

CANDIDÍASE VULVOVAGINAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA COM ABORDAGEM PARA *Candida albicans*

VULVOVAGINAL CANDIDIASIS: A LITERATURE REVIEW WITH A APPROACH TO *Candida albicans*

DAGMAR MERCADO SOARES^{1*}, EDELTRUDES DE OLIVEIRA LIMA², DIRCE MARIA MERCADO SOARES³, NATANIEL FRANCISCO DA SILVA⁴, NATALY GABRIELLY MERCADO COSTA⁵, FERNANDO SÉRGIO ESCÓCIO DRUMMOND VIANA DE FARIA⁶, ANSELMO FORTUNATO RUIZ RODRIGUEZ⁶

1. Biomédica, Mestrado em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental, Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Acre; 2. Professora Doutora do Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba; 3. Médica da Unidade Básica de Saúde Francisca Amélia, Boca do Acre, Amazonas; 4. Biólogo, Mestrado em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental, Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Acre; 5. Fisioterapeuta, Rio Branco, Acre; 6. Professor Doutor do Mestrado em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental, Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Acre.

* Rodovia BR 364, Km 04, Distrito Industrial, Rio Branco, Acre, Brasil. CEP: 69920-900. dagmamarca@gmail.com

Recebido em 28/09/2018. Aceito para publicação em 26/10/2018

RESUMO

A candidíase vulvovaginal é a infecção da vulva e vagina, que acomete um terço das mulheres em idade reprodutiva. É causada por fungos do gênero *Candida*, sendo que a espécie *Candida albicans* é responsável pela maioria dos casos. Clinicamente, é caracterizada pela presença de corrimento esbranquiçado, prurido, ardor, disúria, edema e eritema vulvovaginal. O diagnóstico deve ser baseado no exame micológico direto e cultura. O tratamento pode ser realizado com antifúngicos da classe dos polienos, a nistatina e dos azóis, como miconazol e fluconazol.

PALAVRAS-CHAVE: *Candida*; *Candida albicans*, candidíase vulvovaginal.

ABSTRACT

Vulvovaginal candidiasis is an infection of the vulva and vagina, which affects one third of women of reproductive age. It is caused by fungi of the genus *Candida*, and the species *Candida albicans* is responsible for most cases. Clinically, it is characterized by the presence of whitish discharge, pruritus, burning, dysuria, edema and vulvovaginal erythema. The diagnosis should be based on direct mycological examination and culture. Treatment may be performed with antifungal class polyenes, nystatin, and azoles, such as miconazole and fluconazole.

KEYWORDS: *Candida*; *Candida albicans*, vulvovaginal candidiasis.

1. INTRODUÇÃO

As infecções ginecológicas são as razões mais comuns pelas quais as mulheres procuram tratamento médico¹. Entre as infecções que afetam a vulva e a vagina², destacam-se a vaginose bacteriana, a candidíase vulvovaginal e a tricomoníase³, que, em

conjunto, são responsáveis por 90% dos casos de secreções anormais⁴.

Na candidíase vulvovaginal (CVV), o processo inflamatório da vulva e da vagina, é decorrente de infecção secundária, causada por fungos do gênero *Candida*⁵. A espécie *Candida albicans* é o principal agente etiológico, responsável pela maioria dos casos, seguido por *Candida glabrata*, que é resistente aos azóis⁶.

Devido ao elevado nível de incômodo relatado pela paciente, principalmente decorrente do prurido, muitas vezes o diagnóstico é realizado de forma empírica, levando a prescrição precipitada de medicamentos ou à automedicação. Esses fatores são vistos como os principais responsáveis pelo crescente índice de resistência fúngica medicamentosa, propiciando o crescimento dos casos de recorrência, prejudicando o tratamento⁷ e os estudos epidemiológicos⁸.

Por afetar tanto física quanto psicologicamente milhões de mulheres anualmente⁹, interferindo nas relações sexuais e afetivas, e prejudicando o desempenho do trabalho de um número significativo da população economicamente ativa, constitui um problema de saúde pública em todo o mundo¹⁰.

