



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
CURSO DE BIOMEDICINA

**CANDIDA SPP FRENTE A RESISTÊNCIA AOS ANTIFÚNGICOS –
REVISÃO DE LITERATURA**

FLAVYA MARTINS RODRIGUES

GOIÂNIA-GO
2024

FLÁVYA MARTINS RODRIGUES

**CÂNDIDA SPP FRENTE A RESISTÊNCIA AOS ANTIFÚNGICOS –
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para conclusão da disciplina de TCC do Curso de Biomedicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás, sob a orientação da Prof^a Iasmim Ribeiro da Costa.

**GOIÂNIA – GO
2024**

RESUMO

Este estudo tem como objetivo geral relatar sobre a candidíase e em especial a candidíase vulvovaginal acometida pelo agente etiológico, *Candida albicans*, buscando conscientizar as pessoas, especialmente as mulheres, sobre essa infecção comum que afeta a região genital feminina e seus mecanismos de resistência. A candidíase é a infecção da pele e da mucosa causada por *Candida spp* e a espécie mais comum é a *Candida Albicans* que pode ocorrer em qualquer lugar, como em dobras da pele, espaços entre os artemhos, genitais, cutículas e mucosa oral. Assim, propõe-se aprofundar o conhecimento sobre o assunto, através de uma revisão narrativa da literatura referente ao diagnóstico, transmissão e resistência aos antifúngicos nos casos de *Candida albicans*. Como metodologia foram realizadas buscas de artigos nas plataformas Pubmed, Scielo e Google Acadêmico, entre o período de 2013 a 2023, utilizando os descritores: “*candida spp*”, “*candida albicans*”, “transmissibilidade”, “diagnóstico” e “resistência antifúngica”. O intuito dessa pesquisa é de contribuir, por meio de levantamento bibliográfico, com um material que seja útil para a prevenção e disseminação desta resistência. Por fim, ao concluir esta revisão de literatura, propõem-se estratégias para evitar e combater o surgimento de resistências aos antifúngicos, tais como: evitar o autodiagnóstico e a automedicação, realizar a correta identificação da espécie e a escolha do antifúngico mais adequado, além do uso correto das dosagens prescritas durante o tratamento.

Palavras-Chave: Candidíase. Vulvovaginal. Antifúngicos.

ABSTRACT

This study's general objective is to report on candidiasis and in particular vulvovaginal candidiasis affected by the etiological agent, *Candida albicans*, seeking to raise awareness among people, especially women, about this common infection that affects the female genital region and its resistance mechanisms. Candidiasis is an infection of the skin and mucosa caused by *Candida spp* and the most common species is *Candida Albicans*, which can occur anywhere, such as in skin folds, spaces between the toes, genitals, cuticles and oral mucosa. Therefore, it is proposed to deepen knowledge on the subject, through a narrative review of the literature regarding diagnosis, transmission and resistance to antifungals in cases of *Candida albicans*. As a methodology, articles were searched on the Pubmed, Scielo and Google Scholar platforms, between the period 2013 and 2023, using the descriptors: “*candida spp*”, “*candida albicans*”, “transmissibility”, “diagnosis” and “antifungal resistance”. The aim of this research is to contribute, through bibliographical research, with material that is useful for the prevention and dissemination of this resistance. Finally, at the conclusion of this literature review, strategies are proposed to avoid and combat the emergence of resistance to antifungals, such as: avoiding self-diagnosis and self-medication, carrying out the correct identification of the species and choosing the most appropriate antifungal, in addition correct use of prescribed dosages during treatment.

Keywords: Candidiasis. Vulvovaginal. Antifungals.

INTRODUÇÃO

O gênero de fungos *Candida* se caracteriza por um grupo de pequenas leveduras unicelulares (4-6µm) que causam infecções oportunistas em seres humanos, existindo cerca de 200 diferentes espécies, no entanto, pouco mais de 20 espécies são nocivas ao homem (COLOMBO *et al.*, 2013).

A *Candida* se reproduz de forma assexuada por brotamento e em pessoas saudáveis estão presentes nas áreas mucosas dos tratos gastrointestinal e genitourinário, sem apresentar sintoma de doença. No entanto, quando o equilíbrio normal da microbiota é interrompido ou o sistema imunológico do hospedeiro é comprometido, as leveduras tendem a ser agressivas e tornam-se patogênicas em condições de baixa imunidade do hospedeiro. Por tais características são considerados patógenos oportunistas (BROOKS *et al.*, 2014).

A transmissão do patógeno pode ocorrer pelo contato com mucosas e secreções cutâneas de um portador por contato sexual, por água contaminada e por transmissão vertical durante o parto normal (FELIX *et al.*, 2017).

As leveduras são identificadas pela análise de suas características morfológicas e de provas bioquímicas para diferenciação entre as espécies. As características morfológicas da maioria dos isolados deste gênero incluem a observação de cistosporos, pseudohifas (às vezes micélio) e eventualmente, a depender das condições de crescimento pode ocorrer também a formação de clamidoconídios (*C. albicans* e *C. dubliniensis*) (PEIXOTO *et al.*, 2014).

