



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Candidíase Vulvovaginal: uma revisão da literatura

Beatriz da Silva Francisco

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:

Professora Doutora Mónica Sofia Leal Condinho

2024



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Candidíase Vulvovaginal: uma revisão da literatura

Beatriz da Silva Francisco

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:

Professora Doutora Mónica Sofia Leal Condinho

2024

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

[Beatriz Francisco]

Copyright© 2024 Beatriz Francisco

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

“O único lugar onde o sucesso vem antes do trabalho é no dicionário.”

Albert Einstein

Agradecimentos

Começo por agradecer à minha família, pais, irmãos, avó, tios e prima, que sempre fizeram todos os possíveis para que me fossem dadas as melhores condições, apoio incondicional e motivação para a conclusão destes longos 5 anos.

Às minhas amigas, Alexandra, Ana Rita, Andreia e Beatriz que me acompanharam de alma e coração nesta caminhada, sem elas não teria sido a mesma coisa. Um especial agradecimento ao meu amigo Daniel, por estar sempre disponível para esclarecermos dúvidas juntos. Ficam as memórias de tempos de diversão, momentos inesquecíveis e de algum trabalho também, que ficarão com um lugar especial no meu coração.

À Professora Mónica Condinho por ter orientado a minha dissertação e pela disponibilidade em satisfazer qualquer dúvida ou questão.

Ao corpo docente do Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas da Universidade do Algarve, que de uma forma ou outra contribuíram para os conhecimentos e valores transmitidos para a formação de cada aluno.

Por último, deixar uma palavra de apreço a todos que se cruzaram no meu percurso académico durante estes anos.

Obrigada a todos!

Resumo

A candidíase vulvovaginal é uma infeção fúngica que afeta a vagina, causada principalmente por *Candida albicans*. Pode ser classificada em não complicada, complicada e recorrente. Estima-se que, a maioria das mulheres em idade fértil, tiveram ou terão, pelo menos, um episódio de candidíase vulvovaginal durante a sua vida. Os sintomas mais comuns são corrimento anormal, espesso e esbranquiçado, irritação vulvar, sensação de queimadura, dor e vermelhidão.

A infeção desenvolve-se quando há reprodução excessiva do fungo devido a um desequilíbrio da microflora vaginal. O processo de patógenese inicia-se com a capacidade de adesão da *Candida* à superfície do epitélio da vagina. Os fatores de risco para a candidíase vulvovaginal dividem-se em fatores relacionados com o hospedeiro e fatores relacionados com o comportamento de cada indivíduo. Para diagnosticar a infeção, é realizado um exame pélvico, onde se recolhem amostras. Relativamente ao tratamento farmacológico para a candidíase vulvovaginal, existem várias abordagens que podem conduzir a taxas de sucesso diversificadas. A escolha mais comum incide sobre os antifúngicos tópicos de aplicação vaginal, como os azóis. Apenas nos casos de infeção recorrente é que são utilizados antifúngicos orais. Existem outras opções terapêuticas, como as equinocandinas, anfotericina B, nistatina e flucitosina, ainda que algumas destas não sejam comercializadas em Portugal. O uso de probióticos mostrou alguns resultados como prevenção do aparecimento da infeção. Como tratamento, não existe evidência científica que o suporte, sendo uma área de grande interesse para a investigação.

O papel do farmacêutico na candidíase vulvovaginal, começa junto da população, com promoção da educação sobre boas práticas de higiene íntima e ajuda na distinção nos tipos de sintomatologias.

Palavras-chave: *Candida albicans*; Candidíase Vulvovaginal; Mulher; Infeção; Antifúngico; Microbiota Vaginal

Abstract

Vulvovaginal candidiasis is a fungal infection that affects the vagina, caused mainly by *Candida albicans*. It can be categorised as uncomplicated, complicated and recurrent. It is estimated that most women of childbearing age have had or will have at least one episode of vulvovaginal candidiasis in their lifetime. The most common symptoms are abnormal, thick, whitish discharge, vulvar irritation, a burning sensation, pain and redness.

The infection develops when there is excessive reproduction of the fungus due to an imbalance in the vaginal microflora. The pathogenesis process begins with *Candida*'s ability to adhere to the surface of the vaginal epithelium. The risk factors for vulvovaginal candidiasis are divided into host-related factors and factors related to each individual's behaviour. To diagnose the infection, a pelvic examination is carried out, where samples are taken. With regard to pharmacological treatment for vulvovaginal candidiasis, there are various approaches that can lead to varying success rates. The most common choice is topical antifungals for vaginal application, such as azoles. Only in cases of recurrent infection are oral antifungals used. There are other therapeutic options, such as echinocandins, amphotericin B, nystatin and flucytosine, although some of these are not commercialised in Portugal. The use of probiotics has shown some results in preventing the onset of infection. As a treatment, there is no scientific evidence to support it, and it is an area of great interest for research.

The pharmacist's role in vulvovaginal candidiasis begins with educating the population about good intimate hygiene practices and helping to distinguish between types of symptoms.

Keywords: *Candida albicans*; Vulvovaginal candidiasis; Woman; Infection; Antifungal; Vaginal Microbiota

Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo	v
Abstract.....	vii
Índice	ix
Índice de Figuras.....	xi
Índice de Tabelas	xiii
Índice de Quadros.....	xv
Lista de Anexos	xvii
Lista de abreviaturas e acrónimos	xix
1. Sistema Reprodutor Feminino	1
2. Os Fungos	3
3. Microbiota Vaginal.....	5
4. Principais Infecções Vaginais	9
5. Candidíase	11
a. Definição.....	11
b. Classificação quanto à Localização	11
6. Candidíase Vulvovaginal	15
a. Definição.....	15
b. Tipos de Candidíase Vulvovaginal.....	15
c. Epidemiologia	16
d. Patógenese e Fatores de Virulência.....	18
e. Sinais e Sintomas	23
f. Fatores de Risco	24
g. Diferença entre Candidíase Vulvovaginal e outros Tipos de Vaginites.....	26
h. Diagnóstico	27

7. Classes Farmacoterapêuticas utilizadas no Tratamento da Candidíase Vulvovaginal	29
a. Antifúngicos Sistêmicos	30
i. Antifúngicos Azóis.....	30
ii. Equinocandinas.....	32
iii. Anfotericina B	32
iv. Nistatina.....	33
v. Flucitosina.....	33
b. Antifúngicos Tópicos	34
8. Abordagem Terapêutica.....	35
a. Candidíase Vulvovaginal Não Complicada.....	35
b. Candidíase Vulvovaginal Complicada	38
c. Candidíase Vulvovaginal em Pessoas com HIV	41
d. Candidíase Vulvovaginal Recorrente	41
e. Candidíase Vulvovaginal na Gravidez	44
f. Candidíase Vulvovaginal em Pediatria.....	46
g. Probióticos.....	47
9. Resistência da <i>Candida</i> ao tratamento.....	51
10. Outras Abordagens Terapêuticas.....	53
11. Prevenção / Medidas Comportamentais.....	55
12. O papel do Farmacêutico.....	57
13. Perspetiva da Autora	59
14. Conclusão.....	61
15. Referências Bibliográficas	63
16. Anexos.....	71