Apesar de a CVV representar um problema global de saúde pública, sua incidência real é desconhecida¹¹, pois não é considerada uma doença de notificação compulsória às autoridades de saúde. Além disso, o diagnóstico baseado nos sinais e sintomas, sem qualquer teste confirmatório e a prática da automedicação com medicamentos de venda livre, contribuem para dificultar ainda mais a prevalência estimada¹². Nesse contexto, objetivou-se realizar uma revisão de literatura sobre a candidíase vulvovaginal, visando aprofundar o conhecimento sobre o gênero *Candida*, bem como o seu principal agente etiológico.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura de realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, utilizando os seguintes descritores: *Candida*, *Candida albicans*, candidíase vulvovaginal. Como critério de inclusão, definiu-se a utilização de artigos completos de acesso livre, publicados em português e inglês. Os critérios de exclusão foram artigos que não estavam disponíveis na íntegra e sem consonância com a temática de estudo. Após a seleção, conforme os critérios de inclusão e exclusão, os artigos foram lidos e ao final da revisão foi utilizado um total de 57 artigos considerados relevantes para o estudo.

3. DESENVOLVIMENTO

Gênero *Candida*

O gênero *Candida* constitui o principal grupo de leveduras que causam infecções oportunistas em seres humanos¹³ e compreende aproximadamente 200 diferentes espécies¹⁴, sendo que cerca de 10% são associadas à infecções¹⁵. Em indivíduos saudáveis, *Candida* coloniza, principalmente as superfícies mucosas do trato gastrointestinal e urogenital, sem demonstrar nenhum sintoma da doença¹⁶.

Todavia, quando há uma ruptura no balanço normal da microbiota ou o sistema imune do hospedeiro encontra-se comprometido, as leveduras tendem a manifestações agressivas, tornando-se patogênicas¹⁷. Quanto à origem, pode ser endógena, quando oriunda da microbiota; ou exógena, quando transmitida através do ato sexual^{17,18}.

A identificação das leveduras é obtida através da análise de suas características micromorfológicas e perfil bioquímico. A caracterização morfológica da maioria dos isolados deste gênero, consiste na observação de blastoconídios, pseudo-hifas (às vezes hifas verdadeiras) e eventualmente clamidoconídios (*C. albicans* e *C. dubliniensis*)¹⁴.

As provas bioquímicas são baseadas na assimilação de nitrogênio e de carboidratos (auxonograma), fermentação de carboidratos (zimograma), prova da ureia e teste do tubo germinativo¹⁴. O meio de cultura CHROMagar *Candida* possibilita a identificação presuntiva das espécies desse gênero, como também facilita o reconhecimento de culturas mistas. Seu princípio é a produção de cor nas colônias, por reações enzimáticas específicas, com um substrato cromogênico do meio. As espécies *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. krusei* geram, respectivamente, colônias de coloração verde, azul e rosa rugosa, e as demais, coloração branca a rosa¹⁸.

A rápida diferenciação presumida entre *C. albicans* e espécies *C. não albicans*, é geralmente realizada com base na capacidade de *C. albicans* produzir tubo germinativo a 37 °C em soro sanguíneo. No entanto, esses testes apresentam algumas limitações, pois existem outras duas espécies que também compartilham essa característica: *C. dubliniensis* e *C. africana*. Além disso, *C. tropicalis* pode produzir

pseudo-hifas que, devido à constrição pode dificultar sua diferenciação¹⁹, exigindo assim, a utilização métodos moleculares²⁰.

O poder patogênico de *Candida* spp. pode ter algumas características, tais como: são espécies potencialmente patogênicas para o homem (capazes de crescer a 37 °C); formação de estruturas filamentosas (hifas e pseudo-hifas) com mais de 200 µm de comprimento, que representam um obstáculo à fagocitose, que é o principal meio de defesa do organismo contra esse tipo de infecção; produzem alguns metabólitos que podem desencadear manifestações alérgicas²¹.

Mudanças morfológicas estão agregadas à patogenicidade do microrganismo, e acredita-se que fatores ambientais possam alterar o estado fisiológico das leveduras comensais, induzindo alterações morfogenéticas que resultam na formação de micélio, o qual está associado com a evolução dos estados patológicos²². A hifa é a forma que melhor transpõe barreiras, devido ao seu desenvolvimento filamentosos, ao passo que a levedura, por sua forma arredondada, é a melhor para a disseminação eficiente¹⁸.