As provas bioquímicas são baseadas na assimilação de nitrogênio e de carboidratos (auxonograma), fermentação de carboidratos (zimograma), prova da ureia e teste do tubo germinativo (PEIXOTO *et al.*, 2014).

Nos últimos anos, aumentou bastante o número de infecções fúngicas causadas por *Candida spp*, sendo considerada a quarta principal causa de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS). A mortalidade é alta em caso de infecção sistêmica (MEGRI *et al.*, 2020).

A profilaxia ou o tratamento prolongado com antifúngicos tem aumentado a incidência de isolados clínicos de *Candida spp* resistentes a esses fármacos. Nesse sentido, a identificação e caracterização desses isolados em nível molecular são importantes para o entendimento da propagação das espécies de *Cândida* e dos mecanismos de resistência aos antifúngicos (RODRIGUES *et al.*, 2013).

A vulvovaginite por *Candida spp*, ou candidíase vulvovaginal (CVV), é uma infecção genital comum, que ocorre por multiplicação excessiva da levedura presente na

microbiota vaginal de mulheres em fase reprodutiva (BRANDOLT *et al.*, 2017).

A candidíase vulvovaginal classificada como não complicada é descrita por sintomas leves e/ou moderados e esporádicos, como agente etiológico a *C. albicans* e ausência de comorbidades. A candidíase vulvovaginal complicada é descrita quando há sintomas intensos; recorrência de quatro ou mais episódios ao ano; agente etiológico não *albicans* (*C. glabrata*, *C. krusei*); presença de comorbidades como diabetes e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou gestação, uso de tamoxifeno, uso de antibióticos, assim como hábitos alimentares inapropriados e de vestimentas propícios ao crescimento contínuo dos fungos (SOBEL, 2014).

Considerando o exposto, o objetivo geral deste estudo consiste em relatar sobre a candidíase e em especial a candidíase vulvovaginal acometida pelo agente etiológico, *Candida albicans*, buscando conscientizar as pessoas, especialmente as mulheres, sobre essa infecção comum que afeta a região genital feminina e seus mecanismos de resistência.

MATERIAIS E MÉTODO

Para o alcance dos objetivos propostos foi realizada uma pesquisa de caráter bibliográfico, de natureza qualitativa e contextual, analisando informações em livros e em bases de dados virtuais, como: *United States National Library of Medicine (PubMed)*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *Elsevier's Scopus (SCOPUS)*, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Google Acadêmico, dentre outros.

Incluiu-se artigos de: revisão; estudos epidemiológicos; de pesquisas laboratoriais e tese de doutorado com ano de publicação entre 2013 a 2023, redigidos em português e inglês, utilizando os descritores: “*Candida albicans*”, “vulvovaginal candidiasis”, “vulvovaginal”, “tratamento”, “antifúngicos”, “diagnósticos” e “resistência antifúngica”. Excluiu-se os artigos repetidos, publicados nas bases de dados anteriormente a 2013 e os que não apresentavam qualquer relação com a questão norteadora.

1 GÊNERO CANDIDA E A CANDIDÍASE

A *Candida albicans*, uma espécie polimórfica patogênica do gênero cândida que se apresenta como células leveduriformes (blastoconídeos) e/ou com crescimento filamentosos na forma de hifas verdadeiras e/ou pseudo-hifas. Na morfologia celular, a formação de hifas está diretamente relacionada a capacidade de invasão ao tecido do hospedeiro, enquanto a

forma leveduriforme está associada a adesão a célula do hospedeiro (MAYER *et al.*, 2013).

A *Candida albicans* adquiriu a capacidade de colonizar diferentes partes do ser humano, sendo esta uma das principais razões pelas quais é a infecção mais comum deste gênero. Esses locais possuem microbiota distinta, bem como características físico-químicas diferentes, o que ressalta sua capacidade de adaptação às duras condições do local de colonização. As principais causas de virulência relatadas para espécies de *Cândida* incluem: secreção de enzimas hidrolíticas, expressão de adesinas e invasinas, bomba de efluxo, formação de biofilme e morfologia celular (ROCHA *et al.*, 2021).

Essa virulência impulsiona as infecções por *Candida*, denominadas candidíase, uma doença fúngica multifacetada, incluindo infecções mucosa cutâneas, viscerais e disseminadas. É ocasionada pelo desequilíbrio entre o fungo, mucosa e mecanismos de defesa do hospedeiro, beneficiando a transição do patógeno comensal para patogênico, além de que, fora essas condições, o gênero faz parte da microbiota normal do ser humano (RIBEIRO *et al.*, 2019).

A multiplicação de *C. albicans* e não *albicans* sucede por inúmeros fatores que provocam e ocasionam a manifestação ou sintomas da candidíase e estão ligadas as alterações da imunidade, incluindo a AIDS, pacientes em corticoterapia, em uso de antibioticoterapia, em tratamento quimio ou radioterápico, velhice, gravidez e crianças de nascimento prematuro; reposição hormonal e uso de hormônios esteroides, entre outros (PAPPAS *et al.*, 2018).

A *C. albicans* possui dois mecanismos para invadir as células hospedeiras: endocitose induzida e penetração ativa, que são estimulados tanto pela alteração na temperatura corporal, ou seja, acima de 36,5°C, como também pela mudança no pH sanguíneo e tissular, o que colabora para a propagação da levedura, e desenvolvimento da doença (DADAR *et al.*, 2018).