Índice de Figuras

Figura 1.1 - Representação do Sistema Reprodutor Feminino.	1
Figura 1.2 - Representação dos órgãos genitais externos da mulher.....	2
Figura 2.1 – Elementos morfológicos dos fungos.	3
Figura 3.1 - Representação dos vários tipos de microbiomas.	5
Figura 5.1 - Locais de presença habitual do fungo <i>Candida</i> e os respetivos tipos de candidíase.....	12
Figura 5.2 – As transições e as mudanças morfológicas da <i>Candida</i> durante o processo de infeção.	13
Figura 6.1 - Resumo dos tipos de candidíase vulvovaginal (CVV).....	16
Figura 6.2 - Fases da formação e desenvolvimento dos biofilmes de <i>Candida albicans</i>	21
Figura 6.3 - Fatores que contribuem para uma infeção recorrente por <i>Candida</i>	22
Figura 8.1 - Mecanismo de ação do Ibrexafungerp.	43
Figura 8.2 - Mecanismo de ação do Oteseconazol..	44
Figura 8.3 - Patogénese e o mecanismo dos probióticos para a prevenção da Candidíase Vulvovaginal (CVV).	50

Índice de Tabelas

Tabela 6.1 - Dados epidemiológicos sobre a distribuição de <i>Candida</i> em mulheres com Candidíase Vulvovaginal, publicados entre 2003 e 2014.....	17
---	----

Índice de Quadros

Quadro 6.1 - Sinais e sintomas dos vários tipos de vaginites.	26
Quadro 8.1 - Síntese das opções terapêuticas para o tratamento da Candidíase Vulvovaginal Não Complicada.	37
Quadro 8.2 - Síntese das opções terapêuticas para o tratamento da Candidíase Vulvovaginal Complicada.....	39
Quadro 8.3 - Síntese das opções terapêuticas para o tratamento da Candidíase Vulvovaginal Complicada (Continuação).....	40
Quadro 8.4 - Síntese das possíveis opções terapêuticas para o tratamento da Candidíase Vulvovaginal Recorrente.	42
Quadro 8.5 - Síntese das opções terapêuticas para o tratamento da Candidíase Vulvovaginal na Gravidez.	46
Quadro 10.1 - Resumo de alguns estudos em que foram utilizados produtos naturais ou plantas medicinais no tratamento da candidíase vulvovaginal.	54

Lista de Anexos

Anexo 16.1 - Fluxograma da tomada de decisão para o fornecimento de antifúngicos na Candidíase Vulvovaginal.....	71
--	----

Lista de abreviaturas e acrónimos

5-FUMP - 5-Fluoruridina Monofosfato

ABC - *ATP binding cassette*

ABCD - *Amphotericin B Colloidal Dispersion*

ABLC - *Amphotericin B Lipid Complex*

Als - *Agglutinin-like Sequence*

ALT - Alanina Aminotransferase

AMP - *Antimicrobial Peptides*

AST - Aspartato Aminotransferase

C-AMB - *Conventional Amphotericin B*

CDC - Centro de Controlo e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América

CDR1/CDR2 - *Cerebellar Degeneration Related 1 e 2*

CO₂ - Dióxido de Carbono

CVV - Candidíase Vulvovaginal

CVVR - Candidíase Vulvovaginal Recorrente

CYP2C9 - Citocromo P450, família 2, subfamília C, membro 9

CYP3A4 - Citocromo P450, família 3, subfamília A, membro 4

CYP450 - Citocromo P450

DIU - Dispositivo Intra Uterino

EDTA - *Ethylenediaminetetraacetic acid*

Epas - *Epithelial Adhesins*

ERG - *Erythroblast Transformation Specific Related Gene*

EUA - Estados Unidos da América

FDA - *Food and Drug Administration*

GPI - Glicosilfosfatidilinositol

HIV - *Human Immunodeficiency Virus*

Hwp1 - *Hyphal Wall Protein 1*

IgA - Imunoglobulina A

ISDA - *Infectious Diseases Society of America*

KOH - Hidróxido de Potássio

L-AMB - *Liposomal Amphotericin B*

MBL2 - *Mannose-Binding Lectin 2*

MDR 1 - *Multidrug Resistance 1*

MEC - Matriz Extracelular

MNSRM - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

NAATs - *Nucleic Acid Amplification Tests*

NAC - *Non-albicans Candida*

OMS - Organização Mundial de Saúde

OTC - *Over the Counter*

PAMPs - *Pathogen-Associated Molecular Patterns*

PCR - Reação em Cadeia da Polimerase

PRRs - *Pattern Recognition Receptor*

SAP - *Secreted Aspartyl Proteinases*

SNC - Sistema Nervoso Central

SNP - *Single Nucleotide Polymorphism*

TFs - *Transcription Factors*

TLR - *Toll – like Receptors*

UPRTase - *Uracil phosphoribosyltransferase*

VB - Vaginose Bacteriana

1. Sistema Reprodutor Feminino

O sistema reprodutor feminino é composto pelos órgãos genitais internos e externos (**Figura 1.1 e 1.2**). Localizados interiormente estão os ovários, as trompas de Falópio, o útero, o cérvix, a vagina, e externamente, a vulva e as mamas (1). O aparelho reprodutor feminino está envolvido na fertilidade, gravidez, nascimento, atividade sexual e possui diversos mecanismos de defesa. Estes mecanismos são essenciais contra possíveis agentes patogénicos, como a barreira epitelial, o pH vaginal, o muco cervical, a microbiota vaginal e a imunidade (1).

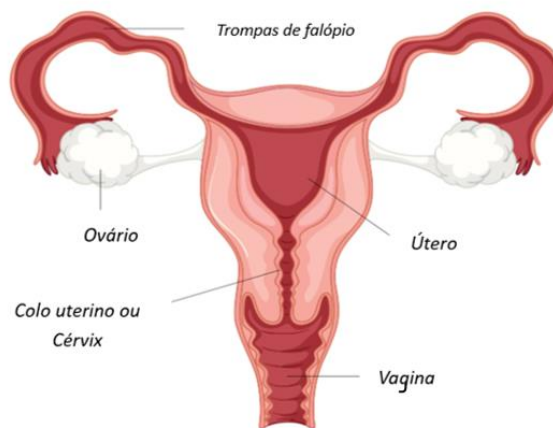


Figura 1.1 - Representação do Sistema Reprodutor Feminino. Adaptado de (2).

