de micélios, característicos da candidíase, além de atentar para a presença de lactobacilos e leucócitos (PMN), e também para afastar clue cells, e *Trichomonas vaginalis* da hipótese diagnóstica. Deve-se atentar para identificação da presença da forma infectante (hifas e blastoconídios). A não identificação do fungo na microscopia não descarta presença de CVV (ANDERSON, 2004; NYIRJESY, 2001).

A presença de relação leucócitos/células epiteliais maior que 1:1 ou mais de cinco leucócitos por campo de grande aumento (CGA) (40 vezes) sugere

infecção e, na ausência de patógenos, justifica investigação de cervicite (NYIRJESY, 2001).

É mandatório na investigação para um diagnóstico assertivo uma boa anamnese e exame físico bem detalhados, a fim de identificar o histórico do acometimento à paciente, fatores de risco e fatores predisponentes para direcionar o aconselhamento (NYIRJESY, 2001).

A medida de pH vaginal

O pH vaginal deve ser medido com fita reagente, de graduação de 0,5 para a faixa 0,0 a 5,0 a qual deve-se umidificar com o fluido do conteúdo vaginal e prosseguir com a medição em que os valores referência devem ser de até 4,4 considerados normais (valores considerados normais de 3,8 a 4,5, relata a literatura), e acima deste valor deve-se suspeitar da ocorrência de vaginose bacteriana, tricomoníase e vaginite atrófica (CDC, 2006).

Teste de Whiff (KOH)

É um teste padrão ouro para a prática clínica, de fácil manejo e pronto diagnóstico. Para realizar este teste coloca-se, sobre o swab umidificado com o fluido vaginal, gotas de hidróxido de potássio (KOH) a 10%, e se ao contato com o KOH a secreção exalar mal cheiro, “odor típico de peixe podre” é considerado positivo para o teste das aminas, sugestivo de vaginose bacteriana e/ou tricomoníase vaginal (MENDONÇA, 2004).

A ausência de odor de peixe após contato com KOH aumenta a probabilidade de infecção fúngica. E se a quantidade de células parabasais (menores que as basais, ovais e com núcleo grande) está aumentada (>1/10 células basais) na diminuição dos níveis de estrógenos, a situação observada é não-favorável ao crescimento de fungos.

Exame direto a fresco do fluido vaginal

É um outro teste padrão ouro para a prática clínica, de fácil manejo e pronto diagnóstico que pode ser realizado no consultório. O exame a fresco é realizado com material retirado das paredes laterais da vagina, com espátula de Ayre ou swab, que é então depositado em lâmina e misturado com uma ou duas gotas de solução fisiológica e coberta com lamínula. O exame é iniciado com aumento de quatro vezes, procurando locais com amostras representativas de material (>12 células epiteliais não-agrupadas por campo), mudando, então, para aumentos de 20 e 40 vezes. A adição de uma ou duas gotas de KOH a 10% na secreção vaginal destrói os elementos celulares, facilitando a visualização das hifas e esporos, melhorando a sensibilidade da microscopia (NYIRJESY, 2001).

Com adição de hidróxido de potássio (KOH) a 10 ou 20%, há facilidade quanto à observação dos elementos fúngicos, clareando o material a ser examinado por dissolução dos grumos de células epiteliais, tornando-os transparentes, dissolvendo piócitos e hemácias, permitindo melhor visualização das leveduras e pseudo-hifas que adquirem aspecto intumescido (VAL, ALMEIDA FILHO, 2001).

Segundo Esmailzadeh (2009), a microscopia diagnóstica corretamente 60% dos casos de CVV, 70% dos casos de tricomoníase e 90% dos casos de vaginose bacteriana (ESMAEILZADEH, 2009).

Esfregaço do muco cervical corado pelo Gram

Para essa pesquisa coleta-se o muco cervical ou raspado da cérvix, que tem como objetivo a investigação de cervicites, as quais quando presentes liberam muitos LPMN no fluido vaginal, o que pode levar a falsos diagnósticos de vaginites. E à observação, o encontro de mais de 10 LPMN/campo, na objetiva 40, pode ser considerado critério para cervicite inespecífica (CARR, 2005).

Cultura

Para os casos de mulheres sintomáticas com resultados negativos, ou em casos recorrentes, torna-se mandatório a cultura para investigação e diagnóstico.

Quando necessária sua realização, a cultura deve ser semeada em meio de Sabouraud ou de Nickerson. Se disponível, o ágar cromogênico facilita diferenciação entre as espécies de *Candida*, sendo preferido na investigação da CVV (SOBEL, 2007).

O ágar Sabouraud dextrose é o meio padrão para cultivo de fungos. O ágar Sabouraud modificado, acrescido de antibacteriano e cicloheximida é usado rotineiramente, pois a adição destes compostos objetiva inibir, respectivamente, bactérias e fungos contaminantes, presentes na microbiota normal da pele e/ou ambiente (RIPPON, 1988a; WEITZMAN, SUMMERBELL, 1995). No entanto, várias espécies de leveduras do gênero *Candida* que não-*C. albicans*, são inibidas pela cicloheximida, o que desaconselha o uso exclusivo deste meio na rotina micológica.

As técnicas convencionais para identificação das espécies de leveduras do gênero *Candida* são baseadas principalmente em métodos bioquímicos, como fermentação e assimilação de carboidratos, habilidade em formar tubo germinativo a 37°C em soro e produzir clamidoconídios em ágar fubá acrescido de Tween 80 (KURTZMANN, FELL, 1998).

Para a identificação rápida e presuntiva de *C. albicans* verifica-se, primeiramente, a formação de tubo germinativo de amostra incubada em soro humano 37° C por 3 horas. A identificação das outras espécies é confirmada através de testes bioquímicos, que medem a capacidade de cada espécie de assimilar e fermentar compostos químicos que representam diferentes fontes de carbono e nitrogênio. Há alguns anos estão disponíveis “kits” comerciais para identificação de leveduras pela técnica de turbidimetria (KWON-CHUNG, BENNETT, 1992).

A maioria das espécies patogênicas cresce muito bem em cultivos aeróbios, embora possa crescer também em elevadas concentrações de gás carbônico atmosférico e em meios pobres ou ricos em nutrientes, com um pH entre 2,5 e 7,5 e temperatura entre 20°C e 38°C. Quase todas as espécies do gênero requerem biotina para o crescimento e algumas delas exigem um suplemento vitamínico mais elaborado (ODDS, 1988).

Utiliza-se atualmente também, de modo mais refinado e específico, meios modernos de identificação como os meios de cultivo diferenciais, como o CHROMagar^R, um método rápido para orientar a clínica, o qual trabalha por meio da cromogenia, particularidade que a *Candida* e alguns seus assemelhados apresentam. O resultado diferencial ocorre quando são geradas diferentes cores, que as diferentes espécies produzem ao quebrar o substrato cromogênio presente no meio através da enzima espécie-específica (YUCESDY, MAROL, 2003).

Utiliza-se também painéis de identificação, manuais ou automatizados, formados por conjuntos de canaletas, possibilitam uma maior rapidez e agilidade na identificação. E entre outros métodos, pode-se citar o API 20C AUX (BioMérieux), o Fongiscreen (Sanofi) e o RapID (IDS) (FREYDIÉRE, GUINET, 1997).

Ferramentas moleculares para caracterização genotípica tem-se mostrado útil por possibilitar a diferenciação inter e intra-espécie. E alguns trabalhos demonstram a maior sensibilidade das técnicas de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) em relação à cultura (WEISSENBACHER, 2009).