Segundo Chaves *et al.*, (2021), a *C. albicans* apresenta uma diversidade clínica bastante extensa, como: candidíase cutâneo-mucosa e candidíase invasiva ou sistêmica. A candidíase cutâneo-mucosa consiste em manifestações superficiais, nas seguintes formas: candidíase intertriginosa, onicomicose, candidíase oral, vulvovaginite, balanopostite e candidíase cutâneo-mucosa crônica. A candidíase invasiva caracteriza-se por apresentar infecções profundas ou invasivas, podendo localizar-se em um órgão ou disseminar-se via sanguínea (candidemia).

O agente etiológico presente em 80% a 92% dos casos de CVV é a *Candida albicans*; as espécies não *albicans*, como a *glabrata*, *tropicalis*, *krusei*, *parapsilosis* são

responsáveis pelos demais casos. Em algumas mulheres, de 10% a 20%, a colonização pelo fungo pode ocorrer de maneira assintomática sem requerer tratamento e regredir durante a vida reprodutiva sem causar danos, na vez que a levedura pode fazer parte do meio ambiente vaginal. Todavia, 5% das mulheres apresentam inabilidade de controle do processo agudo, o que leva à instalação da forma recorrente do agravo (BRASIL, 2022).

Assim, o autodiagnóstico e consequente a automedicação contribuem para ativar os mecanismos de resistência aos antifúngicos disponíveis no mercado para tratar a candidíase sistêmica e invasiva. Salientando que as infecções fúngicas tem se tornado um grave problema de saúde pública, principalmente quando associadas a pacientes em unidade de terapia intensiva (UTI), uso de terapias imunomoduladoras, imunossuprimidos e portadores do vírus HIV (SANTOS, 2018).

1.2 Candidíase vulvovaginal

É a forma mais comum de candidíase mucosa. Suas lesões podem estar associadas a eritema e edema da mucosa vaginal. As principais manifestações clínicas são coceira intensa e presença de secreção de coloração branca e aspecto semelhante a coalhada. Dispareunia, disúria e irritação vaginal também podem estar presentes. Os sintomas tendem a se agravar durante a micção, após relação sexual, exploração ginecológica ou, até mesmo, quando a paciente se deita (SOARES *et al.*, 2018). Tais sintomas podem impactar negativamente a qualidade de vida da mulher.

A transmissão é endógena, ocorrendo de várias formas: através do contato com mucosas e secreções em pele de portadores ou doentes, contato sexual, água contaminada e transmissão vertical durante o parto normal. A principal fonte de leveduras vaginais, é o trato gastrointestinal, por onde são veiculadas para a vagina por autoinoculação onde se adaptam e desenvolvem. 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 patógenos. As espécies de *Cândida* são uma exceção, pois proliferam em ambiente ácido (SOARES *et al.*, 2018).

Para um diagnóstico correto, exames laboratoriais são prescritos para confirmar a suspeita clínica, tais como: a) A medição do pH vaginal; b) Exame citológico Papanicolaou, que possibilita o rastreamento do câncer do colo do útero e diagnóstico também para candidíase vulvovaginal; c) Coloração pelo Gram é utilizada para identificar a verdadeira causa da infecção, uma vez que as leveduras apresentam-se como Gram-positivas; além de

outros exames que se fizerem necessários. Se disponível, o ágar cromogênico facilita diferenciação entre as espécies de *Candida*, sendo preferido na investigação da CVV (SANCHES *et al.*, 2020).

Para a citologia a fresco, utiliza-se soro fisiológico e hidróxido de potássio a 10%, a fim de visibilizar a presença de hifas e/ou esporos dos fungos. Diante de forte suspeita de CVV, mas com citologia a fresco negativa, deve-se realizar cultura vaginal específica em meios de Sabouraud, Nickerson ou Microstix-candida. Para o diagnóstico diferencial da CVVR, deve-se considerar líquen escleroso, vulvovestibulite, dermatite vulvar, vulvodínea, vaginite citolítica, vaginite inflamatória descamativa, formas atípicas de herpes genital e reações de hipersensibilidade (SOBEL, 2017; PAPPAS *et al.*, 2018).

Vários motivos têm sido associados a candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR), como estado imunocomprometido, diabetes mellitus, genética, frequência de atividade sexual, hábitos de higiene, disbiose do microbioma vaginal, e ainda origens idiopáticas (ERFANINEJAD *et al.*, 2022). De acordo com dados da literatura, a candidíase vulvovaginal (CVV) se torna recorrente quando a mulher desenvolve pelo menos três a quatro episódios a cada doze meses (CIANCI *et al.*, 2020).

Além disso, a resistência a medicamentos ou subsolagens também é uma preocupação relevante. A resistência aos antifúngicos é agravada pelo autodiagnóstico e automedicação, o que aumenta os riscos de recorrência devido a tratamentos incorretos ou inadequados (NYIRJESY *et al.*, 2022).