Os ovários apresentam uma forma oval e neles ocorre a maturação e a libertação dos oócitos, que são transportados através das trompas de Falópio até ao útero, o meio de ligação entre os dois (1,3). O útero é constituído por 3 camadas – o perimétrio, o miométrio e o endométrio. O perimétrio, a camada mais externa, é constituído por uma membrana serosa e transparente. O miométrio, formado por uma camada muito espessa de fibras musculares, é responsável pela maior parte do volume da parede uterina e pelos movimentos de contração. O endométrio, é a camada mais interior do útero, e é aquela que sofre alterações a cada ciclo menstrual, como a descamação que ocorre em todos os ciclos e a regeneração que sucede a menstruação (1,3). O cérvix conecta o útero à vagina, facilitando a passagem dos espermatozoides e desempenhando um papel importante na proteção contra agentes patogénicos, impedindo a sua passagem para o

interior do útero (3). A vagina é um canal que se estende desde o colo do útero até à zona exterior, denominada de vulva. As suas funções passam por receber o pénis durante a penetração, permitir a passagem do fluxo menstrual para o exterior e possibilitar o nascimento. Para além destas, é responsável também por impedir a entrada de microrganismos no útero, sendo como uma proteção primária antes do cérvix. A vagina já possui uma microbiota própria, ou seja, um conjunto de vários microrganismos, como os *Lactobacillus acidophilus*. Estes secretam ácido láctico para conseguirem manter o ambiente ácido (com pH 3,5-4,9), reduzindo a possibilidade de crescimento de microrganismos patogénicos (1,3).

Os órgãos genitais externos da mulher ou vulva (**Figura 1.2**) são estruturas acessórias ao sistema reprodutor feminino, onde se inclui o vestíbulo, os pequenos e grandes lábios, o clitóris, o prepúcio e o monte de Vénus (3). O vestíbulo caracteriza-se por ser uma depressão mediana que contém anteriormente a uretra e posteriormente a vagina. Esta estrutura situa-se entre os pequenos lábios, um par de pregas cutâneas finas e longitudinais. O clitóris é uma pequena estrutura erétil, cheia de recetores sensitivos e localiza-se nas extremidades anteriores dos pequenos lábios, recoberto por uma prega de pele, o prepúcio. Acompanhando lateralmente os pequenos lábios, existem duas pregas de pele maiores, os grandes lábios. Estes unem-se anteriormente numa saliência sobre a sínfise púbica, o monte de Vénus (3).

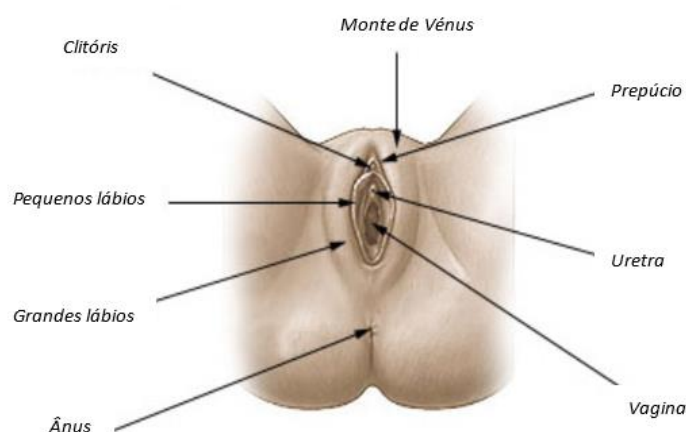


Figura 1.2 - Representação dos órgãos genitais externos da mulher. Adaptado de (4).

2. Os Fungos

Os fungos são microrganismos eucariotas que não apresentam movimento e que na sua constituição têm parede celular rígida e membrana celular. A parede celular é composta por cerca de 90% de hidratos de carbono (como a quitina e os glicanos). A membrana celular é rica em vários tipos de esteróis (como o ergosterol), que não se encontram em outras membranas biológicas (5,6).

Os fungos podem aparecer sob a forma de leveduras, hifas, pseudo-hifas ou micélios (**Figura 2.1**). A levedura detém uma forma redonda a oval. Já uma pseudo-hifa é um conjunto de várias leveduras alongadas. As hifas caracterizam-se por uma estrutura ramificada e um micélio não é mais que um conjunto de hifas (6).

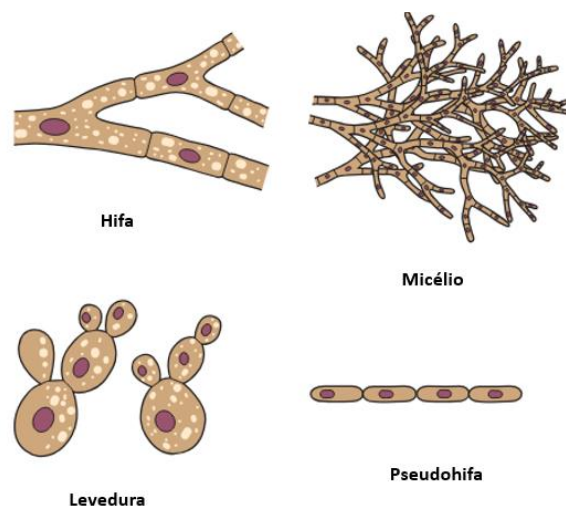


Figura 2.1 – Elementos morfológicos dos fungos. Adaptado de (6).

O reino dos fungos está dividido em dermatófitos, leveduras, bolores e fungos dimórficos. Os dermatófitos causam infeções em tecidos com queratina, como a pele, cabelo e unhas. As leveduras crescem em células que estão isoladas e os bolores em estruturas filamentosas. Os fungos dimórficos, como o próprio nome indica, podem aparecer em ambas as formas, na forma de levedura ou de micélio (6).

Todos os fungos são heterótrofos de carbono, pelo que, não são capazes de produzir o seu próprio alimento. Assim, utilizam, como fonte de energia, fontes de carbono

externas, como substratos de nutrientes orgânicos, provenientes das plantas e animais (6).

Este reino (*Mycota*) compreende mais de 50 000 espécies diferentes, das quais apenas 200-300 espécies são reconhecidas como patogênicas para o ser humano. A maioria das infecções fúngicas ocorre devido ao enfraquecimento do sistema imunitário do hospedeiro (6).

3. Microbiota Vaginal

A microbiota vaginal é formada por um conjunto de bactérias, fungos, vírus e protozoários que exibem uma relação de simbiose com o hospedeiro, uma vez que auxiliam na primeira linha de defesa contra a colonização de agentes patogênicos (7).

As comunidades bacterianas vaginais (ou microbiomas) dividem-se em 5 tipos diferentes, de acordo com a classificação adotada e estabelecida por *Ravel et al* em 2011 (8). Para cada tipo, apenas uma das espécies de lactobacilos (conhecidos também por bacilos de Döderlein), se torna predominante numa dada mulher. Os tipos I, II, III e V são compostos, maioritariamente, por uma das espécies de *Lactobacillus*, sendo os *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, e *L. jensenii*, respetivamente. Por último, o tipo IV é caracterizado por baixo teor ou ausência de espécies de *Lactobacillus*, sendo formado por uma flora polimicrobiana (8,9) (**Figura 3.1**).

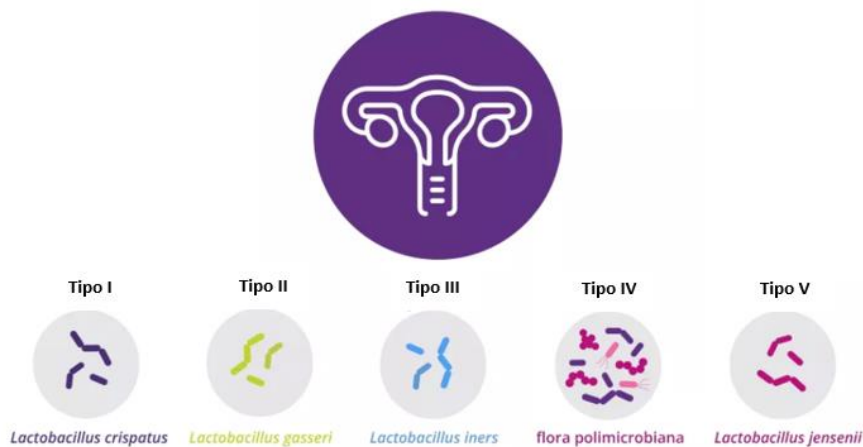


Figura 3.1 - Representação dos vários tipos de microbiomas. Adaptado de (10).