Apresentam certos fatores de virulência, como a capacidade de evadir-se dos mecanismos de defesas do hospedeiro, a adesão, formação de biofilmes (no tecido hospedeiro e em dispositivos médicos) e a produção de enzimas hidrolíticas prejudiciais aos tecidos, tais como proteases, fosfolipases e hemolisina. As enzimas hidrolíticas extracelulares parecem desempenhar um papel importante na adesão, penetração de tecidos, invasão e a destruição dos tecidos do hospedeiro²³.

As infecções por *Candida* podem ser superficiais ou invasivas. As infecções superficiais geralmente afetam a pele ou as mucosas, e podem ser tratadas com antifúngicos tópicos. No entanto, as infecções fúngicas invasivas, geralmente são fatais, provavelmente, devido a métodos de diagnóstico ineficientes e terapias antifúngicas iniciais inapropriadas²⁴. Entre as lesões produzidas em mucosas, destacam-se as infecções orofaríngeas e as vulvovaginites, que são mais frequentes em pacientes com AIDS e em mulheres na idade reprodutiva, respectivamente²⁵.

Candida albicans

A espécie *C. albicans* é um organismo polimórfico que sofre transição morfológica entre as formas de levedura (blastoconídio), pseudo-hifa e hifa²⁶. Além disso, sob condições de crescimento subótimas, nesse fungo pode ocorrer a formação de clamidoconídios (esporos arredondados que possuem uma espessa parede celular)²⁷. Por essa razão, recentemente, vários autores têm proposto a utilização do termo polimorfismo em substituição ao dimorfismo, visto que existem formas celulares intermediárias entre a levedura e a hifa²⁸.

Considerando aspectos macroscópicos, *C. albicans* é caracterizada primariamente pela morfologia colonial úmida, cremosa e odor específico, de aspecto liso ou rugoso e coloração branco-amarelada em meio de

cultura ágar Sabouraud, formação de tubo germinativo, assimilação de carbono e capacidade fermentativa. Seu crescimento é favorecido em temperaturas variando entre 20 °C a 38 °C. O pH ácido favorece sua proliferação, sendo que a faixa ideal de pH varia de 2,5 até 7,5. Microscopicamente, as leveduras são de formato esférico, ovoide (blastocóide) ou alongado, medem de 3 a 5 µm de diâmetro e apresentam-se como Gram-positivas (roxa) quando coradas pela técnica de Gram²⁸.

Enquanto outros fungos (por exemplo, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis* e *Penicillium marneffei*) se encontram na natureza na fase miceliana (filamentosa) e se convertem em levedura nos tecidos humanos causando doenças²⁹, *C. albicans*, comporta-se de modo contrário¹⁸. As hifas têm maior capacidade de aderir e penetrar nas células epiteliais humanas do que os blastocóides. Na forma de hifa, *C. albicans* é invasiva e patogênica, enquanto que na forma de levedura é comensal e não patogênica²⁸. *In vitro*, a mudança na morfologia pode ser induzida por alterações no pH, temperatura, concentração de CO₂, soro sanguíneo, entre outros³⁰.

O primeiro contato dos humanos com a espécie *C. albicans*, na maioria dos casos, ocorre ao nascimento, durante a passagem pelo canal vaginal. Nesse processo, o fungo coloniza a cavidade oral e as porções do trato gastrointestinal inferior do recém-nascido, onde passa a residir como comensal³¹, fazendo parte da microbiota normal dos indivíduos saudáveis¹⁷.

É a espécie mais frequentemente isolada de infecções superficiais e invasivas em diversos sítios anatômicos e como causa de candidíase em todas as partes do mundo¹⁸. Apesar dos altos níveis de morbidade associada, as infecções superficiais causadas por *C. albicans* não são letais, no entanto, a candidíase sistêmica está associada a uma alta taxa de mortalidade, mesmo com terapia antifúngica de primeira linha³².

A patogenicidade de *C. albicans* depende de dois fatores principais: o estado imune do hospedeiro e os fatores de virulência desse patógeno. Nas últimas três décadas foram identificadas uma grande quantidade de fatores de virulência³³, como a capacidade de adesão, desenvolvimento de biofilmes, hidrofobicidade da superfície celular, transição morfológica e produção de enzimas hidrolíticas³⁴. Outra característica associada com a patogenicidade em humanos é a propriedade de multiplicação à altas temperaturas, como 39 °C e 42 °C³⁵.