Outra técnica molecular que tem sido considerada importante ferramenta no estudo taxômico e de variabilidade genética é a RAPD (Randomly Amplified Polymorphic DNA). Por meio dessa técnica tem sido possível identificar diferenças entre algumas espécies do gênero *Candida* e entre as linhagens da mesma espécie fisiologicamente semelhantes (HAMELIN et al., 1993; TOMERUP et al., 1995; LEHMANN et al., 1992; VALÉRIO et al., 2006; BACELO et al., 2009).

9 FARMACOLOGIA

Segundo Jawetz, 2012, “um número limitado, porém crescente, de fármacos pode ser utilizado no tratamento das infecções micóticas”. A maioria apresenta uma ou mais limitações, como efeitos colaterais acentuados, estreito espectro antifúngico, pouca penetração em certos tecidos e seleção de fungos resistentes.

O fato de os fungos, assim como os seres humanos, serem microrganismos eucariotos, em que muitos processos celulares e moleculares são semelhantes, e com frequência há extensa homologia entre os genes e as proteínas, torna-se fator dificultador para o desenvolvimento de fármacos devido à dificuldade de encontrar alvos fúngicos apropriados (JAWETZ et al., 2012).

As limitações enfrentadas pela terapia medicamentosa disponível na atualidade para os casos de infecções fúngicas, como o alto custo dos produtos, a toxicidade elevada, as múltiplas e importantes interações medicamentosas, biodisponibilidade insuficiente do princípio ativo somados à voraz emergência que tem ocorrido de cepas resistentes, tem sido o maior desafio para a farmacologia atuar junto à prática clínica (TYAGI, MALIK, 2010).

Os antifúngicos pertencentes às classes de poliênicos, azólicos, equinocandinas, dentre outros são utilizados amplamente para o tratamento das infecções são apresentados em diversas formulações e formas, e alguns específicos para cada caso.

Diante da aumentada frequência do uso indiscriminado dos antimicrobianos, que associado às características genéticas e fisiológicas do fungo, tem sido demonstrado um expressivo aumento do perfil de resistência aos fármacos disponíveis para o tratamento das infecções fúngicas. Estes eventos associados ao exacerbado crescimento do número de cepas multirresistentes aos antimicrobianos tem incentivado a busca por novas drogas antifúngicas no desenvolvimento de pesquisas voltadas para esse fim (CALABRESE et al., 2013; WEI et al., 2011).

9.1 O sítio de infecção

A vagina tem sido estudada como via de administração de fármacos devida sua ação local e sistêmica, para condições específicas das mulheres, como as vulvovaginites.

A vagina é um canal de aproximadamente 10cm de comprimento que se estende desde o útero até o exterior. Devido a sua estrutura anatômica, a cavidade vaginal é suscetível a invasão fúngica e bacteriana e consequente retenção da infecção. É órgão muito vascularizado, drenando sangue que irriga pelas veias cavas vaginais confluentes da íliaca interna, onde há comunicação com a veia cava superior. Dessa forma, ocorre absorção em nível de sua mucosa, pela forte irrigação linfática. A candidíase atinge a superfície cutânea e/ ou membranas mucosas. Nos casos de candidíase não-complicada todos os azólicos tópicos ou orais alcançam cura clínica e microbiológica de 80 a 95% em casos agudos na ausência de gravidez, e os poliênicos como nistatina alcançam 70 a 90% (GIRALDO, 2005).

9.2 Tratamento

Durante o tratamento para as CVV/CVVR, se faz urgente e de suma importância a orientação para o sucesso do tratamento, quanto ao uso correto das medicações, antifúngicos de uso tópico e/ou oral, e seguimento rígido dos esquemas propostos. E por meio do aconselhamento, que deve incluir mudança de hábitos e correção, quando possível, os fatores predisponentes.

A maioria das medicações é usada por via intravaginal sob a forma de cremes, óvulo ou supositório, usados durante 3 a 7 dias, até 14 dias. O azóis são escolha padrão para candidíase vulvovaginal, aliviam os sintomas e tornam as culturas negativas em 80 a 90% das mulheres que completam o tratamento:

- Miconazol, creme ou supositório;
- Clotrimazol, comprimido;

- Terconazol, creme ou supositório;
- Imidazol, creme;
- Fluconazol, comprimido oral (CDC, 2002).

Quando a vulvovaginite é intensa, associa-se corticóide tópico de baixa potência que, apesar do ardor da primeira aplicação, tem ação mais rápida que os azólicos, que demoram de 24 a 48 horas para iniciar sua ação. Banho de assento com bicarbonato de sódio e utilização de nistatina na vulva também produz boa resposta, pois seu emoliente é extremamente bem tolerado pela pele lesada (SOBEL, 1998).

O arsenal terapêutico antifúngico torna-se limitado diante das similaridades bioquímicas e fisiológicas entre os organismos do Reino Fungi e as células do hospedeiro, devido ao caráter eucariota de ambos que justifica a dificuldade de seletividade para as drogas empregadas nas micoses humanas, recaindo a maior importância sobre os poliênicos e os azólicos (ALVES, 1997; CATALAN, MONTEJO, 2006; CHEN, SORREL, 2007).

Em caso de resistência terapêutica com resposta insatisfatória deve-se atentar para os casos em que a *Candida* está associada a outra patologia (dermatite de contato, por exemplo), situação que induz ao tratamento com antifúngicos com melhora parcial ou piora do quadro, aumentando a resposta alérgica pelo contato com o emoliente do creme vaginal. Essa situação ocorre em até 10% dos casos de CVVR, e necessita associação de anti-histamínicos ou anti-inflamatórios orais por longo período (SOBEL, 1998).

Na gravidez, restringe-se o tratamento à via vaginal, no mínimo por sete dias, estando os azólicos orais contraindicados (LOPEZ et al., 2005).

Segundo Fong (1992), em tentativas alternativas de obter solução para o problema de saúde pública que se tornou a CVV/CVVR vários tratamentos tem sido envidados de modo empírico como uso de acetato de medroxiprogesterona 150 mg intramuscular a cada três meses, uso de iogurte por via oral e até mesmo uso tópico, terapia com lactobacilos, dessensibilização ao antígeno da *Candida*, dieta pobre em carboidratos e

açúcar, que ainda carecem de estudos a fim de validar resultados eficácia (NYIRJESY, 2008).

Há um pequeno número de estudos que mostram alguns benefícios da imunoterapia, especialmente nos casos de CVVR, no entanto, ainda não encontra-se resultados bem estabelecidos para sua aplicabilidade. Embora a imunoterapia seja indicada por médicos ginecologistas para médicos alergistas. Por fim, embora pareça controverso, o tratamento do parceiro sexual assintomático não é recomendado, não diminuindo as recidivas nas pacientes com CVVR (FONG et al., 1992).

E refere que todos esses dados reforçam a necessidade de um acompanhamento do quadro de resistência às drogas antifúngicas em uso pela população, pois, mesmo com a CVV, a qual aparentemente não tem relação direta com os quadros mais graves, indiretamente pode estar favorecendo a distribuição de leveduras resistentes, pelo grande alcance de eventos que apresenta na população feminina.