Os microrganismos que integram a microbiota vaginal, utilizam o glicogénio proveniente da oxidação dos hidratos de carbono, presentes no epitélio vaginal, para produção de ácido láctico, peróxido de hidrogénio e bacteriocinas. As bacteriocinas têm atividade bactericida, ou seja, eliminam as bactérias por completo, conseguem permeabilizar a membrana celular dos microrganismos e ainda são capazes de aderir às células epiteliais vaginais e competir com outras células por um local de ligação (9).

Adicionalmente, o peróxido de hidrogénio é uma substância antimicrobiana que, juntamente com o ácido láctico, mantém o pH vaginal ácido, entre os 3,5 – 4,5 (9,11). O ambiente ácido evita o aparecimento de infeções ou colonizações da vagina por agentes patogénicos, como o género *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Enterococcus faecalis* (7,11).

Em relação aos vírus presentes na microbiota vaginal, a maior parte dos estudos (8) descreveram dois grandes grupos: os vírus que infetam bactérias (bacteriófagos) e os vírus que infetam células eucariotas. Relativamente a fungos, é frequente ocorrer a colonização da vagina por espécies *Candida*, nomeadamente por *Candida albicans* (8).

O estado de equilíbrio da microbiota vaginal designa-se por eubiose. Quando há presença excessiva de agentes patogénicos oportunistas que perturbem este equilíbrio simbiótico, ocorre o que se chama de disbiose (11).

A microbiota vaginal sofre alterações ao longo das diferentes fases da vida da mulher (desde o nascimento, puberdade, idade reprodutiva e menopausa), causando flutuações na mesma (12). No período perinatal de uma recém-nascida, a vagina é colonizada por *Lactobacillus*, que são transferidos pela mãe e que vão diminuindo à medida que reduz o estrogénio materno (13,14). Desde a infância até à fase da puberdade, o pH vaginal é alcalino, uma vez que o microbioma é, maioritariamente, constituído por microrganismos anaeróbios. Observa-se ainda baixas concentrações de estrogénios e de glicogénio, em comparação com a fase adulta (13). Na puberdade ocorre maior secreção de estrogénio, relacionada com o início da menstruação. O ciclo menstrual envolve, por norma, flutuações de estrogénio e progesterona, que poderão afetar a população de *Lactobacillus*, tornando o meio mais propício a infeções (13,14). Na gravidez, observa-se um aumento da secreção vaginal, que contribui para uma maior suscetibilidade para a colonização e infeção por fungos. Por fim, na pós-menopausa, ocorre uma diminuição da produção de estrogénio, resultando na diminuição da secreção vaginal e consequente secura e atrofia vaginal (13,14).

A vagina, no seu epitélio, contém inúmeras células relacionadas com o sistema imunitário e recetores, tal como os recetores de reconhecimento de padrões (PRRs, do inglês *Pattern Recognition Receptor*) e os recetores *toll-like* (TLRs, do inglês *Toll-like*

Receptors), que ajudam no reconhecimento de fungos patogénicos como a *Candida albicans* (7). Os PRRs são capazes de detetar a presença da *Candida albicans*, após a ligação a padrões moleculares associados a agentes patogénicos (PAMPs, do inglês *Pathogen-Associated Molecular Patterns*). Estes são secretados ou apresentados na superfície do patógeno (15). Já os TLRs são expressos no epitélio vaginal, que estimulam a libertação de péptidos antimicrobianos (AMP, do inglês *Antimicrobial Peptides*) e de citocinas pró e anti-inflamatórias, simultaneamente com moléculas que co-estimulam a imunidade adaptativa (15). A libertação destas citocinas ativa a proliferação de células imunes inatas, principalmente de macrófagos e neutrófilos, para o local afetado (15).

4. Principais Infecções Vaginais

A vaginite é descrita como uma inflamação aguda ou crónica da vagina, que se pode estender até ao colo do útero ou até mesmo ocorrer na vulva, denominada especificamente de vulvovaginite (16). Estas infeções podem ocorrer devido a alterações no equilíbrio da microbiota vaginal, como pela diminuição de imunidade, pela alteração do pH vaginal, devido a uma higiene íntima inadequada ou por um aumento de humidade na zona vaginal (16).

Existem vários tipos de vulvovaginites que podem ter etiologia:

- ✓ Parasitária (pelo protozoário *Trichomonas vaginalis*, que se denomina de tricomoníase vaginal);
- ✓ Bacteriana, como a vaginose bacteriana (VB), em que ocorre uma hiperproliferação de *Gardnerella vaginalis*, secundária às baixas concentrações de *Lactobacillus acidophilus*;
- ✓ Fúngica (pelo fungo *Candida albicans*, originando a candidíase);
- ✓ Do tipo não infeccioso (devido à utilização de produtos, por exemplo sabonetes, produtos de higiene íntima e geles de limpeza agressivos);
- ✓ Atrófica (inflamação da vagina devido a alterações hormonais);
- ✓ Actínica (causada por terapias que envolvem radiação ou determinados tratamentos de cancro) (16).

A vaginose bacteriana é responsável por 40-50% dos casos de vulvovaginites. Já a candidíase vulvovaginal e a tricomoníase causam cerca de 20-25% e 15-20% dessas infeções, respetivamente. As vaginites não infecciosas, atróficas e actínicas representam os restantes 5-10% (16).

Deste modo, a candidíase vulvovaginal é uma das principais infeções vaginais que afeta as mulheres. Tem um grande impacto na vida das mesmas, pois é algo incomodativo, devido às suas características. Momentaneamente, diminui a qualidade de vida e autoestima da mulher, mas é curável. Existindo ainda pouco conhecimento, por parte da sociedade, sobre a candidíase vulvovaginal e as respetivas diferenças com

outras infecções vaginais, a presente revisão da literatura pretende caracterizar a candidíase vulvovaginal, expondo as terapêuticas disponíveis e realçando o papel do farmacêutico neste tipo de situações.