2 FATORES DE VIRULÊNCIA ASSOCIADOS ÀS ESPÉCIES DE CANDIDA

2.1 Formação de biofilme por *C. albicans*

O biofilme é uma comunidade microbiana, inserido em uma matriz de substância polimérica extracelular produzida e excretada por esses micro-organismos. São formados a partir de uma grande variedade de superfícies, incluindo tecidos vivos, caracterizando como importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doenças infecciosas (JAMAL *et al.*, 2018).

Tang *et al.*, (2016) corrobora com essa informação ao afirmar que a formação do biofilme depende das características da superfície, do micro-organismo, do meio de crescimento e das condições ambientais, o que contribui para que ocorram mudanças na estruturação de um biofilme e conseqüentemente para a resistência dessas comunidades às situações de estresse ambiental como agentes antimicrobianos, sanitizantes, antibióticos,

defesa imunológica e condições físicas adversas (BUOMMININO *et al.*, 2014).

Todo o processo de desenvolvimento destas comunidades ocorre em três fases e dura aproximadamente de 24 a 48 horas. Inicialmente, as células planctônicas, na forma de levedura aderem à superfície do substrato. Depois, ocorre a interação destas com superfícies hidrofóbicas e eletrostáticas. A produção de adesinas pela levedura e a aderência de plaquetas e fibrinas do hospedeiro ao substrato. Na fase secundária as células aderidas proliferam formando micro colônias e começam a produzir a matriz extracelular. Após os genes são responsáveis na transição de leveduras para hifas, na arquitetura da parede celular, na coesividade do biofilme dada pela matriz (PONDE *et al.*, 2021; ATRIWAL *et al.*, 2021 *apud* CRUZ, 2023, p. 23).

2.2 Biofilme como fator de virulência da *C. albicans*

Como exposto no tópico anterior, a *C. albicans* e suas espécies análogas são hábeis o suficiente para assumir uma estratégia de patogenicidade, que é a formação de biofilme, para iniciar e manter infecções, em particular em pacientes sem defesa imunológica, ou seja, hospedeiros doentes (BUOMMININO *et al.*, 2014).

Dois tipos diferentes de biofilmes podem estar envolvidos na candidíase vaginal: biofilmes abióticos que requerem um substrato plástico ou metálico, como dispositivos intrauterinos (DIU) e biofilmes bióticos que utilizam o epitélio vaginal como base de suporte. (MUZNY e SCHWEBKE, 2015).

Os biofilmes bióticos associados ao epitélio foram considerados mais importantes na patogênese da candidíase vaginal recorrente, pois muitas pacientes sofrem de infecções recorrentes sem qualquer dispositivo intrauterino implantado ou após a remoção do DIU (CAKIROGLU *et al.*, 2015).

Os biofilmes bióticos relacionados ao epitélio cultivados em um ambiente vaginal dinâmico podem diferir dos biofilmes abióticos *in vitro* de muitas maneiras diferentes, incluindo sua suscetibilidade aos antifúngicos convencionais (BJARNSHOLT *et al.*, 2013).

É, plausível, supor que os biofilmes bióticos cultivados no epitélio vaginal podem também abrigar um pequeno número de células persistentes. É comum que o tratamento dessas células persistentes seja difícil e complicado, pois os agentes antimicrobianos convencionais não erradicarão as células persistentes residentes em biofilmes, salvo se utilizados em doses mais elevadas por um período prolongado (YANG *et al.*, 2015; WU *et al.*, 2019).

Portanto, a formação de biofilme por *C. albicans* no epitélio vaginal leva a alta resistência antifúngica, assim como, a formação de biofilmes bióticos no epitélio vaginal promove a formação de células persistentes, sendo esta formação um dos mais importantes fatores de virulência de *C. albicans*, o que contribui para o surgimento e recorrência da candidíase vaginal (YANG *et al.*, 2015; WU *et al.*, 2019).

3 TERAPÊUTICA E RESISTÊNCIA ANTIFÚNGICA

3.1 Antifúngicos utilizados na terapêutica da candidíase vulvovaginal

O tratamento convencional da candidíase sistêmica se sustenta no estado clínico do paciente, a espécie de *Candida* isolada e seu perfil de sensibilidade aos antifúngicos. Os antifúngicos mais comuns e que são usados para o tratamento da doença são: a) equinocandinas; b) poliênicos e c) azólicos que atuam na membrana celular fúngica, todavia, não existe consenso em relação a melhor eficácia entre eles, devido as dificuldades nos testes de suscetibilidade *in vitro* (SCHEIBLER *et al.*, 2017).