Os biofilmes são grupos de células, aderidas a uma superfície e entre si, embebidas por uma matriz de substâncias extracelulares poliméricas produzidas pelos próprios microrganismos, com finalidade de aumentar as chances de sobrevivência em um determinado meio³⁶. Uma das manifestações mais importantes do biofilme, é a sua resistência aos antifúngicos, o que representa um grande desafio. Por exemplo, *C. albicans* está ficando resistente a inúmeros medicamentos que são comumente usados no

tratamento de infecções fúngicas³³.

De fato, a maioria das infecções está associada à formação de biofilmes em superfícies bióticas (tecidos humanos) ou abióticas (dispositivos médicos)³⁷. No entanto, a adesão é considerada o passo inicial para a colonização e o estabelecimento da infecção³³. Dessa forma, as infecções por *C. albicans*, representam um problema clínico crescente em todo o mundo¹⁶, principalmente relacionada à CVV³⁸.

Candidíase vulvovaginal

É a infecção da vulva e vagina, causada pelo crescimento excessivo de leveduras do gênero *Candida*³⁹, microrganismos comensais que habitam a mucosa vaginal, mas podem tornar-se patogênicos, sob determinadas condições que alteram o ambiente vaginal⁴⁰. A espécie *C. albicans* é o principal agente etiológico, sendo responsável por 70-90% dos casos¹¹. Os demais casos, são atribuídas a outras espécies de *C. não albicans* (*C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*)⁴¹, que são isolados em de 10 a 20% dos casos¹². Clinicamente, ambas são indistinguíveis, causando sintomatologia muito semelhante. Todavia, tem sido relatado que a *C. albicans* está mais associada com os sintomas do que as espécies *C. não albicans*⁴².

É considerada a segunda causa mais comum de infecção genital em mulheres em idade reprodutiva, após a vaginose bacteriana¹². Estudos mostram que 70-75% das mulheres, em algum momento de sua vida, vão apresentar pelo menos um caso de CVV. A taxa de recorrência é de 40 a 50% e aproximadamente de 5 a 8% desenvolvem um quadro mais grave, a candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR), que é caracterizada por quatro ou mais episódios por ano^{10,40}, não relacionados à antibioticoterapia. Os antibióticos eliminam a microbiota bacteriana protetora da vagina, isto é, os *Lactobacillus*, permitindo assim, o crescimento excessivo da levedura⁴³.

Os fatores que determinam quais as mulheres que serão submetidas à transição de CVV esporádica para CVVR, ainda estão indefinidos⁴⁴. Porém, duas hipóteses foram propostas para explicar o estabelecimento da CVVR: reinfecção a partir do trato gastrointestinal ou através da transmissão sexual, e recidiva devido à erradicação incompleta das espécies de *Candida* spp. na vagina, com virulência aumentada ou resistentes aos antifúngicos⁴⁵.

Transmissão

A transmissão do agente etiológico pode ocorrer por meio de contato com mucosas e secreções em pele de portadores ou doentes, contato sexual, água contaminada e transmissão vertical durante o parto normal^{2,21}. A principal fonte de leveduras vaginais, é o trato gastrointestinal, através de um processo chamado transmissão endógena. Elas são veiculadas para a vagina por autoinoculação, onde se adaptam e se desenvolvem³⁸.

A microbiota vaginal normal é rica em *Lactobacillus* produtores de peróxido de hidrogênio,

precursores de ácido láctico, que acarreta uma acidez adequada (pH 4,5) do ambiente vaginal, dificultando a proliferação da maioria dos patógenos⁴⁶. As espécies de *Candida* são uma exceção, pois proliferam em ambiente ácido³⁸.

A CVV não é considerada uma infecção sexualmente transmissível porque mulheres virgens podem, sim, desenvolver a infecção, uma vez que *Candida* spp. faz parte da microbiota normal da vagina. Porém, a relação sexual tem sido citada como um fator importante na transmissão do microrganismo, já que ela é mais frequente em mulheres sexualmente ativas⁴⁷.

Quadro clínico

Clinicamente, é caracterizada pela presença de corrimento esbranquiçado, edema e eritema, prurido, bem como sinais de inflamação acompanhada de sensação queimação². No entanto, o prurido é o principal sintoma quando comparado a vulvovaginites de outras etiologias^{7,40}. O prurido vulvar é tão intenso, que o ato constante de coçar, produz escoriações e até fissuras superficiais^{4,48}. Essas lesões podem se estender pelo períneo, região perianal e inguinal¹⁷.