Segundo Almeida (2013), coloca em discussão que há evidências quanto à vantagem em relação aos sinais e sintomas para valores de sensibilidade, especificidade e valores preditivos para o diagnóstico de CVV para os principais exames laboratoriais usados, como o exame direto a fresco e o Gram. Relata que em concordância com sua pesquisa outros trabalhos também demonstram que “na prática médica, em ambulatórios, para a confirmação da suspeita clínica, torna-se necessária a realização de testes laboratoriais, uma vez que a sintomatologia desta infecção não é patognomônica”. (MOREIRA, PAULA, 2006; ESIM BUYUKBAYRAK et al., 2010; ILKIT, GUZEL, 2011; BOATTO et al., 2007; ALMEIDA, MENDONÇA, 2009; ANDRIOLI et al., 2009).

Recomendações como medidas preventivas para mulheres com quadro de candidíase vulvovaginal frequente incluem:

- Reduzir a ingestão de açúcares simples e refrigerantes;
- Usar calcinhas brancas, 100% algodão;

- Não usar calças compridas apertadas;
- Tomar banho de chuveiro, preterindo o banho de banheira;
- Lavar a genitália com sabonete suave e sem perfume e secá-la delicadamente;
- Evitar banhos de banheira com espuma ou produtos perfumados para banho;
- Lavar a roupa íntima com sabão neutro e água quente;
- Secar a roupa íntima com secador de cabelo ajustado na posição “quente” para matar a levedura que se prende ao tecido;
- Secar a roupa íntima ao sol, evitar lavar e secá-las no banheiro;
- Remover roupas de banho molhadas imediatamente;
- Realizar boa higiene corporal;
- Evitar sprays/desodorantes vaginais;
- Evitar o uso de meias-calças (ou abrir a costura no períneo para permitir a circulação do ar);
- Usar papel higiênico branco, sem odor, e limpar o períneo de frente pra trás;
- Evitar duchas (que retiram o muco vaginal protetor);
- Evitar o uso de tampões superabsorventes (optar por absorventes tradicionais, sem perfumes), (RICCI, 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dentre as infecções vaginais, a candidíase é a causa mais apontada para os acometimentos de vulvovaginites. Nesse contexto a literatura tem relatado o crescente aumento casos referente às espécies não-*albicans*, e aparecimento de episódios de repetição, muitas vezes associados ao fracasso terapêutico.

Estudos sugerem que o diagnóstico essencialmente clínico para as vulvovaginites, usual na prática clínica, seja considerado inadequado, considerando-se a emergente resistência antimicrobiana, frente aos fatores conhecidos que contribuem para desencadear essa resistência. Evitando-se assim terapias empíricas desnecessárias às pacientes.

Os fatores predisponentes continuam sendo os já conhecidos descritos na literatura, no entanto, é válido reforçar que a anamnese e exame físico atentos a fim de um bom direcionamento do tratamento e orientações ao paciente, são fatores contribuintes para o sucesso no manejo das candidoses vaginais.

REFERÊNCIAS

ABBAS J; BODEY GP; HANNA HA; MARDANI M; GIRGAWY E; ABI-SAID D; WHIMBEY E; HACHEM R; RAAD I. ***Candida krusei* fungemia. An escalating serious infection in immunocompromised patients.** Arch. Intern. Med., v. 160, n. 17, p. 2659-26564, 2000.

ABUL A; HUNSEN M; W XIE; GROSS R. **Humicola insolens lactonas polimerizações de abertura de anel catalisada por: cutinase. Estudos cinéticos e mecanísticos Biomacromolecules.** 9(2):518-22.2008. <Disponível em candidagenome.org> acesso em Jan 2015.

ADAD SJ; LIMA RV; SAWAN ZTE; SILVA MLG; SOUZA MAH; SALDANHA JC; FALCO VAA; CUNHA AH; MURTA EFC. **Frequency of Trichomonas vaginitis, candida sp and Gardnerella vaginitis in cervical-vaginal smears in four different decades.** São Paulo Med J., v. 119, n.6, p. 200-5, 2001. <Disponível em sti.bmjournals.com> acesso em Jan 2015.

ALMEIDA FILHO GL; LOPES PC; PASSOS MRL. Candidíase in PASSOS, M. R. L. **Doenças Sexualmente Transmissíveis**, 3ª Ed., Rio de Janeiro: Cultura Médica. 1989.

ALMEIDA RB; MENDONÇA M. Investigação Laboratorial das vaginites e vaginoses in **Medicina Laboratorial para o Clínico**. Belo Horizonte: Coopmed, 2009.

ALMEIDA RB. **Perfil de sensibilidade a drogas antifúngicas e fatores relacionados com a patogênese em amostras de Candida ssp. Isoladas de candidíase vulvovaginal.** Tese (Doutorado em Microbiologia). Universidade Federal de Minas Gerais, 2013.

ALVES IA; CAMARGO FP; GOULART LS. **Identificação por PCR e sensibilidade a antifúngicos de isolados clínicos vaginais de Candida sp.** Rev Soc Bras Med Trop. 2010; 43(5):575-9

ALVES SH; LOPES JO; CURY AE. Testes de Susceptibilidade aos Antifúngicos: Porque, quando e como realizar. **NewsLab**, São Paulo, n. 25, 1997.

AMOURI I; SELLAMI H; BORJI N; ABBES S; SELLAMI A; CHEIKHROUHOU F; et al. **Levantamento epidemiológico de candidose vulvovaginal em Sfax, Tunísia.** Micoses. 2011; 54 (5): e499-505.

ANDERSON JB. **Evolution of antifungal drug resistance: mechanisms and pathogen fitness.** Nature Reviews Microbiology, 2005; 3:354-356.

ANDERSON MT; KLINK K; COHRSEN A. **Evaluation of vaginal complaints.** JAMA. 2004; 291(11):1368-79.

ANDRIOLI JL; OLIVEIRA GSA; BARRETO CS; SOUSA ZL; OLIVEIRA MCH; CAZORLA IM et al. **Frequência de leveduras em fluido vaginal de mulheres com e sem suspeita clínica de candidíase vulvovaginal.** Rev Bras Ginecol Obstet. 2009; 31 (6): 300-4.

ARAÚJO, MGF. **Caracterização do potencial biológico de *Leiothrix spiralis* Ruhland e *Syngonanthus nitens* (Bong.) Ruhland (*Eriocaulaceae*).** Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, 2011.

BABULA O; LAZDANE G; KROICA J; LEDGER WJ; WITIKIN SS. Relation between recurrent vulvovaginal candidiasis, vaginal concentrations of manose-binding lectin, and a manose-binding lectin gene polymorphism in latvian women. **Clinical Infections Diseases**, 2003.

BARROUSE MM; VAN DER POL BJ; FORTENBERRY D; ORR D; FIDEL, PL Jr. **Vaginal yeast colonization, prevalence of vaginitis, and associated local immunity in adolescents.** Sex Transm Infect 2004 Feb; 80 (1): 48-53. <Disponível em ncbi.nlm.nih.gov > acesso em Jan 2015.

BACELO KL; COSTA KRC; FERREIRA JC; CANDIDO RC. Biotype stability of *Candida albicans* isolate after culture storage determined by randomly amplified polymorphic DNA and phenotypical methods. **Mycoses**, v.53. 2009.

BAGHERI F; CERVELLIONE KL; MARUF M; SANTUCCI JUNIOR T. ***Candida parapsilosis* meningitis associated with shunt infection in an adult male.** Clin. Neurol. Neurosurg., v. 112, n. 3, p. 248-251, 2010.