Conforme os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis - IST's publicado pelo Ministério da Saúde em 2022, com orientações para o tratamento da CVV e CVVR, é proposto o seguinte esquema (Quadro 1):

Quadro 1. Tratamento para CVV e CVVR.

| | 1ª Opção | 2ª Opção | Tratamento em Gestantes | Casos Recorrentes |
|--------------------------------|---|--|---|--|
| Candidíase Vulvovaginal | Miconazol -creme a 2%, via vaginal, um aplicador cheio à noite ao deitar-se, por 7 dias. OU Nistatina 100.000 UI, uma aplicação via vaginal, à noite ao deitar-se, por 14 dias. | Fluconazol 150 mg, via oral (VO), dose única. OU Itraconazol 100 mg, 2 comprimidos, VO, 2x ao dia, por 1 ao dia. | É comum que ocorra a CVV durante a gestação, podendo apresentar recidivas pelas condições propícias do pH vaginal que se estabelecem nesse período. O tratamento deve ser realizado somente por via vaginal, sendo que o tratamento oral está contraindicado na gestação e na lactação. | Indução: fluconazol 150mg, VO, 1x/dia, dias 1, 4 e 7. OU Itraconazol 100mg, 2 comprimidos, VO, 2x/dia, por 1 dia. OU Miconazol creme vaginal tópico diário, por 10-14 dias. Manutenção: fluconazol 150mg, VO, 1x/semana, por 6 meses. OU Miconazol creme vaginal tópico, 2x/semana. OU Ácido bórico 600 mg 1 óvulo a noite por 7 dias (Indicado para tratar cândida não-albicans ou cândida resistente ao fluconazol, mulheres com candidíase de repetição ou que não respondem ao tratamento convencional. |

Fonte: Quadro adaptado do Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, 2022.

Para Gomez e Lopez (2022), o tratamento para CVV mais utilizados correspondem ao grupo dos azólicos. Entre os fármacos desta classe, o fluconazol é o mais recomendado, principalmente em casos de CVVR. (GÓMEZ; LÓPEZ, 2022).

Alikhani *et al.*, (2022), salienta que o uso excessivo do medicamento Fluconazol levou à resistência ao mesmo nos últimos anos. Com uso indiscriminado associando às limitações de antifúngicos disponíveis no mercado, o perfil de resistência fúngica se elevou, devido a eventos multifatoriais que envolvem modificações moleculares o que afeta a eficácia farmacodinâmica da droga.

Percebe-se que o tratamento dessa infecção não é tão simples, exigindo em alguns casos o uso prolongado de medicação para obter sua cura. Isso se deve ao fato de muitas vezes as pessoas considerarem a candidíase um problema corriqueiro e se autodiagnosticam e se automedicam. Além disso, a decisão de qual medicamento a ser utilizado depende do critério médico, quadro clínico e característica de cada paciente (PEIXOTO *et al.*, 2014).

Ressalta-se, quando a *C. albicans* não é a responsável pela candidíase vulvovaginal, o tratamento dispensado à paciente deve ser prescrito conforme a Candida isolada; geralmente a pesquisa do tipo de candida em que a paciente é acometida, é realizada em casos de infecção recorrente ou de difícil eliminação (SOBEL, 2014).

Do ponto de vista nutricional, dietas pouco saudáveis, pobres em nutrientes, como as dietas atuais e as ocidentais, alimentos ultra processados, cheios de aditivos químicos, gorduras e açúcares em excesso é capaz de devastar a microbiota intestinal e causar danos à saúde vaginal, tornando-a mais suscetível à colonização por fungos (LIANG *et al.*, 2018).

Quando ocorre o desequilíbrio dessa microbiota adentramos no quadro de disbiose, que é caracterizado pela relação desarmônica nesse ambiente, influenciando negativamente a homeostase, resultando na alteração do sistema imunológico e da saúde do trato urogenital das mulheres. Esse estado disbiótico é uma causa do agravamento de doenças e infecções, dentre elas a CVV (CORDEIRO *et al.*, 2022).

Nesse sentido, é importante promover uma alimentação saudável e equilibrada, com ênfase na ingestão de nutrientes essenciais para fortalecer o sistema imunológico, como as vitaminas A, C, D e E (HERINGER *et al.*, 2023).

Assim como o zinco, o selênio por terem propriedades antifúngicas e os ácidos graxos, o ômega-3 podem ajudar a reduzir a inflamação e fortalecer o sistema imunológico, tornando o organismo mais resistente à infecção (MORAIS; COMINETTI, 2020).

De acordo com Andrade (2019), o uso dos probióticos tem sido eficaz no tratamento da candidíase de repetição, pois a microbiota intestinal é totalmente relacionada à saúde

urogenital feminina e ao sistema imune. Os *Lactobacillus*, que são as principais bactérias probióticas, corrigem a disbiose e estimulam a resposta de macrófagos, minimizando os processos inflamatórios.

A suplementação de probióticos para recuperação da candidíase foi analisada na revisão de Paludo e Marin (2018), e ambos concluíram que os probióticos atuam como recursos terapêuticos facilitadores no controle da CVV, incluindo as candidíases de repetição.

3.2 A resistência de *C. albicans* a antifúngicos

A resistência aos antifúngicos, clínica ou *in vitro*, ocorrem quando as células dos fungos adquirem resistência ao fármaco ou é inerente ao próprio microrganismo. Esta resistência acontece quando as alterações na rota da biossíntese dos esteróis e da expressão do gene ERG 11 envolvidos na síntese da enzima 14 α -Demetilase reduzem o acúmulo intracelular da droga e a inativação da mesma. Várias espécies de leveduras do gênero *Cândida* têm a habilidade de produzir biofilme, inclusive *C. albicans* (VIEIRA *et al.*, 2017).