Em algumas mulheres o prurido, o ardor e o corrimento constante, podem provocar um importante distúrbio psicológico, em especial naquelas que apresentam CVVR. Ainda que o corrimento seja descrito tipicamente como “leite coalhado”, ele pode ser extremamente variável, ou até muito discreto⁴².

A sintomatologia tende a agravar-se ainda mais, durante a micção (principalmente no introito vaginal), relação sexual, exploração ginecológica ou até mesmo quando a paciente se deita²¹. Eventualmente, podem ser observados pequenos pontos branco-amarelados nas paredes vaginais e no colo uterino^{7,49}. Mas infelizmente, nenhuma dessas características isolada ou em combinação, por si só, é patognômico de CVV⁴⁷, uma vez que não fornecem informações específicas suficientes, pois vários microrganismos produzem sintomatologia similares, limitando assim, o diagnóstico clínico que normalmente é feito através da história e exame físico da paciente⁵⁰. Por isso, a maioria das mulheres e dos próprios ginecologistas assume, erroneamente, que todo e qualquer prurido genital, especialmente quando acompanhado por um corrimento vaginal, seja causado por uma candidíase, o que não é verdade.

É importante também discernir entre o estágio comensal e patogênico da levedura⁴⁸, pois o simples achado da *Candida* spp. num exame de rotina (por exemplo no Papanicolau), não significa necessariamente que a mulher tenha a doença. Se não houver nenhum sintoma e o exame ginecológico for normal, a paciente não deve receber nenhum tratamento, a não ser uma boa orientação a respeito dos fatores predisponentes⁴². Ressalta-se, no entanto, que as mulheres que realmente apresentarem CVVR, tendo os quatro ou mais casos devidamente documentados, devem se submeter à avaliação clínica e laboratorial, visando confirmar a presença do fungo, bem como a

sua espécie, e descartar outras causas⁵¹.

Fatores de risco

Apesar de não haver um consenso na literatura, alguns fatores de risco potenciais têm sido associados para a CVV⁵², como a presença de ciclos menstruais regulares, gravidez, uso de contraceptivos orais de altas doses, terapia de reposição hormonal, diabetes mellitus, infecção pelo HIV, uso de antibióticos sistêmicos ou tópicos, uso de roupas íntimas justas e/ou sintéticas¹⁷ e sexo oral receptivo⁵³.

Especula-se, ainda, que hábitos higiênicos inadequados possam ser possíveis fatores predisponentes da contaminação vaginal, entre eles, a higiene anal realizada no sentido do ânus para a vagina, e os resíduos de fezes nas calcinhas poderiam ser a origem das leveduras no desenvolvimento da CVV^{40,52}. A diminuição local da imunidade mediada por células também é um fator de risco⁴⁵.

Diagnóstico laboratorial

Para a identificação das leveduras presentes nas secreções vaginais estão disponíveis métodos rápidos, como o exame a fresco e coloração de Gram, que são analisados microscopicamente. Esses métodos orientam o clínico na exclusão de vaginites causadas por bactérias e protozoários⁵⁰. No exame a fresco o material é 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. A adição de uma ou duas gotas de KOH a 10% na secreção vaginal destrói os elementos celulares, facilitando a visualização⁵¹ das leveduras e pseudo-hifas⁴². A ausência de odor de peixe após contato com KOH aumenta a probabilidade de infecção fúngica⁵¹. A cultura de fungos, é o padrão ouro e contribui principalmente para determinar as espécies que causam a infecção².

Terapêutica

A escolha terapêutica vai depender do critério médico, quadro clínico e característica de cada paciente. Dentre os antifúngicos mais utilizados, destacam-se a classe dos azóis, que inclui os imidazóis (butoconazol, clotrimazol, miconazol e cetoconazol) e triazóis (fluconazol e terconazol), que atuam inibindo a ação da síntese do ergosterol presente na célula do fungo, e a classe dos polienos (anfotericina B e nistatina), que alteram a permeabilidade da membrana celular fúngica⁵⁰.

Os azóis tem uma taxa média de cura clínica em torno 85-90%, quando comparado com a nistatina, onde a cura se estabelece em 75-80% dos casos não complicados⁵⁴. Esses agentes estão disponíveis em formulações tópicas (pomadas e óvulos vaginais) e orais⁵⁵, porém bons resultados têm sido obtidos para as duas formas de administração. O uso de anfotericina B tem sido associado a antibióticos como a tetraciclina, na forma de creme vaginal para tratamento tópico, mas seu uso é restrito a casos muito graves e / ou críticos⁵⁰.