BARBEDO LS; SGARBI DBG. **Candidíase.** DST J. Bras. Doenças Sex. Transm., v. 22, n. 1, p. 22-38, 2010.

BASTOS AMC; BRAVO RS; GOULART FILHO RA; ISALAN TB; BARRETO NA. **Perfil das mulheres com processo inflamatório por *Candida* em resultados de colpocitologia oncológica numa clínica de DST.** DST J Bras Doenças Sex Transm. 2003;15(2):26-38.

BAUTERS TGM; DHONT MA; TEMMEMERMAM MIL; NELIS HJ. **Prevalence of vulvovaginal candidiasis and susceptibility to fluconazole in women.** Am J Obstet Gynecol. 2002; 187: 569-74.

BOATTO HF; MORAES MS; MACHADO AP; GIRÃO MJBC; FISCHMAN O. **Relationship of laboratory results with clinical signs and symptoms of patients with vulvovaginal candidiasis and the significance of the sexual**

partners for the maintenance of the infection. Rev Bras Ginecol Obstet. 2007;29(2):80-4.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Controle dos cânceres do colo do útero e da mama.** n. 13. Brasília: MS, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso.** 8. ed. Brasília: MS, 2010.

BULIK CC; SOBEL JD; NAILOR MD. Susceptibility profile of vaginal isolates of *Candida albicans* prior to and following fluconazole introduction – impact of two decades. In **Mycoses**, v.54, n.1, p. 34-8, Jan 2009.

BUSCEMI L; ARECHAVALA A; NEGRONI R. **Estudo de das vulvovaginites agudas em pacientes adultas, sexualmente ativas, com especial referência a candidíase, em pacientes do Hospital de Doenças Infecciosas Francisco J. Muniz.** Rev. Iberoam Micol, Bilbao (Espanha), 21:177-181, 2004. <Disponível em reviberoammicol.com> acesso em Jan 2015.

CALABRESE EC; CASTELLANO S; SANTORIELLO M; SGHERRI C; QUARTACCI MF; CALUCCI L; WARRILOW AG; LAMB DC; KELLY SL; MILITE C; GRANATA I; SBARDELLA G; STEFANCICH G; MARESCA B; PORTA A. **Antifungal activity of azole compounds CPA18 and CPA109 against azole-susceptible and resistant strains of *Candida albicans*.** J. Antimicrob. Chemother., v. 68, 2013.

CALDERONE RA; FONZI W. **Virulence factors of *Candida albicans*.** Trends Microbiol, v. 9, n.7, p. 327-31, 2001.

CANDIDO RC; TORQUETI TMR; FRANCESCHINI AS; RAMOS GF; ZAROR L. **Fosfolipasa, proteinasa y morfotipos de *Candida albicans* aisladas de vagina y ano.** Rev Chil Cienc Méd Biol. 1998. 8(1):25-9.

CARR PL; ROTHBERG MB; FRIEDMAN RH; FELSENSTEIN D; PLISKIN JS. **“Shotgun” versus sequential testing: Cost-effectiveness of diagnostic strategies for vaginitis.** J Gen Intern Med. 2005. 20(9):793-9.

CARVALHO A; COSTA OS; MARTINS ML; PINA VAZ C; RODRIGUES AG; LUDOVICO P; RODRIGUES F. **Multiplex PCR identification of eight clinically relevant *Candida* species.** Med Mycol, v.45, n.7, p. 619-27, Nov 2007.

CARVALHO FP. **Perfil microbiológico de mulheres com e sem candidíase vaginal com ênfase em *Lactobacillus* spp. e *Candida* spp.: Identificação molecular, atividade antagonista e susceptibilidade a drogas antifúngicas.**

Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

CATALAN M; MONTEJO JC. **Antifúngicos sistêmicos. Farmacodinamia y farmacocinética.** Rev. Iberoam Micol v.23, p. 39-49, 2006. <Disponível em ncbi.nlm.nih.gov > acesso em Jan 2015.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, WORKOWSKI KA, BERMAN SM. **Sexually Transmitted Diseases treatment guidelines, 2006.**

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. CDC. Diseases Characterized by Vaginal Discharge – 2010 **STS Treatment Guidelines.**

CHAFFIN WL, et al. **Cell wall and secreted proteins of *Candida albicans*: identification, function, and expression.** Microbiol Molec Biol Rev, v. 62, p. 130-80, 1998.

CHAI LYA; NETEA MG; TAI BC; KHIN LW; VONK AG; TEO BW; SCHLAMM HT; HERBRECHT R; DONNELLY JP; TROKE PF; KULLBERG B. **An elevated pro-inflammatory cytokine response is linked to development of amphotericin B-induced nephrotoxicity.** J. Antimicrob. Chemother., v. 68, p. 1655–1659, 2013.

CHEN SCA; SORREL TC. **Antifungal agents.** Med J Aust v. 187, n.7. p. 404-409, 2007. <Disponível em ncbi.nlm.nih.gov> acesso em Jan 2015.

CHONG PP, LEE YL, TAN BC, NG KP. **Genetic relatedness of *Candida* strains isolated from women with vaginal candidiasis in Malaysia.** J Med Microbiol. 2003; 52(Pt 8):657-66.

CORMACK BP; GHORI N; FALKOW S. **An adhesin of the yeast pathogen *Candida glabrata* mediating adherence to human epithelial cells.** Science, v. 285, p. 578-582, 1999.

CORRÊA PR; DAVID PRS; PERES NP; CUNHA KC, ALMEIDA MTG. **Caracterização fenotípica de leveduras isoladas da mucosa vaginal em mulheres adultas.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2009. V.31, n.4: 177-181. Disponível em scielo.com. Acesso em out, 2014.

CORRIGAN EM; CLANCY RL; DUNKLEY ML; EYERS FM; BEAGLEY KW. **Cellular immunity in recurrent vulvovaginal candidiasis.** Clin Exp Immunol. 1998;111(3):574-8.

CUENCA-ESTRELLA M; LEE-YANG W; CIBLAK MA; ARTHINGTON-SKAGGS BA; MELLADO E; WARNOCK DW, et al. **Comparative Evaluation on NCCLS M27-A and EUCAST Broth Microdilution Procedure for Antifungal Susceptibility Testing of *Candida* Species.** Antimicrob. Agents Chemother. 2002. <Disponível em scielo.com > acesso em Jan 2015.

CUTLER JE. **Putative virulence factors of *Candida albicans***. Annu Rev Microbiol v.45. <Disponível em annualreviews.org > acesso em Jan 2015.

DAN M; POCH F; LEVIN D. **High rate of vaginal infections caused by non-*C. albicans* species among asymptomatic women**. Med Mycol. 2002; 40(4):383-6.

DE BERNARDIS F; FRANCESCA SM; ROSARIO P; CASSONE AJ. **Biotyping and virulence properties of skin isolates of *C. parapsilosis***. Journal of Clinical Microbiology, 1999.

DE BERNARDIS F; MONDELLO F; SCARAVELLI G; PACHI A; GIROLAMO A; AGATENSI L; CASSONE A. **High Aspartyl proteinases production and vaginitis in human immunodeficiency virus infected women** in Journal of Clinical Microbiology, 1999b.

DE BERNARDIS F; SULLIVAN PA; CASSONE A. **Aspartyl proteinases of *Candida albicans* and their role in patogenicity**. Med Mycol, v. 39, p. 303-13, 2001.