5. Candidíase

a. Definição

O termo candidíase descreve uma infecção oportunista causada por um fungo do género *Candida*, sendo a espécie mais comum, a *Candida albicans* (17). Como referido anteriormente, a *Candida albicans* faz parte da microbiota humana (pele, cavidade orofaríngea, trato gastrointestinal e vagina) e, portanto, está presente fisiologicamente no nosso organismo. Contudo, em determinadas condições, como situações de imunodepressão, gravidez ou realização de antibioterapia prévia, pode ocorrer desequilíbrio na flora vaginal, contribuindo para o sobre crescimento da *Candida albicans* e posterior desenvolvimento de infecção. Não obstante, indivíduos imunodeprimidos, também podem desenvolver infecções por *Candida* noutros sistemas de órgãos (18). A *Candida*, assim como outros microrganismos, constituem a flora vaginal, ou seja, a sua presença não é indicativa de infecção, mas sim de colonização. Somente em situações de disbiose, potenciadas por fatores, como referidos anteriormente, as espécies de *Candida* podem proliferar de forma excessiva, e assim, causar a candidíase (17).

b. Classificação quanto à Localização

As infecções por *Candida* tanto podem ser superficiais, se afetarem a pele e as mucosas, como sistémicas, se forem invasivas (**Figura 5.1**) (19,20).

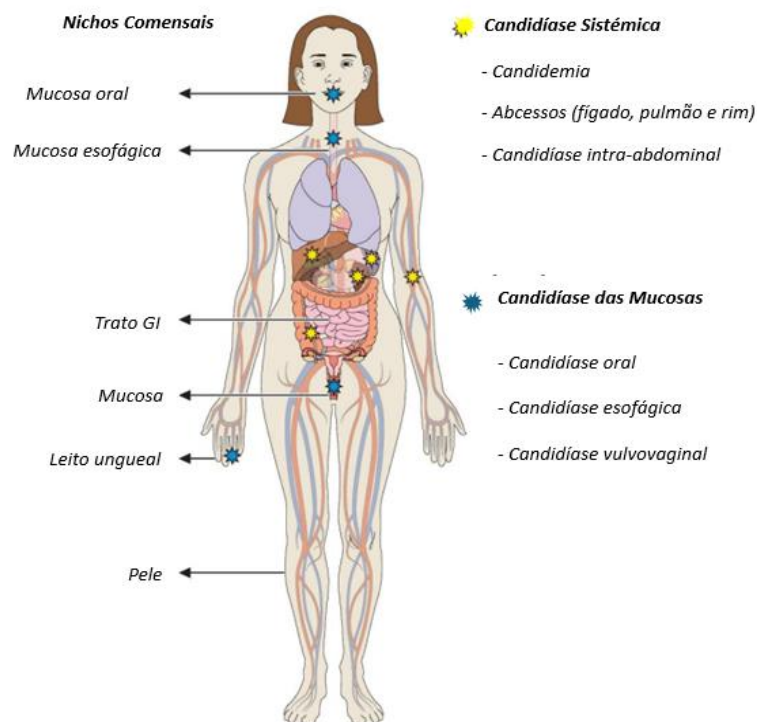


Figura 5.1 - Locais de presença habitual do fungo *Candida* e os respectivos tipos de candidíase. Adaptado de (20).

As principais mucosas afetadas por este tipo de infecção são a vaginal (candidíase vulvovaginal), oral (candidíase oral) e esofágica (candidíase esofágica). A *Candida* pode, ainda, afetar as unhas, originando as chamadas onicomicoses (19). A candidíase cutânea é muito rara, mas pode aparecer numa pequena percentagem de indivíduos que sejam portadores de erros inatos associados à imunidade (20). A candidíase sistêmica afeta zonas estéreis do corpo humano, ou seja, zonas em que há ausência de microrganismos. Este tipo de candidíase pode afetar a corrente sanguínea e causar o que se chama de candidemia. Para além de atingir a circulação sanguínea, a *Candida* por vezes pode chegar a invadir o sistema nervoso central (SNC), o fígado, o baço, o coração ou os rins. Este tipo de infecção está fortemente associado a um elevado número de mortes, episódios de neutropenia e destruição da mucosa gastrointestinal (20). Já em indivíduos imunodeprimidos, como por exemplo doentes com o vírus da Imunodeficiência Humana (HIV, do inglês *Human Immunodeficiency Virus*) positivos e indivíduos a realizar terapêutica imunossupressora ou que foram submetidos a cirurgias, podem desenvolver candidíase invasiva (21). Esta ocorre assim que as leveduras *Candida* atravessam a barreira intestinal e entram na corrente sanguínea. O crescimento excessivo da espécie

pode desencadear um comprometimento da imunidade e das suas funções e levar a infecções nos órgãos, podendo causar doenças mais graves ou até mesmo a morte (21).

A *Candida albicans* pode apresentar-se nas formas de blastósporos, pseudo-hifas e hifas (**Figura 5.2**). Os blastósporos reproduzem-se assexuadamente por *budding*, em que ocorre a separação do organismo original em dois. As pseudo-hifas que são cadeias alongadas de células de leveduras e as hifas, cadeias ramificadas de células tubulares. As hifas na sua constituição têm maior quantidade de quitina que as leveduras (21).

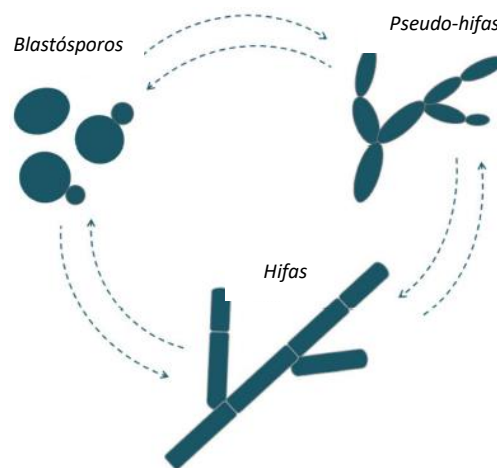


Figura 5.2 – As transições e as mudanças morfológicas da *Candida* durante o processo de infecção. Adaptado de (21).

6. Candidíase Vulvovaginal

a. Definição

A candidíase vulvovaginal (CVV) é uma infecção fúngica do trato reprodutor feminino, causada principalmente por *Candida albicans*. Esta espécie e outras como as que pertencem ao género *Lactobacillus*, estão presentes na microbiota humana e colonizam o lúmen vaginal de forma assintomática. Como já referido anteriormente, só ocorre infecção, quando há reprodução excessiva da *Candida albicans* devido a um desequilíbrio da microflora vaginal (22). Os *Lactobacillus* produzem ácido láctico, contribuindo para a manutenção do pH fisiológico e fornecem proteção contra os microrganismos, que eventualmente podem deslocar-se do trato gastrointestinal. Também produzem peróxido de hidrogénio e bacteriocinas, levando à inibição da adesão dos microrganismos às células epiteliais vaginais (22).

b. Tipos de Candidíase Vulvovaginal

A CVV pode ser classificada em não complicada e complicada. A candidíase vulvovaginal não complicada consiste em infeções com características ligeiras a moderadas e com ocorrência inferior a três episódios de CVV por ano. Esta infeção é originada por *Candida albicans* em mulheres não imunocomprometidas e não grávidas (14,23,24). Já a candidíase vulvovaginal complicada, contempla casos mais graves de infeções originadas por espécies que não a *Candida albicans*, em mulheres imunodeprimidas (por exemplo com infeção por HIV) e com fatores de risco conhecidos (como a gravidez e a diabetes *mellitus*) (14,23,24). Além destes tipos, a candidíase vulvovaginal pode também ser classificada como recorrente (CVVR), quando ocorrem três ou mais episódios de CVV num ano (14,23,25). Na **Figura 6.1** encontra-se um quadro resumo acerca dos tipos de candidíase vulvovaginal existentes.