A terapia com agentes azóis orais (por exemplo, fluconazol e itraconazol) apresenta taxa de cura ligeiramente melhor que a terapia com antifúngicos tópicos, sendo que a maioria das mulheres prefere a terapia oral pelo conforto da administração^{7,53,54}. No entanto, os azóis orais apresentam maior potencial de toxicidade, com efeitos colaterais importantes⁵⁴. Em pacientes grávidas, os antifúngicos orais não são recomendados, neste caso, o tratamento deve ser realizado com antifúngicos tópicos como butoconazol, clotrimazol, terconazol, miconazol⁵³ ou nistatina⁵⁵.

O uso de cetoconazol e itraconazol é uma boa opção nos episódios eventuais ou para supressão, não sendo escolha para manutenção por apresentarem mais efeitos colaterais. O tratamento de manutenção pode ser realizado com fluconazol oral 150 mg uma vez por semana, clotrimazol vaginal 500 mg uma vez por semana ou 200 mg duas vezes por semana⁵¹.

Embora o fluconazol seja o único antifúngico oral aprovado para o tratamento da CVV pela FDA (Food and Drug Administration)⁵³, existe uma tendência para se evitar o uso profilático do fluconazol em doses baixas, a fim de se prevenir o surgimento de isolados resistentes e surgimento de infecções causadas por espécies naturalmente resistentes a este antifúngico⁵⁶.

Não é recomendado o tratamento do parceiro assintomático, a menos que ele tenha balanite ou/e outra forma de candidíase cutânea na área genital⁵⁷. Contudo, alguns pesquisadores propõem o tratamento por via oral de ambos os parceiros, pois admitem a possibilidade de transmissão sexual⁵⁰.

4. CONCLUSÃO

Podemos concluir que, a CVV não é uma doença letal, no entanto, os sinais e sintomas causados, geralmente estão associados a uma morbidade significativa. Por isso, as mulheres com episódios recorrentes devem procurar atendimento médico para que seja realizada a identificação do agente etiológico, antes de iniciar o tratamento, a fim de evitar a resistência desses microrganismos, porque apesar dos avanços terapêuticos, não existem tratamentos completamente eficazes.

REFERÊNCIAS

- [1] Behmanesh F, Pasha H, Sefidgar AA, *et al.* Antifungal effect of lavender essential oil (*Lavandula angustifolia*) and clotrimazole on *Candida albicans*: an in vitro study. *Scientifica*, 2015.
- [2] Felix TC, Menezes RP, Berardi MC, *et al.* *Candida* species in the genital tract of women attending a university hospital for gynecological interventions. *Brazilian Journal of Medicine and Human Health* 2017; 5(1): 13-18.
- [3] Van Schalkwyk J, Yudin MH, Allen V, *et al.* Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37(3): 266-274.
- [4] Camargo KC, Alves RRF, Baylão LA, *et al.* Abnormal vaginal secretion: sensitivity, specificity and concordance between clinical and cytological diagnosis. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2015; 37(5): 222-228.
- [5] Jeanmonod R, Jeanmonod, D. *Candidiasis, Vaginal (Vulvovaginal Candidiasis)* 2017. [acesso 11 jun. 2018] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459317/>
- [6] Belayneh M, Sehn E, Korownyk C. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Can Fam Physician* 2017; 63(6): 455-455.
- [7] Leal MRD, Lima MCNP, Klein SOT, *et al.* Treatment of vulvovaginal candidiasis and new therapeutic perspectives: a narrative review. *ResearchGate* 2016.
- [8] Galle LC, Gianinni MJSM. Prevalence and susceptibility of vaginal yeast. *J Bras Patol Med* 2004; 40(4): 229-236.
- [9] Fan S, Liu X, Wu C, *et al.* Vaginal nystatin versus oral fluconazole for the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Mycopathologia* 2015; 179(1-2): 95-101.
- [10] Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *The Lancet* 2007; 369(9577): 1961-1971.
- [11] Brandolt TM, Klafke GB, Gonçalves CV, *et al.* Prevalence of *Candida* spp. in cervical-vaginal samples and the in vitro susceptibility of isolates. *Braz J Microbiol* 2017; 48(1):145-150.
- [12] Dovník A, Golle A, Novak, D, *et al.* Treatment of vulvovaginal candidiasis: a review of the literature. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2015; 24(1): 5-7.
- [13] Vieira AJH, Santos JI. Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. *Rev Bras Anal Clin* 2017; 49(3): 235-239.
- [14] Colombo AL, Guimarães T, Camargo LFA, *et al.* Brazilian guidelines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *Braz J Infect Dis* 2013; 17(3): 283-312
- [15] Ferreira BFF, Ragazzini LJ, Andrade MC. Investigação da sensibilidade ao fluconazol e produção de enzimas hidrolíticas por *Candida* sp. isoladas do trato respiratório de pacientes internados em um hospital no sul de Minas Gerais. *Revista Ciências em Saúde* 2012; 2(1): 48-56.
- [16] Bondaryk M, Kurzatkowski W, Staniszewska M. Antifungal agents commonly used in the superficial and mucosal candidiasis treatment: mode of action and resistance development. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii* 2013; 30(5):293.
- [17] Peixoto JV, Rocha MG, Nascimento RTL, *et al.* Candidíase - uma revisão de literatura. *Braz J Surg Clin* 2014; 8(2): 75-82.
- [18] Barbedo LS, Sgarbi DBG. Candidíase. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis* 2010; 22(1): 22-38.
- [19] Mattei AS. *Candida albicans* versus *Candida dubliniensis*: identificação, virulência, perfil de susceptibilidade e epidemiologia dos casos clínicos de candidose sistêmica diagnosticados em um hospital de Porto Alegre-RS. [dissertação] Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2013.