DE LUCA LA. **Moléstias inflamatórias da vagina**. São Paulo: Savier, 1984, p. 7-31.

DOSTAL J; HAMAL P; PAVLICKOVA, L; SOUCEK M; RUMIL T; PICHOVA I; HRUSKOVA HO. **Método simples para triagem *Candida* Espécies isolados para a presença de secretado Proteinases: uma ferramenta para a predição de Tratamento Inibitória bem sucedida**. J Clin Microbiol. Fev 2003; 41 (2): 712-716.

ECKERT LO. **Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm**. Obstet Gynecol. 1998; 92(5):757-65.

ESECHENBACH DA; DAVICK PR; WILLIAMS BL; KLEBANOFF SJ; YOUNG SMITH K; CRITCHLOW CM; HOLMES KK. **Prevalence of Hydrogen Peroxide producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis**. In Journal of Clinical Microbiology, v. 27, n.2, p. 251-256, Feb 1989. <Disponível em jcm.asm.org > acesso em Jan 2015.

ESIM BUYUKBAYRAK E, KARS B; KARSIDAG AY; KARADENIZ BI; KAYMAZ O; GENCER S, et al. **Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis**. Arch Gynecol Obstet. 2010; 282(5):515-19.

ESMAEILZADEH S; OMRAN SM; RAHMANI Z. **Frequency and etiology of vulvovaginal candidiasis in women referred to a gynecological center in Babol, Iran**. Int J Fertil Steril. 2009; 3(2):74-7.

ESPINEL –INGROFF A. **Mechanisms of resistance to antifungal agents: yeasts and filamentous fungi.** Revista Iberoamericana de Micología, 2008; 25(3):101-106.

FAN SR; LIU XP. **In vitro fluconazole and nystatin susceptibility and clinical outcome in complicated vulvovaginal candidosis.** Mycoses, v. 54, n. 6, p. 501-505, 2011. <Disponível em dx.doi.org > acesso em Jan 2015.

FERRAZZA MSHS; MALUF MLF; CONSOLARO MEL; SHINOBU CS; SVIDZINSKI TIE; BATISTA MR. **Characterization of yeasts isolated from the vagina and their association with vulvovaginal candidiasis in two cities of the South of Brazil.** Rev Bras Ginecol Obstet.2005; 27(2):58-63.

FERRER J. **Vaginal candidosis: epidemiological and etiological factors.** Int. J. Gynecol. Obstet. 2000.

FIDEL Jr. PL; SOBEL JD. **Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis.** Rev Clin Microbiol, v. 9, p. 335-48, 1996.

FIDEL PL; BARROUSE M; ESPINOSA T; FICARRA M; STURTEVANT J; MARTIN DH; QUAYLE AJ; DUNLAP K. **An intravaginal live *Candida* challenge in humans leads to new hypotheses for the immunopathogenesis of vulvovaginal candidiasis.** Infect Immun, v. 72, n.5, May, 2004.

FIDEL PL. **History and update on host defense against vaginal candidiasis.** Am. J. Reprod. Immunol., v.57, p. 2-12, 2007.

FIGURA 1 **Fotomicrografia, *C. albicans* (8500x).** Disponível em: <sciencephotolibrary>. Acesso em Jan, 2015.

FIGURA 2 **Fotomicrografia, *C. albicans*, filamentos hifa e pseudohifa (200x).** Disponível em <Gettyimages.com>. Acesso em Jan, 2015.

FIGURA 3 ***C. krusei* observada sob microscopia óptica (100x).** Disponível em <wineserver.ucdavis.edu>. Acesso em Jan, 2015.

FIGURA 4 **Fotomicrografia, *Candida glabrata* (8500x).** Disponível em <lookfordiagnosis.com>. Acesso Jan, 2015.

FIGURA 5 ***C. tropicalis*, microscopia óptica (100x).** Disponível em <lookfordiagnosis.com>. Acesso Jan, 2015.

FIGURA 6 ***C. parapsilosis*, microscopia óptica (100x).** Disponível em < lookfordiagnosis.com>. Acesso Jan, 2015.

FORASTIERO A; ARANGO ACM; IZQUIERDO AA; FUOLI LA; MARTINEZ LB; PALAEZ T; LOPEZ JF; GRIMALT JO; LOPEZ AG; CUESTA I; ZARAGOZA O;

MELLADO E. ***Candida tropicalis* antifungal cross-resistance is related to different azole target (Erg11p) modifications.** *Antimicrob. Agents. Chemother*, v. 57, n. 10, p. 4769-4781, 2013.

FONZI WA; CALDERONE RA. **Fatores de virulência de *Candida albicans*.** *Tendências Microbiol.* Jul 2001; 9 (7): 327-35. <Disponível em ncbi.nlm.nih.gov > acesso em Jan 2015.

FREIRE P. **Pedagogia da Autonomia - Saberes Necessários à Prática Educativa.** Editora: Paz e Terra.1996. 36ª Edição.

FREYDIÉRE AM; GUINET R. **Rapid methods for identification of the most frequent clinical yeasts.** *Rev Iberoam Micol* v.14, p. 85-89, 1997.

GAZETA JÚNIOR A; GRIGOLETO ARL; FREGONEZI PAG. **Candidíase Vaginal: uma questão de educação em saúde.** *Braz. J. Health.*, v. 2, p. 89-96, 2011.

GHANNOUM MA; RICE LB. **Antifungal Agents: Mode of Action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance.** *Clin Microbiol Rev*, 1999.

GHANNOUM MA; RADWAN SS. ***Candida* adherence to epithelial cells.** New York: CRC Press, 1990.

GHANNOUM MA. **Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis.** *Clin Microbiol Rev*, v. 13, p. 122-43, 2000.

GIRALDO PC; BABULA, O; GONÇALVES AKS; LINHARES IM; AMARAL RL; LEDGER MJ; WITIKIN SS. **Manose-binding lectin gene polymorphism vulvovaginal candidiasis and bacterial vaginosis.** *Obstetrics and Gynecology* v.109, n.5, 2007c.

GIRALDO PC; GONÇALVES AKS; CORNETTA MCM; AMARAL RLG; GIRALDO HPD. **Patotologia do Trato Genital Inferior.** Ed ROCA. São Paulo 2005; (13): 140.

GIRALDO PC; GONÇALVES AKS; JUNIOR, JE. Mecanismos de defesa da mucosa genital feminina (Cap 6) in PEIXOTO, S. (Org.). **Infecção Genital na Mulher.** São Paulo: Rocca, 2007b.

GOW NA; HUBE B. **Importância da *Candida albicans* parede celular durante comensalismo e infecção.** *Curr Opin Microbiol.* 2012 ago; 15 (4): 406-12.

GÜZEL AB; AYDIN M; MERAL M; KAIKINCI A; IIKIT M. **Clinical characteristics of Turkish women with *Candida krusei* vaginitis and**

antifungal susceptibility of the *C. krusei* isolates. Infect. Dis. Obstet. Gynecol., v. 2013, p. 1-8, 2013.

HALBE HW. **Tratado de ginecologia.** 3ª ed. São Paulo: Roca; 2000.

HAMMER KA; CARSON CF; RILEY TV. **Melaleuca alternifolia (tea tree) oil inhibits germ tube formation by *Candida albicans*.** Medical Mycology 38, 355–362. 2000.

HEIZMANN P; KLEFISCH F; HEIZMANN WR. Basic Research - Significance of detection and clinical impact of *Candida albicans* in non-immunosuppressed patients. **Pharmacology and Pharmacy**, v.2, p. 354-360, 2011.