Sobre a resistência de *Candida albicans*, esta ocorre por diferentes mecanismos, tais como: mutação e recombinação mitóticas, com estruturação de componentes-alvo dos antifúngicos com menor afinidade de ligação a ele, por superexpressão de bombas de efluxo e formação de biofilmes. (VIEIRA *et al.*, 2017).

Com o uso indiscriminado, a automedicação de drogas antifúngicas, há diversos relatos de resistência aos medicamentos antifúngicos, evidenciando a necessidade de compreender os mecanismos celulares moleculares no desenvolvimento da resistência aos antifúngicos. A capacidade desses microrganismos de desenvolverem resistência aos antifúngicos disponíveis no mercado é uma preocupação crescente, visto que a quantidade de fármacos disponíveis para o tratamento é reduzida quando comparados aos antibacterianos (CORTÉS *et al.*, 2019).

O que torna as doenças causadas por isolados resistentes de difícil tratamento, sendo necessário em alguns casos, o uso de fármacos com toxicidade elevada, aumentando o risco ao paciente. A *Cândida spp.* possui alta capacidade de produção, causando inúmeras doenças, além de ter resistências às terapias, e assim, dificultar a cura do paciente (CONTE, 2021).

A *Candida Krusei*, por exemplo, costuma ser resistente ao Fluconazol por via oral, mas responde bem Cotrimazol, Miconazol ou Terconazol intravaginal por 7 a 14 dias, nas doses listadas para *Candida albicans* (CONTE, 2021).

É importante salientar que a eficácia do tratamento depende também de fatores,

como: penetração e distribuição do agente antifúngico, dose apropriada, mecanismo de ação, interação com outros fármacos, estado imunológico do paciente e local da infecção (CONTE, 2021).

Assim, destaca-se a importância de identificar o agente etiológico por ensaios laboratoriais, selecionando o agente antifúngico mais adequado para o tratamento ter o efeito desejado. Por exemplo, usa-se o ácido bórico como primeira opção durante o tratamento da candidíase vaginal, sendo eficiente para pacientes infectados por *Candida não-albicans* ou nos casos de candidíase vulvovaginal recorrente, quando o tratamento pelos fármacos convencionais não é eficaz (CHEW & THAN, 2016).

CONCLUSÃO

Esse estudo é de extrema importância para difundir os conhecimentos acerca da Candidíase vulvovaginal que ataca principalmente a população feminina, e, conseqüentemente, gera impactos negativos na qualidade de vida.

Constatou-se que o gênero *Candida* provoca infecções oportunistas nos indivíduos, quando há um desequilíbrio na microbiota normal, sendo inativas como comensais vaginais, podendo habitar outras partes do corpo humano. Averiguou-se que a candidíase vaginal, moléstia de fácil diagnóstico, em alguns casos se torna recorrente, o que complica bastante o tratamento, apesar das diversas opções terapêuticas disponíveis.

Verificou-se também que são vários fatores que aumentam a prevalência da candidíase vulvovaginal, tais como: a resistência aos antifúngicos, intrínsecas ou adquiridas, que dependem tanto da espécie de *Cândida*, como do fármaco e do hospedeiro.

Por fim, ao concluir esta revisão de literatura, propõem-se estratégias para evitar e combater o surgimento de resistências aos antifúngicos, tais como: evitar o autodiagnóstico e a automedicação, realizar a correta identificação da espécie e a escolha do antifúngico mais adequado, além do uso correto das dosagens prescritas durante o tratamento, incorporar estratégias nutricionais para o fortalecimento do sistema imunológico, com o intuito de promover um equilíbrio saudável da microbiota vaginal e reduzir o risco de recorrência.

REFERÊNCIAS

- ALIKHANI, T. et al. **Resistência a Drogas e Formação de Biofilmes em Espécies de Candida de Origem Vaginal**. *Jornal iraniano de saúde pública*, [SL], p. 913-918, 19 abr. 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.18502/ijph.v51i4.9253>.
- ANDRADE, V. L. A. **Candidíase de repetição: uso de probióticos como terapia complementar**. Portal PEBMED. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis**. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. Disponível: https://www.gov.br/aids/ptbr/centrais-deconteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022_isbn-1.pdf/view. Acesso em: setembro de 2023.
- BJARNSHOLT, T., ALHEDE, M., ALHEDE, M., EICKHARDT-SORENSEN, SR, MOSER, C., KUHL, M., et al. **O biofilme in vivo**. *Tendências Microbiol* 21, 466–474. 2013.
- BROOKS, GEO F., et al. **Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick & Adelberg-26**. AMGH Editora, 2014.
- BUOMMINO E, SCOGNAMIGLIO M, DONNARUMMA G, FIORENTINO A, ABROSCA BD. **Avanços recentes em abordagens anti-biofilme baseadas em produtos naturais para controlar infecções**. *MiniReviews Med Chem*. 2014; 14:1169–82.
- CAKIROGLU, Y., CALISKAN, S., DOGER, E., OZCAN, S. E CALISKAN, E. **A remoção do DIU-CU em pacientes com Candida formadora de biofilme realmente mantém a regressão dos sintomas clínicos?** 2015. *J. Obsteto. Ginecol.* 35, 600–603. doi: 10.3109/01443615.2014.986442.
- CIANCI, A.; CICINELLI, E.; COLACURCI, N.; LEO, V.; PERINO, A.; PINHO, A.; BARTOLO, E.; RANDAZZO, CL; ESPOSITO, G.; CHIAFFARINO, F. **Diagnóstico e tratamento da candidíase vulvovaginal: abordagem prática**. *Revista Italiana de Ginecologia e Obstetrícia*, [SL], v. 32, n. 04, pág. 261. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.36129/jog.32.04.05>.
- CHAVES, Á. G.; COSTA, V. M. Da; BRITO, M. de V. **Candida auris: iminência de uma nova pandemia?** RECIMA21: *Revista Científica Multidisciplinar*, [s. l.], v. 2, n. 4, e24287, 2021. Doi: <https://doi.org/10.47820/recima21.v2i4.287>. Disponível em: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/287>. Acesso em: setembro de 2023.
- CHEW, S.Y.; THAN, L.T.L. **Vulvovaginal candidosis: Contemporary challenges and the future of prophylactic and therapeutic approaches**. *Mycoses*, v. 59, n. 5, p. 262–273, 2016.
- COLOMBO, A. et al. **Diretrizes brasileiras para o gerenciamento da candidíase - um relatório conjunto da reunião de três sociedades médicas: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia e Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v.17, n.3, p.283-312, 2013.