- [20] Nejat ZA, Farahyar S, Falahati M, *et al.* Molecular identification and antifungal susceptibility pattern of non-albicans candida species isolated from vulvovaginal candidiasis. *Iran Biomed J* 2018; 22(1): 33-41.
- [21] Tozzo AB, Grazziotin NA. Candidíase vulvovaginal. *Perspectiva Erechim* 2012; 36(133): 53-62.
- [22] Brito EHS, Fontenelle ROS, Brilhante RSN, *et al.* Candidose na medicina veterinária: um enfoque micológico, clínico e terapêutico. *Ciência Rural* 2009; 39(9): 2655-2664.
- [23] Sardi JCO, Scorzoni L, Bernardi T, *et al.* Candida species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *J Med Microbiol* 2013; 62(1): 10-24.
- [24] Spampinato C, Leonardi D. Candida infections, causes, targets, and resistance mechanisms: traditional and alternative antifungal agents. *Biomed Res Int* 2013.
- [25] Miranda KC, Araújo CR, Krais CHA, *et al.* Identificação de leveduras do gênero Candida nas unhas e em descamação de pele em Goiânia (GO), durante o ano de 2003. *Rev Patol Trop* 2005; 34(2): 123-128.
- [26] Villar CC, Kashleva H, Dongari Bagtzoglou A. Role of Candida albicans polymorphism in interactions with oral epithelial cells. *Mol Oral Microbiol* 2004; 19(4): 262-269.
- [27] Álvares CA, Svidzinski TIE, Consolaro MEL. Vulvovaginal candidiasis: susceptibility factors of the host and virulence of the yeasts. *J Bras Patol Med Lab* 2007; 43(5): 319-327.
- [28] Lu Y, Su C, Liu H. Candida albicans hyphal initiation and elongation. *Curr Trends Microbiol* 2014; 22(12): 707-714.
- [29] Santana DP, Ribeiro EL, Menezes ACS, *et al.* Novas abordagens sobre os fatores de virulência de Candida albicans. *Rev Ciênc Méd Biol* 2013; 12(2): 229-233.
- [30] Chitty JL, Fraser JA. Purine acquisition and synthesis by human fungal pathogens. *Microorganisms* 2017; 5(2):33.
- [31] Mayer FL, Wilson D, Hube B. Candida albicans pathogenicity mechanisms. *Virulence* 2013; 4(2): 119-128.
- [32] Kobayashi GS. Disease of Mechanisms of Fungi. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 74.
- [33] Kabir MA, Hussain MA, Ahmad Z. Candida albicans: a model organism for studying fungal pathogens. *ISRN Microbiol* 2012.
- [34] Zanni PCMD, Bonfim-Mendonça PSB, Negri M, *et al.* Virulence factors and genetic variability of vaginal Candida albicans isolates from HIV-infected women in the post-highly active antiretroviral era. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2017; 59(44): 1-10.
- [35] Rörig KCO, Colacite J, Abegg MA. Production of virulence factors in vitro by pathogenic species of the genus Candida. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009; 42(2): 225-227.
- [36] Silva HR, Regini JRR, Negri M. Biofilme: ameaça invisível em ambientes cirúrgicos. *Braz J Surg Clin* 2013; 4(1): 43-48.
- [37] Tsui C, Kong EF, Jabra-Rizk MA. Pathogenesis of Candida albicans biofilm. *Pathog Dis* 2016; 74(4): 1-13.
- [38] Sherry L, Kean R, McCloud E, *et al.* Biofilms formed by isolates from recurrent vulvovaginal candidiasis patients are heterogeneous and insensitive to fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; AAC-01065.