HENIC E; THIEL S; MARDH PA. **Mannan-binding lectin in women with a history of recurrent vulvovaginal candidiasis.** European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, 2010.

HETTIARACHCHI N; ASHBEE HR; WILSON JD. **Prevalence and management of non-*albicans* vaginal candidiasis.** Sex. Transm. Infect., v. 86, n. 2, p. 99-100, 2010.

HOLLAND J; YOUNG ML; LEE O; CHEN SCA. **Vulvovaginal carriage of yeasts other than *Candida albicans*.** Sex Transm Infect. 79 (3):249-50, Jun 2003.

HUBE B; STHEIR F; BOSSENZ M; MAZUR A; KRETSCHMAR M; SCHAFER W. **Secreted lipases of *Candida albicans*: cloning, characterization and expression analysis of a new gene family with at least ten members.** Archives os Microbiology, v.174, n. 5, p. 362-374, 2000. <Disponível em dx.doi.org > acesso em Jan 2015.

ILKIT M; GUZEL AB. **The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective.** Crit Rev Microbiol, v.37, n.3, p. 250-61, Aug 2011.

IRVING G; MILLER D; ROBINSON S; REYNOLDS S; COPAS AJ. **Psychological factors associated with recurrent vaginal candidiasis: a preliminary study.** In Sex Transm. Inf. V.74, p. 334-338, 1998. <Disponível em sti.bmjjournal.com > acesso em Jan 2015.

JABRA-RIZKI MA, et al. **Cell surface hydrophobicity-associated adherence of *Candida dubliniensis* to human buccal ephitelial cells.** Rev Iberoam Micol, v. 18, p. 17-22, 2001.

JAYATILAKE JAMS; SAMARANAYAKE YH; SAMARANAYAKE LP. **An ultrastructural and a cytochemical study of candidal invasion of reconstituted human oral epithelium.** J Oral Med, v. 34, p. 240-46, 2005.

JIANG C; DONG D; YU B; CAI G; WANG X; JI Y; PENG Y. **Mechanisms of azole resistance in 52 clinical isolates of *Candida tropicalis* in China.** J. Antimicrob. Chemother. v. 68, p. 778–785, 2013.

KAPLAN HB; O'TOOLE GA; KOLTER R. **Biofilm formation as microbial development.** Ann Rev Microbiol, v. 54, p. 49-79, 2000.

KIM J; SUDBERY P. ***Candida albicans*, a major human fungal pathogen.** J. Microbiol., v. 49, n. 2, p. 171-177, 2011.

KOTHAVADE RJ; KURA MM; VALAND AG; PANTHAKI MH. ***Candida tropicalis*: its prevalence, pathogenicity and increasing resistance to fluconazole.** J. Med. Microbiol., v. 59, n. Pt 8, p. 873-880, 2010.

KRAUTGARTNER VL, et al. ***Candida* attachment to oral epithelium.** Oral Microbiol Immunol, v. 17, p. 60-4, 2002.

KUMAMOTO CA; VINCES MD. **Alternative *Candida albicans* lifestyles: growth on surfaces.** The Journal of Experimental Medicine, v. 169, p. 1733-1745, May 1989.

KUMAMOTO AC; VINCES MD; **Contributions of hyphae and hypha-coregulated genes to *Candida albicans* virulence.** Cellular Microbiology 7 (11), 1546– 1554, 2005.

KURTZMAN CP; FELL JW. **The Yeasts a Taxonomic Study.** 4^a ed. New York: Elsevier, 1998.

KURTZMAN CP; FELL JW; BOEKHOUT T. **The Yeasts a Taxonomic Study.** 5^aed. V2. Oxford, UK. Elsevier, 2011.

KWONG-CHUNG KJ; BENNET JE. **Candidiasis In: Medical Mycology.** Philadelphia: Lea and Febiger; 1992. p.280-336.

LACAZ CS; PORTO E; MARTINS JEC; HEINS-VACCARI EC; MELO, NT. **Tratado de micologia médica.** 9^a ed. São Paulo: Sarvier; 2002. 1120 p.

LANDER ES; KELLIS M; BIRREN BW. **Prova e análise evolutiva da antiga duplicação genoma na levedura *Saccharomyces cerevisiae*.** Nature. 2004, abril; 428 (6983): 617-24.

LERMANN U; MORSCHAUSER J. **Secreted aspartic proteases are not required for invasion of reconstituted human epithelia by *Candida albicans*.** Microbiology, v.154, n.11, p. 3281-3295, Nov 2008. <Disponível em mic.sgmjournals.org> acesso em Jan 2015.

LO H. et al. **Nonfilamentous *Candida albicans* mutants are avirulent.** Cell, v. 90, p. 939-49, 1997.

LOPES RG. **Clonagem, expressão heteróloga e obtenção de mutantes da trealase ácida de *Candida glabrata***. 2010. 87f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia), Universidade Estadual de Santa Catarina, Florianópolis, 2010.

LYMAN CA; WALSH TJ. **Systemically administered antifungal agents. A review of their clinical pharmacology and therapeutic applications drugs**. 1992; 44: (99-35).

MACDONALD F; ODDS FC. **Virulence for mice of a proteinase-secreting strain of *Candida albicans* and a proteinase-deficient mutant**. J Gen Microbiol, v. 129, part 2, p. 431-38, Feb., 1983.

MAHAMOUDI RM; ZAFARGANDI AS; AAMEL ZABIHI M; TAVALLAEE M; MIRDAMADI Y. **Identification of *Candida* species associated with vulvovaginal candidiasis by multiplex PCR**. Infect Dis Obstet Gynecol. 2012.

MARDH PA; SOLTESZ LV. **In vitro interections between *Lactobaccili* and other microorganisms occurring in the vaginal flora**. Scandinavian Journal of Infectious Disease, v. 40, p. 47-51, 1983.

MARRAZZO J. **Vulvovaginal candidíase**. In BMJ, v. 326; p. 993-994, 2003. <Disponível em bmj.com> acesso em Jan 2015.

MARTIN R; SOBERON N; VAZQUEZ F; SUAREZ JE. **La microbiota vaginal: composición, papel protector, patología asociada y perspectivas terapêuticas**. In Enferm Infect Microbiol Clin, 26(3):160-7, 2008.

MARTINEZ R. **Atualização no uso de agentes antifúngicos**. J. Bras. Pneumol. 2006; 32: 449-60.

MATHEMA B; CROSS E; DUN E; PARK S; BEDELL J; SLADE B; WILLIAMS M; RILEY L; CHATURVEDI V; PERLIN DS. **Prevalence of vaginal colonization by drug resistant *Candida* species. In college age women with previous exposure to over the counter azole antifungals**. Clinical Infections Diseases n.33, p. 23-7, 2001.

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

MAYER FL; WILSON D; HUBE B. ***Candida albicans* mecanismos de patogenicidade**. 2013, fev; 4 (2): 119-28. <Disponível em ncbi.nlm.nih.gov > acesso em Jan 2015.

MENDLING W. **Candidosis vulvovaginal: teoria y practica**. Berlin; New York, USA: Springer-Verlag,1988.

MENDONÇA M; ALMEIDA RB; SILVA MD; MIRANDA CAV. **Corrimento vaginal**. In JBM, v.86, n.5, Mai, 2004.