CORDEIRO, E. da S.; MATOS, L. S. C. de; MAYNARD, D. a C. **Candidíase: dietoterapia e o uso de cepas como coadjuvantes no tratamento.** Research, Society and Development, [Internet], v. 11, n. 9, p. 1-12, 8 jul. 2022.

CONTE, Júlia. **Uma revisão das novas alternativas terapêuticas e principais formulações tópicas utilizadas no tratamento da candidíase vaginal.** 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/223486/TCC%0Julia%20Conte%20-%20Vers%C3%A3o%20final.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

CORTÉS, J.C.G. *et al.* **A parede celular fúngica como alvo para o desenvolvimento de novas terapias antifúngicas.** Avanços em Biotecnologia, 2019.

CRUZ, GABRIELA SILVA. **Atividade antifúngica de fragmentos peptídicos derivados da Crotalicidina frente a Candida spp.** 2023. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/72674/4/2023_tese_gscruz.pdf. Acesso em: 14 de agosto de 2023.

DADAR, M., *et al.* **Candida albicans - Biologia, caracterização molecular, patogenicidade e avanços no diagnóstico e controle - Uma atualização.** Patogênese microbiana, vol. 117, pp. 128-138, 2018.

ERFANINEJAD, M.; *et al.* **Barreiras e facilitadores da adesão ao tratamento entre mulheres com candidíase vulvovaginal: um estudo qualitativo.** European Journal of Medical Research, v. 27, n. 1, p. 1-12, 21 dez. 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/-022-00938-y>

FÉLIX, T.C.; MENEZES, R.P.; BERARDI, MC; RÖDER, DVDB; PEDROSO, R. **Espécies de S. Candida no trato genital de mulheres atendidas em um hospital universitário por intervenções ginecológicas.** Revista Brasileira de Medicina e Saúde Humana, v. 5, n. 1, pág. 13-18, 2017.

GÓMEZ, L. R. H.; LÓPEZ, V. C. **Perfil de resistência aos antifúngicos no tratamento da candidíase vaginal: diagnóstico de agentes etiológicos.** Revista Havana de Ciências Médicas, Havana, v. 21, n. 2, p. 1-7, abr. 2022.

HERINGER, P. N. *et al.* **Nutrição funcional e candidíase vulvovaginal: evidências científicas e recomendações práticas.** Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, São Paulo, v. 9, n. 9, p. 218–231, 29 set. 2023.

JAMAL, M. *et al.* **Biofilme bacteriano e infecções associadas.** Jornal dos Chineses Ordem dos Médicos, v. 81, n. 1, pág. 7-11, jan. 2018. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1726490117302587?token=08930F99772A5BD778A59FA93D42AED0CA5CA4EEAF4A9FDF398071178C7EF5E2B5F5CB1F783ECB0379D0F94079709E9A>. Acesso em setembro de 2023.

LIANG, S. *et al.* **Recognizing depression from the microbiota–gut–brain axis.** International journal of molecular sciences, v. 19, n. 6, p. 1592, 2018.

MAYER, F.L., WILSON, D., & HUBE, B. **Mecanismos de patogenicidade de Candida albicans.** Virulência, 2013; 4(2), 119-128. Disponível em: <https://doi.org/10.4161/viru.22913>. Acesso em agosto de 2023.

MEGRI, Y.; ARASTEHFAR, A. *et al.* **Candida tropicalis é a espécie de levedura mais**

prevalente causando candidemia em Argélia: a necessidade urgente de gestão antifúngica e medidas de controle de infecção. Resistência Antimicrobiana e Controle Infeccioso, v. 9, p. 50, 2020. doi: 10.1186/s13756-02000710-z.

MORAIS, C. C.; COMINETTI, C. **Micronutrientes e compostos bioativos de alimentos: Selênio.** In: COMINETTI, C.; COZZOLINO, S. M. F. Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição: nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença. 2. ed. rev. Brasil: Manole, 2020. Cap. 14, p. 298-322.