- [39] Kalaiarasan K, Singh R, Chaturvedula, L. Fungal profile of vulvovaginal candidiasis in a tertiary care hospital. *J Clin Diagn Res* 2017; 11(3): DC06-09.
- [40] Holanda AAR, Fernandes ACS, Bezerra CM, *et al.* Vulvovaginal candidiasis: symptomatology, risk factors and concomitant anal colonization. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2007; 29(1): 3-9.
- [41] Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM, *et al.* Azole antifungal resistance in Candida albicans and emerging non-albicans Candida species. *Frontiers in microbiology*. *Front Microbiol* 2017; 7:2173.
- [42] Simões JA. The diagnosis of vaginal candidiasis. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; 27(5): 233-234.
- [43] Lema VM. Recurrent vulvo-vaginal candidiasis: diagnostic and management challenges in a developing country context. *Obstet Gynecol Int J* 2017; 7(5): 1-12.
- [44] Cassone A. Vulvovaginal Candida albicans infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. *BJOG* 2015; 122(6): 785-794.
- [45] Chong PP, Lee YL, Tan BC, *et al.* Genetic relatedness of Candida strains isolated from women with vaginal candidiasis in Malaysia. *J Med Microbiol* 2003; 52(8): 657-666.
- [46] Shiozawa P, Cechi D, Figueiredo MAP, *et al.* Tratamento da candidíase vaginal recorrente: revisão atualizada. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo* 2007; 52(2): 48-50.
- [47] Sobel JD, Faro S, Force RW, *et al.* Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(2): 203-211.
- [48] Zimmermann JB, Paiva OA, Costa ACSS, *et al.* Validade do diagnóstico clínico de candidíase vulvovaginal. *Hu Revista* 2009; 35(1):11-18.
- [49] Sá MCN, Sousa HR, Amaro CSO, *et al.* Isolamento de Candida no esfregaço cérvico-vaginal de mulheres não gestantes residentes em área ribeirinha do Estado do Maranhão, Brasil, 2012. *Rev Pan-Amazônica Saúde* 2014; 5(1): 25-34.
- [50] Costa M, Fernandes ODFL, Silva MDRR. Candidíase vulvovaginal: aspectos clínicos, tratamentos oral com azólicos e suscetibilidade in vitro. *Rev Patol Trop* 2003; 32(2): 145-162.
- [51] Feuerschuette OHM, Silveira SK, Feuerschuette I, *et al.* Candidíase vaginal recorrente: manejo clínico. *Feminina* 2010; 38(2):32-36.
- [52] Rosa MI, RUMEL D. Risk factors for vulvovaginal candidiasis: an exploratory study. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2004; 26(1): 65-70.
- [53] Ferracini I, Oliveira RMW. Corrimto vaginal: causa, diagnóstico e tratamento farmacológico. *Infarma* 2005; 17(5/6): 82-6.
- [54] Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, *et al.* Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol* 2016; 42(6): 905-927.
- [55] Soong D, Einarson A. Vaginal yeast infections during pregnancy. *Can Fam Physician* 2009; 55(3): 255-256.
- [56] Alves IA, Camargo FP, Goulart LS. Identification by PCR and antifungal susceptibility of vaginal clinical Candida sp isolates. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010;

- 43(5): 575-579.
- [57] Dennerstein G. The treatment of *Candida* vaginitis and vulvitis. *Aust Prescr* 2001; 24(3): 62-4.