MENEZES EA; SANTOS AS; TEIXEIRA AB; CAVALCANTE MS; CUNHA FA; MELO T; RIBEIRO SRL; OLIVEIRA, LEF. **Frequencia da atividade enzimática (proteínases e fosfolipases) de *Candida* spp. isoladas de secreção vaginal de mulheres HIV +.** In: Anais do V Congresso Latino Americano de Micologia, 2005, Brasília. New Vision: Brasília, Ago 2005.

MENEZES EA; MENDES L G; CUNHA FA. **Resistência a antifúngicos de *Candida tropicalis* isoladas no Estado do Ceará.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2009, vol.42, n.3. <Disponível em Scielo.com> acesso em Jan 2015.

MONOD M; TOGNI G; HUBE B; SANGLARD D. **Multiplicity of genes encoding secreted aspartic proteinases in *Candida* species.** Molecular Microbiology, v.13, p. 357-368, 1994.

MONOD M; CALOCCIA S; LECHENNE B; ZAUGG C; HOLDOM M; JOUSSON O. **Secreted proteases from pathogenic fungi.** Int. J. Med. Microbiol., Jena, v.292, p.405-19, 2002.

MONTENEGRO CAR. **Rezende, obstetrícia fundamental.** 12a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

MONTERO JG; MARTÍN AD; CABRERA EG; PIPAÓN MRP; CABALLERO CH; MARTÍN JA; CISNEROS JM; LEYBA CO. **Risk factors for fluconazole-resistant candidemia.** Antimicrob. Agents Chemother., v. 54, n. 8, p. 3149–3154, 2010.

MOREIRA D; PAULA CR. **Vulvovaginal Candidiasis.** Int J Gynecol and Obstet. 2006; 92: 266-7.

MURRAY PR et al. **Microbiologia médica.** 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

NAGLIK JR, "***Candida* Immunity,**" New Journal of Science, vol. 2014, Article ID 390241, 2014. <Disponível em hindawi.com/journals/njos/2014> acesso em Jul 2015.

NAGLIK JR; ALBRECHT A; BADER O; HUBE B. ***Candida albicans* proteinases and host pathogen interactions.** In cellular Microbiology, 6 (10), 915-26, 2004.

NAGLIK JR; RODGERS CA; SHIRLAW PJ; DOBBIE JL; FERNANDES LL; GREENSPAN D; AGABIAN N; CHALLACOMBE SJ. **Differential expression of *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases and phospholipase B genes in humans correlates with active oral and vaginal infections.** Journal of Infectious Diseases, v. 188, n.3, p. 469-79, Aug, 2003. <Disponível em jid.oxfordjournals.org> acesso em Jan 2015.

NETEA MG; GOW NA; MUNRO CA; BATES S; COLLINS C. **Immune sensing of *Candida albicans* requires cooperative recognition of mannas and glucans by lectin na toll-like receptors.** J. Clin. Investig., v.116, 2006.

NETEA MG; SUTMULLER R; HERMANN C; VAN DER GRAAF CAA; VAN DER MEER JWM; VAN KRIEKE JH; HARTUNG T; ADEMA G; KULBERG BJ. **Toll-like receptor 2 suppresses immunity against *Candida albicans* through induction of IL-10 and regulatory T cells.** Journal of Immunology, Baltimore, v. 172, n. 6, p. 3712-3718, 2004.

NEWTON ER; PIPER JM; SHAIN RN; PERDUE ST; PEAIRS W. **Predictors of the vaginal microflora.** AM J Obstetric Gynecol v.184, n.5, p. 845-55, April 2001.

NOMANBHOY F; STEELE C; YANO J; FIDEL PL Jr. **Vaginal and oral epithelial cell anti-*Candida* activity.** Infect Immun. v.70, n. 12, 2002.

NYIRJESY P. **Chronic vulvovaginal candidiasis.** Am Fam Physician. 2001;63(4):697-702.

ODDS FC, et al. ***Candida* concentrations in the vagina and their association with signs and symptoms of vaginal candidosis.** J Med Vet Mycol, v. 26, p. 277-83, 1988.

ODDS FC. **Resistance of yeasts to azole-derivative antifungals.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v. 39, p. 1696-1699, 1993.

PFALLER MA. **Epidemiological typing methods for mycoses.** Clin Infect Dis, v. 14, p. 4-10, 1992.

PFALLER MA. **Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment.** Am. J. Med., v.125, n. 1A, p. 1-13, 2012.

PAMMI M; HOLLAND L; BUTLER G; GACSER A; BLISS JM. ***Candida parapsilosis* is a significant neonatal pathogen: a systematic review and meta-analysis.** Pediatr. Infect. Dis. J., v. 32, n. 5, p. 206-216, 2013.

PANNANUSORN S; FERNANDEZ V; RÖMLING U. **Prevalence of biofilm formation in clinical isolates of *Candida* species causing bloodstream infection.** Mycoses, v. 56, n. 3, p. 264-272, 2013.

PASSOS MRL; ALMEIDA FILHO GL; LOPES PC. Tricomoniase. In **Doenças Sexualmente Transmissíveis.** 3ªEd., Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1989.

PLAYFORD EG; WEBSTER AC; SORELL TC; CRAIG JC . **Agentes antifúngicos para prevenir infecções fúngicas em receptores de transplante de órgãos sólidos.** Cochrane Syst Rev. 2004; (3): CD004291. <Disponível em ncbi.nlm.nih.gov> acesso em Jan 2015.

RIBAS RKC. **Produção e caracterização de uma lipase alcalina secretada por um isolado de *Candida parapsilosis***. 2012. 93 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

RASO P; TAFURI WL. **Incidência de *Candida albicans* em 100.000 exames citopatológicos cérvico-vaginais consecutivos (1984-1989), em Belo Horizonte, Minas Gerais**. J Bras Ginecol, v.102, n. 8, 1992.

RICCI SS. **Enfermagem materno-neonatal e saúde da mulher**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

RIPPON JW. Candidiasis. In: **Medical Mycology**. The pathogenic fungi and the pathogenic *actinomycetes*. 3^a ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1988.

ROMANI L. **Immunity to fungal infections**. Nat. Rev. Immunol., v. 11, n. 4, p. 275-288, 2011.

ROSA MI; RUMEL D. **Risk factors for vulvovaginal candidiasis: an exploratory study**. Rev Bras Ginecol Obstet. 2004;26(1):65-70.

ROSENTUL D; DELSING C; JOOSTEN LAB; VAN DER MEER JWM; KULLBERG BJ; NETEA, MG. **Polimorfismo em genes da imunidade inata e susceptibilidade a recorrente vulvovaginal candidíase**. Jornal de Micologia Médica, Volume 19, n.3, set 2009, p. 191-196. <Disponível em sciencedirect.com> acesso em Jan 2015.

RYLANDER E; BERGLUND AL; KRASSNY C; PETRINI B. **Vulvovaginal *Candida* in a young sexually active population: prevalence and association with oro-genital sex and frequency painat intercourse**. In Sex. Trans. Inf. V. 80, p. 54-57, 2004. <Disponível em sti.bmjournals.com> acesso em Jan 2015.

SANGLARD D. Resistance to antifungal drug. In: DISMUKES WE; PAPPAS PG; SOBEL JD (eds). **Clinical Mycology**. New York: Oxford University Press, 2003; p. 111-124.

SARDI JCO; SCORZONI L; BERNARDI T; FUSCO-ALMEIDA AM; GIANNINI MJSM. ***Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options**. Int. J. Med. Microbiol., v. 62, p. 10-24, 2013.