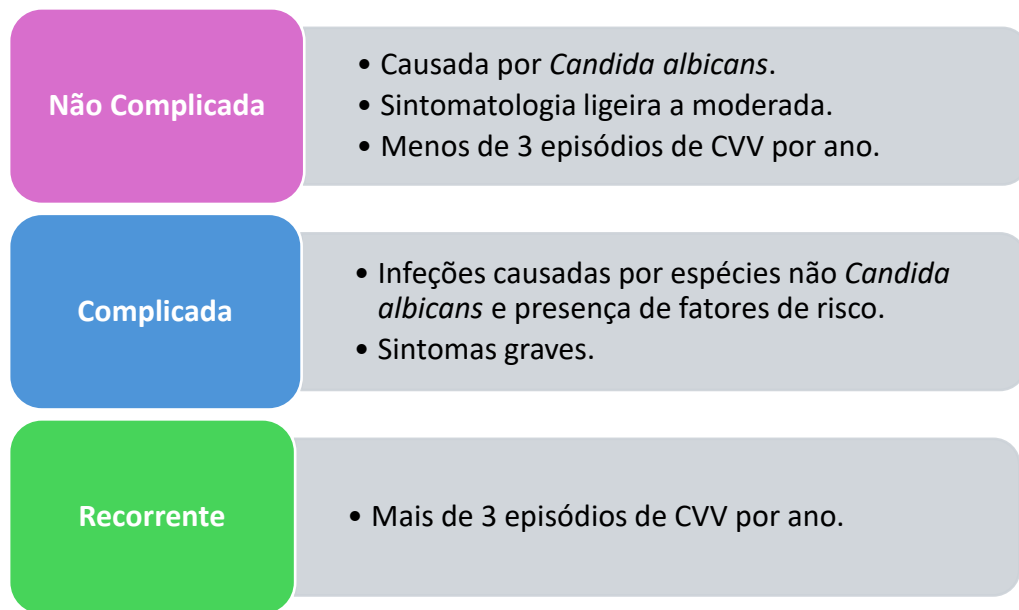


Figura 6.1 - Resumo dos tipos de candidíase vulvovaginal (CVV). Adaptado de (23).

c. Epidemiologia

Estima-se que, aproximadamente, 70-75% das mulheres tiveram ou terão, pelo menos, um episódio de CVV durante a sua vida. Esta patologia afeta a maioria das mulheres em idade fértil, sobretudo na faixa dos 20-29 anos, seguida da dos 30-39 anos, sendo raro aparecer antes da menarca (primeira menstruação) e depois da menopausa (fim do período menstrual) (26). Cerca de 40-50% das mulheres inicialmente infetadas irão experienciar mais do que um episódio e 5-10% dessas vão desenvolver CVVR (26).

Globalmente, a incidência de CVV varia dos 12% aos 57% e a prevalência estimada de CVVR é de 3.871 casos por 100.000 mulheres. A população anual afetada por CVVR é de 138 milhões e prevê-se que em 2030 possa chegar aos 158 milhões. Em relação aos casos de CVV aguda, não é possível determinar a incidência exata, pois esta muitas vezes é diagnosticada sem testes que confirmem o diagnóstico e é tratada com medicamentos não sujeitos a receita médica (26).

A maioria destas infeções (80-95%) tem como agente causador, a *Candida albicans*. A *Candida glabrata* é responsável pela maior parte das restantes infeções (5 a

20%) e em percentagens menores as restantes espécies: *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida africana*, *Candida nivariensis*, *Candida dubliniensis*, *Candida lusitanae*, *Candida guilliermondi*, *Candida kefyr*, *Candida famata* e *Candida utilis* (26).

A distribuição do género *Candida* em mulheres com CVV é bastante ampla e variada, consoante os locais e as populações estudadas. A **Tabela 6.1.** mostra os dados recolhidos entre 2003 e 2014 sobre a distribuição das espécies de *Candida* pelo mundo. Pode-se observar que nos Estados Unidos, na Europa e na Austrália, a *Candida albicans* é a espécie mais identificada em mulheres com CVV (70% a 89% dos casos de infeção), seguida da *Candida glabrata* (cerca de 3-4% a 20%) (25). Em alguns países africanos e asiáticos, contrariamente aos anteriores, a CVV aparece mais vezes associada à *Candida glabrata*. Na Índia, Turquia e Nigéria, os casos de infeção por *Candida glabrata* variam de 29% a 50% (25).

Tabela 6.1 - Dados epidemiológicos sobre a distribuição de *Candida* em mulheres com Candidíase Vulvovaginal, publicados entre 2003 e 2014. Adaptado de (25).

País	Ano do estudo	Nº de objetos	<i>C.albicans</i> (%)	<i>C.glabrata</i> (%)	<i>C.tropicalis</i> (%)	<i>C.parapsilosis</i> (%)	<i>C.krusei</i> (%)
EUA	1998-2001	429	75,7	15,6	1,1		3,8
Jamaica	-	125	83,2	4,8	11,2		-
Brasil	2001-2003	40	70,0	20,0	7,5		-
Itália	1999-2001	909	77,1	14,6	2,3	3,8	4,0
Eslováquia	2000-2001	227	87,7	6,2	0,9	-	2,2
Áustria	2000-2004	3243	87,9	3,4	0,2	-	0,3
Grécia	2002-2004	576	80,2	7,3	1,6	0,6	1,0
Turquia	2004-2005	240	44,2	29,6	-	0,9	5,8
Índia	2003-2004	111	35,1	50,4	10,8	0,5	2,7
Índia	-	215	46,9	36,7	2,8	2,1	1,4
China	2003-2006	1070	90,4	7,9	0,9	-	0,1
Irão	2006-2008	175	65,1	13,1	6,2	0,9	4,0
Tunísia	2006-2008	295	76,3	19,3	1,4	10,2	-
Nigéria	-	517	20,3	33,8	17,9	4,0,63	-
Austrália	2000	1221	89,0	7,3	0,7	0,61,0	1,0

Estudos mais recentes reafirmam que a incidência de *Candida albicans* na CVV, ainda se encontra perto dos 85% para a maioria dos países desenvolvidos. Já em territórios africanos e alguns asiáticos, a percentagem de infeções causadas pela *Candida albicans* encontra-se mesmo abaixo dos 50%. O que traduz para estes países menos desenvolvidos, maior percentagem de espécies *não Candida albicans* como agentes causadores. Esta discrepância de números sugere um uso inadequado de antifúngicos ou de outras opções terapêuticas através da automedicação. Assim, reúnem-se as condições para o aparecimento de espécies diferentes da *Candida albicans*, que são mais resistentes aos fármacos. Para corroborar esta ideia, têm aparecido cada vez mais casos de CVVR causadas por espécies *Candida* que *não-Candida albicans* (NAC, do inglês *non-albicans Candida*). O aparecimento de mais espécies NAC que causam a CVV, tem sido também associado a outros fatores, como ao aumento da idade da mulher, mulheres com diabetes *mellitus* não controlada e mulheres seropositivas, para HIV (25).