MUZNY CA, SCHWWEBKE JR. **Patogênese da Vaginose Bacteriana: Discussão das Hipóteses Atuais.** J Infect Dis. 2016, 15 de agosto; 214 Suplemento 1 Suplemento 1):S1-5. doi: 10.1093/infdis/jiw121. PMID: 27449868; PMCID: PMC4957507.

NYIRJESY, P.; BROOKHART, C.; LAZENBY, G.; SCHWEBKE, J.; SOBEL, J. D. **Candidíase vulvovaginal: uma revisão das evidências para as diretrizes de tratamento de 2021 dos centros de controle de doenças e prevenção de infecções sexualmente transmissíveis.** Clinical Infectious Diseases, [SL], v. 74, n. 2, pág. 162-168, 13 abr. 2022. DOI:<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab1057>.

PALUDO, R. M.; MARIN, D. **Relação entre candidíase de repetição, disbiose intestinal e suplementação com probióticos: uma revisão.** Revista Destaques Acadêmicos, v. 10, n. 3, 2018.

PAPPAS, P.G., LIONAKIS, M.S., ARENDRUP, M.C., OSTROSKY-ZEICHNER, L., & KULLBERG, B.J. **Candidíase invasiva.** Nature Reviews Disease Primers, 2018; 4, 18026. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>.

PEIXOTO, J. V. *et al.* **Candidíase: uma revisão de literatura.** Minas Gerais, Braz J Surg Clin Res, v. 8, p. 75- 82, 2014.

RIBEIRO FC. *et al.* **Mecanismos de ação de probióticos sobre Candida spp. e prevenção da candidíase: uma atualização.** Jornal de Microbiologia Aplicada, 2019; 129: 175-185.

ROCHA WRV *et al.* **Gênero Candida: Fatores de Virulência, Epidemiologia, Candidíase e Mecanismos de Resistência.** Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento, 2021;10(4): 1-14.

RODRIGUES, M. T.; GONÇALVES, A. C.; ALVIM, M. C.; CASTELLANO FILHO, D. S.; ZIMMERMMANN, J.B.; SILVA, V. L.; DINIZ, C. G. **Associação entre cultura de secreção vaginal, características sociodemográficas e manifestações clínicas de pacientes com diagnóstico de candidíase vulvovaginal.** Rev Bras Ginecol Obstet.; 35(12):554-61,2013.

ROSATI D, et al. **Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: an immunological perspective.**

Microorganisms, 2020; 8(2): 144

SANCHES, José Marcos et al. **Laboratorial Aspects of Cytolytic Vaginosis and Vulvovaginal Candidiasis as a Key for Accurate Diagnosis: a pilot study.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / Rbgo Gynecology And Obstetrics, [S.L.], v. 42, n. 10, p. 634-6

41, out. 2020. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1715139>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/w8gFJ4KGpYXgcDpxhSd8tTG/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 01 de outubro de 2023.

SANTOS, ANDRESSA SANTANA. **Caracterização de espécies de Candida provenientes de infecção da mucosa vulvovaginal de mulheres atendidas no Hospital das Clínicas em Goiânia-GO.** 2018. Dissertação de Mestrado - (Mestrado em Medicina Tropical e Saúde Pública), Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2018.

SOARES, D. M. et al. **Candidíase vulvovaginal: uma revisão de literatura com abordagem para Candida albicans.** Braz. J. Surg. Clin. Res. v. 25, n. 1, p. 28-34, dez. 2018 – fev. 2019. ISSN 2317-4404. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20181204_202650.pdf. Acesso em: setembro de 2023.

SOBEL JD. **Genital candidiasis.** *Medicine [Internet]*. 2014 Jun [cited 2020 Sep8];42(7):364-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2014.04.006>. Acesso em: 14 de setembro de 2023.

SCHEIBLER, Elusa. **Efeito do uso concomitante de clorexidina e nistatina sobre a atividade antifúngica da droga: estudo in vitro.** Programa de Pós-Graduação em Odontologia MS thesis. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2017.

VIEIRA, A. J. H.; SANTOS, J. I. **Mecanismos de resistência de Candida albicans aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina.** RBAC. 2017; 49 (3): 235- 9.

WU, X., ZHANG, S., XU, X., SHEN, L., XU, B., QU, W., et al. **Polimetacrilatos derivados de RAFT como tratamento superior para candidíase vulvovaginal recorrente, visando biofilmes bióticos e células persistentes.** 2019. Frente. Microbiol. 10:2592. doi: 10.3389/fmicb.2019.02592

YANG, S., HAY, ID, CAMERON, DR, SPEIR, M., CUI, B., SU, F., et al. **O regime antibiótico baseado na análise populacional de células persistentes residentes erradica os biofilmes de Staphylococcus epidermidis.** 2015.Ciência. Rep. 5:18578.

YING, C., ZHANG, H., TANG, Z., CHEN, H., GAO, J. E YUE, C. **Suscetibilidade antifúngica e tipagem molecular de 115 isolados de Candida albicans obtidos de pacientes com candidíase vulvovaginal em 3 maternidades de Xangai.** Med. Mycol. 2016. 54, 394–399. doi: 10.1093/mmy/myv082.