SCHALLER M. et al. **The secreted aspartyl proteinases Sap 1 and Sap 2 cause tissue damage in an in vitro model of vaginal candidiasis based on reconstituted human vaginal epithelium**. Infect Immun, v. 71, p. 3227-34, 2003. <Disponível em dx.doi.org> acesso em Jan 2015.

SCHALLER M. et al. **Vivo expression and localization of *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases during oral candidiasis in HIV-infected patients.** J Invest. Dermatol, v.112, n. 3, 1999. <Disponível em dx.doi.org> acesso em Jan 2015.

SCHALLER M; CHRISTIAN K; HUBE B. Virulence factors that promote invasion of *Candida albicans* in SAN-BLAS; CALDERONE, RA. **Pathogenic Fungi: Host interactions and emerging strategies for control.** Caister Academic Press: Norfolk, 2004.

SCHALLER M; BORELLI C; KORTING HC; HUBE B. Hydrolytic enzymes as virulence factors of *Candida albicans*. **Mycoses**, v.48, 2005.

SCHULZE J; SONNENBORN U. Yeasts in the gut from commensals to infectious agents. In **Dtsch Arztebl Int**, 2009.

SEGAL E; BAUM GL. **Pathogenic yeasts and yeasts infections.** CRC Press: Boca Raton, 1994. 238 p.

SERRACARBASSA PD; DOTTO P. **Endoftalmite por *Candida albicans*.** Arq. Bras. Oftalmol. 2003, vol.66, n.5, p. 701-707. <Disponível em scielo.br> acesso em Jan 2015.

SIDRIM JJC; ROCHA MFG. **Micologia médica à luz de autores contemporâneos.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

SILVA CRG, 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.

SILVA S; NEGRI M; HENRIQUES M; OLIVEIRA R; WILLIAMS DW; AZEREDO J. ***Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance.** FEMS Microbiol. Rev., v. 36, p. 288–305, 2012.

SINGARAVELUA K; GÁCSE A; NOSANCHUKA JD. **Genetic determinants of virulence – *Candida parapsilosis*.** Rev. Iberoam. Micol., v. 31, n. 1, p. 16-21, 2014.

SOBEL JD; FARO S; FORCE RW; FOXMAN B; LEDGER WJ; NYIRJESY PR; et al. **Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations.** Am J Obstet Gynecol. 1998;178(2):203-11.

SOBEL JD; CHAIM W; NAGAPPAN V; LEAMAN D. **Treatment of vaginitis caused by *Candida glabrata*: use of topical boric acid and flucytosine.** Am J Obstet Gynecol. 2003;189(5):1297-1300.

SOBEL JD; WIESENFELD HD; MARTENS MGE; DANNA P; HOOTON TM; ROMPALO A; et al. **Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis.** N Engl J Med. 2004; 351(9):876-83.

SOBEL JD. **Vulvovaginal candidiasis.** The Lancet. v. 369, n. 9, p. 1961-1971, 2007.

SOBEL JD. Vulvovaginal candidiasis in **Medicine**, v.38, 2010.

SOJAKOV M; LIPTAJOVA D; BOROVSKY M; SUBIK J. Fluconazole and itraconazole susceptibility of vaginal yeast isolates from Slovakia. **Mycopathologia.** 157(2):163-9, Feb 2004.

SULIVAN DJ; BENNETT DE; HENMEN M; HARWOOD D; FLINT S; MULCAHY F, et al. **Oligonucleotide fingerprinting of isolates of *Candida* species other than *Candida albicans* and of atypical *Candida* species from human immunodeficiency virus-positive and AIDS patients.** J. Clin. Microbiol. 1993; 34: 1739-44.

THOMPSON GR; CADENA J; PATTERSON TF. **Overview of antifungal agents.** Clinics in chest medicine, v.30. n.2, p. 203-215. <Disponível em sciencedirect.com > acesso em Jan 2015.

TORTORA GJ; FUNKE BR; CASE CL. **Microbiologia**, 8° Ed. Artmed Porto Alegre, RS 2005: 743.

TSANG PW; BANDARA HM; FONG WP. **Purpurin suppresses *Candida albicans* biofilm formation and hyphal development.** PLoS One, v. 7, n. 11, p. 1-8, 2012.

TYAGI AK; MALIK A. **Liquid and vapour-phase antifungal activities of selected essential oils against *Candida albicans*: microscopic observations and chemical characterization of *Cymbopogon citratus*.** BMC Complement. Altern. Med., v. 10, p. 1-11, 2010.

ZAITZ C; CAMPBELL I; MARQUES SA; RUIZ LRB; FRAMIL VMS. **Compêndio de Micologia Médica.** 2 ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2010.

ZIARRUSTA G. B. **Vulvovaginitis candidiasica.** Rev. Iberoam. Micol., v. 19, p. 22-24, 2002.

ZUGAIB M; DANIEL LR; FELIPE SR. **Conduas em obstetrícia.** São Paulo: Segmento Farma, 2009.

VAL ICC; ALMEIDA FILHO GL. **Abordagem Atual da Candidíase Vulvovaginal.** DST – J. Bras. Doenças Sex. Transm. 2001; 13: (3-5).

VALÉRIO HM; WEIKERT O; RESENDE MA. **Differentiation of *Candida* species obtained from nosocomial candidemia using RAPD-PCR technique.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v.39, 2006.

VANDEN BH; DROMER F; IMPROVISI I; LOZANO-CHIU M; REX JH; SLANGARD D. Antifungal drug resistance in pathogenic fungi. **Medical Mycology**, v.36, p. 119-128,1998.

VERONESI R; FOCACCIA R. **Tratado de infectologia.** São Paulo: Atheneu, 1996. 1765 p.

VITALLI B; PUGLIESE C; BIAGI E; CANDELA M; TURRONI S; BELLEN G; DONDEERS GG; BRIGIDI P. Dynamics of vaginal bacterial communities in women developing bacterial vaginosis, candidiasis, or no infection, analyzed by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and real time PCR. **Appl Environ Microbiol**, v.73, n.18, Sep 2007.

VYLKOVA S; LORENZ MC. **Modulation of phagosomal pH by *Candida albicans* promotes hyphal morphogenesis and requires Stp2p, a regulator of amino acid transport.** Journals Plos, v. 10, n. 3, p. 1-13, 2014. <Disponível em journals.plos.org> acesso em Jan 2015.

WEI GX; XU X; WU CD. **In vitro synergism between berberine and miconazole against planktonic and biofilm *Candida* cultures.** Arch. Oral Biol., v. 56, p. 565-572, 2011. <Disponível em sciencedirect.com> acesso em Jan 2015.

WEISSENBACHER S; WITKIN SS; TOLBERT V; GIRALDO P; LINHARES I; HAAS A, et al. **Value of *Candida* polymerase chain reaction and vaginal cytokine analysis for the differential diagnosis of women with recurrent vulvovaginitis.** Infect Dis Obstet Gynecol. 2000; 8: 244-7.

WEITZMAN I; SUMMERBELL RC. **The dermatophytes.** Clin. Microbiol. Rev. 1995; 8: 240-59.

WILKINSON BM, et al. **A new sensate polynucleotide probe for distinguishing *Candida albicans* strains and its use with a computer-assisted archiving and pattern comparison system.** J Med Vet Mycol, v. 30, p. 123-31, 1992.