A incidência da CVV causada por espécies resistentes ao tratamento, como *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida kefyr* e *Candida lusitanae*, está estimada em 25-45% (14,27).

d. Patógenese e Fatores de Virulência

Como sublinhado noutros capítulos, a *Candida albicans* faz parte da microbiota humana. Esta pode protagonizar relações comensais (em que não há prejuízo para nenhuma das espécies envolvidas), simbióticas (onde há benefício mútuo) ou patogénicas (um dos envolvidos causa infeção no outro) com o hospedeiro (28). A mucosa vaginal é constituída predominantemente por espécies de *Lactobacillus* que produzem peróxido de hidrogénio e bacteriocinas. Assim, estas espécies mantêm o pH vaginal no seu valor normal, de modo a inibir a multiplicação de outros microrganismos. É especialmente importante impedir a transição de levedura para hifa da *Candida albicans*, para que não ocorra reprodução excessiva da mesma e futuras infeções (20,28).

Este fungo apresenta variadas estratégias de colonização do hospedeiro. Quando o fungo se consegue instalar e ultrapassar o sistema imunitário, pode originar infecções nas mucosas ou por via sistêmica. A *Candida albicans* possui vários mecanismos de virulência, entre os quais a adaptação à temperatura; adesão e invasão; aquisição de nutrientes; evasão imunológica e tolerância a medicamentos (20). A patogenicidade da *Candida albicans* na CVV está relacionada com (19,29):

- A transição morfológica que ocorre entre levedura e hifa, onde as adesinas proporcionam a adesão à superfície da célula hospedeira;
- A secreção de enzimas hidrolíticas, hidrolases e fosfolipases;
- A formação de biofilmes;
- A capacidade de crescimento em condições ambientais extremas;
- As trocas fenotípicas.

A patógenese da CVV inicia-se com a capacidade de adesão da *Candida* à superfície do epitélio vaginal ou com a adesão das células fúngicas à estrutura dos aparelhos intrauterinos do hospedeiro e consequente formação de biofilmes (19). A adesão é mediada por glicoproteínas da parede celular de *Candida albicans* e por moléculas específicas da superfície do fungo, as adesinas, que interagem como ligandos específicos da célula hospedeira e como componentes da matriz extracelular (MEC). Esta interação pode ser influenciada pela temperatura, pelo pH, pela disponibilidade de certos nutrientes, pela secreção de imunoglobulina A (IgA) ou pela hidrofobicidade da superfície celular (20,29). O crescimento dos filamentos é induzido por temperaturas superiores a 27°C, um pH alcalino (pH>7) e pela presença de elevadas concentrações de dióxido de carbono (CO₂) (21).

Os ligandos específicos das adesinas são reconhecidos pelas células do hospedeiro e ligam-se à superfície destas. As adesinas podem ser do tipo (19):

- ✓ Sequência de *aglutinina – like* (Als, do inglês *Agglutinin-like Sequence*);
- ✓ Epiteliais (Epas, do inglês *Epithelial Adhesins*);
- ✓ Proteínas associadas a Hifas (Hwp1, do inglês *Hyphal Wall Protein 1*).

As Als são compostas por 3 domínios (19):

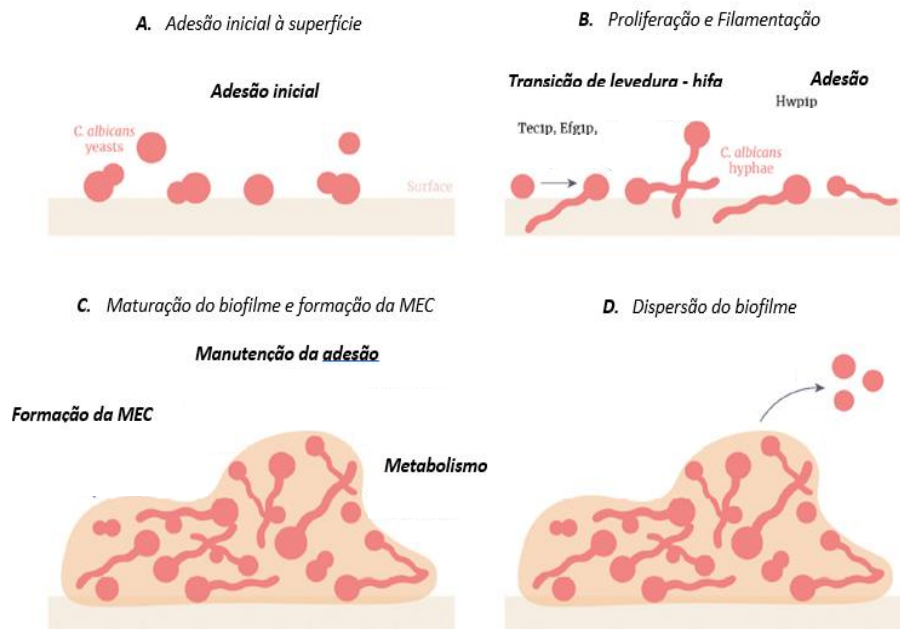
- Terminal N – região que se liga a determinado substrato;
- Zona central - contém sequências de repetição;
- Terminal C - inclui uma sequência âncora de glicosilfosfatidilinositol (GPI, do inglês *glycosylphosphatidylinositol*), que liga diversas proteínas à membrana celular.

A proteína Hwp1, que se encontra na parede celular das hifas, tem um domínio âncora de GPI, tal como as Als e as Epas. Possui também uma sequência terminal N que é o substrato para a ligação das transglutaminases às células epiteliais. Graças a estas enzimas, a Hwp1 consegue ligar-se a várias proteínas da superfície epitelial do hospedeiro (19,30).

As enzimas hidrolíticas secretadas pelo fungo são responsáveis pela hidrólise enzimática, ou seja, redução de moléculas maiores em unidades mais pequenas. Desempenham um papel importante na adesão, na invasão e na inativação de alguns componentes do sistema imune do hospedeiro. As enzimas hidrolíticas frequentemente implicadas na patogenicidade da *Candida* são as aspartil proteinases (SAPs, do inglês *Secreted Aspartyl Proteinases*), as fosfolipases, as hidrolases e as hemolisinas (19,29). As SAP estão associadas à formação de hifas, aumento da adesão e à variabilidade fenotípica, de modo a facilitar a colonização e invasão dos tecidos do hospedeiro. Estão agrupadas em 3 classes, baseadas na especificidade e homologia da sequência do substrato. As SAP 1-3 têm homologia de 67%, assim com maior relevância na infeção das mucosas; as SAP 4-6 com homologia de 90% estão mais associados à candidíase sistémica e a SAP 7 ainda não tem bem definida a sua importância (19). As fosfolipases são responsáveis pela hidrólise de uma ou mais ligações de éster, originando glicerofosfolípidos, contribuindo para a destruição da membrana celular do hospedeiro e para a adesão das leveduras aos tecidos (19). As hemolisinas são fulcrais na aquisição e manutenção dos níveis de ferro no organismo do hospedeiro (29).

A forma de levedura está associada à colonização de nichos superficiais, já a forma de hifa é considerada a forma invasiva do fungo porque desempenha um papel imprescindível na invasão tecidual. Esta permite que a *Candida albicans* penetre as barreiras do hospedeiro e tenha acesso a tecidos mais profundos (20).

Os biofilmes são formados por um conjunto de microrganismos, ligados entre si a uma superfície rodeada por uma matriz de polissacarídeos (30,31). Estas estruturas caracterizam-se por serem tridimensionais, heterogêneas e multicelulares com várias camadas. O processo de formação de um biofilme é dividido em quatro fases: a fase inicial, onde ocorre a adesão; a fase intermédia, na qual ocorre a multiplicação e a filamentação; a fase de maturação e a produção da matriz extracelular; e, por fim, a fase de dispersão, representadas na **Figura 6.2** (30,32,33). O seu grande interesse a nível clínico é que estes são altamente resistentes a antifúngicos e a mecanismos de defesa do hospedeiro, o que pode explicar em alguns casos, o facto de haver falha terapêutica com antifúngicos (19).



Legenda:

A – Adesão inicial das leveduras da *Candida albicans* à superfície celular, através de adesinas do tipo sequência de *aglutinina-like* (Als) e as epiteliais (Epas).

B – Ocorre a transição da forma de levedura para hifa, sendo este processo regulado por fatores de transcrição (TFs, do inglês *Transcription Factors*), tal como o Tec1p e o Efg1p. As hifas da *Candida albicans* expressam adesinas específicas, como as proteínas associadas às paredes das hifas, como a Hwp1 e alguns fatores de virulência.

C – A matriz forma-se à volta das células *Candida albicans*, regulada pelo fator de transcrição Rlm1p, que fornece suporte estrutural e proteção contra o sistema imunitário do hospedeiro.

D – As leveduras de *Candida albicans* soltam-se do biofilme para colonizar outras regiões do organismo. Estas células diferem das iniciais, visto possuírem maior virulência, ou seja, maior grau de patogenicidade e assim formarem biofilmes com maior facilidade.

Figura 6.2 - Fases da formação e desenvolvimento dos biofilmes de *Candida albicans*. Adaptado de (30).

No que toca à candidíase vulvovaginal recorrente, a sua patógenese mostra ser complexa e envolve vários fatores, relacionados com o hospedeiro, com a microbiota vaginal e com a espécie *Candida*, como mostra a **Figura 6.3**. No que concerne aos fatores do hospedeiro, estes englobam características de foro genético (polimorfismos), aspetos comportamentais (uso de contraceptivos orais e dispositivos intrauterinos), parâmetros biológicos (relacionados com a toma de antibióticos, esteroides, terapia de substituição hormonal, vírus HIV e diabetes *mellitus*) (26).

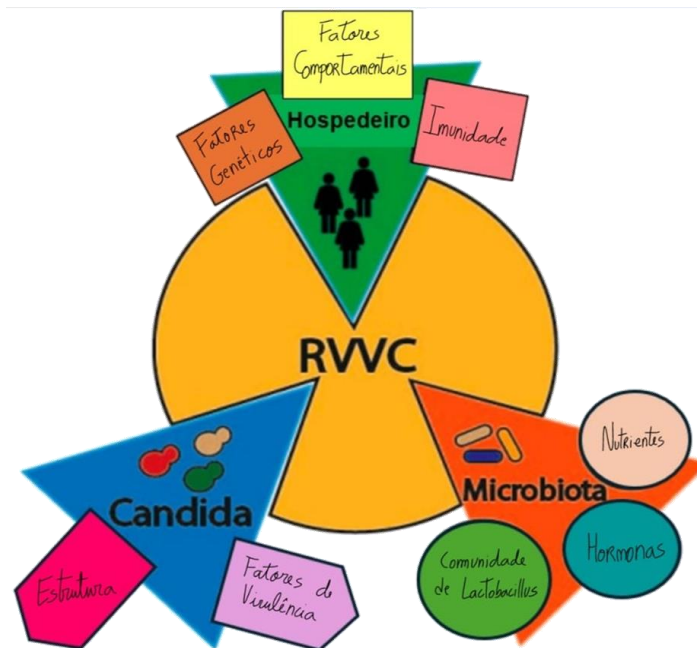


Figura 6.3 - Fatores que contribuem para uma infecção recorrente por *Candida*. Adaptado (34).

Foi sugerido noutros estudos que as diferenças inter-individuais como o *background* genético, a etnia e outros tipos de espécie *Candida* poderiam desempenhar um papel fundamental no que toca à patógenese da CVVR (34). Relativamente aos polimorfismos genéticos, indivíduos com polimorfismos de nucleótido único (SNP, do inglês *Single Nucleotide Polymorphism*), no recetor TLR2 ou no gene de ligação da lectina à manose 2 (MBL2, do inglês *Mannose-Binding Lectin 2*), têm maior probabilidade de desenvolver CVVR (34). Em relação à etnia, verificou-se que mulheres afro-americanas são mais propícias a desenvolver este tipo de infeções fúngicas que mulheres europeias (34). A respeito das características da *Candida*, as espécies não *Candida albicans* (*C.glabrata* cerca de 10–20% dos casos, seguido de *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.krusei*

e *C.africana*) são com maior frequência responsáveis pelo surgimento deste tipo de doença, devido à resistência que têm aos azóis (26,34).

Quando ocorre uma infecção recorrente por *Candida albicans*, os padrões do fungo são reconhecidos pelos recetores TLRs das células imunitárias inatas do hospedeiro, desencadeando sinais e respostas por parte das células epiteliais vaginais. Estes sinais estimulam uma resposta pro-inflamatória de citosinas que recrutam células imunitárias, como fagócitos e linfócitos T, para erradicação do fungo. A recorrência de infecção pode dever-se também ao desenvolvimento de resistência ao tratamento com antifúngicos, normalmente devido à utilização prolongada ou repetida de um único agente. Devido à elevada acessibilidade à terapêutica antifúngica de venda livre, algumas espécies de *Candida*, que eram anteriormente suscetíveis a estas, tornaram-se resistentes. As mulheres infetadas com espécies resistentes podem não conseguir a remissão dos sintomas devido ao número limitado de opções de tratamento eficazes contra espécies de *Candida* resistentes aos azóis (35).

e. Sinais e Sintomas

A candidíase vulvovaginal manifesta-se por prurido vaginal ou vulvar, presente em 60-90% das pessoas com infecção. Adicionalmente, pode cursar com irritação vulvar, incluindo sensação de queimadura, dor e vermelhidão. As mulheres sexualmente ativas podem apresentar dispareunia (8). O corrimento vaginal branco é também comum na CVV, que pode ser aquoso ou ter um aspeto tipo “queijo fresco”, espesso e pegajoso. Geralmente, este corrimento vaginal não apresenta odor ou tem um cheiro pouco intenso e forma placas aderentes às paredes vaginais. Adicionalmente, 25% dos indivíduos com infecção referem sintomas como disúria, elevada frequência de micção (polaquiúria) e noctúria (23,26,29).

f. Fatores de Risco

Os fatores de risco para a CVV dividem-se em fatores relacionados com o hospedeiro e fatores relacionados com o comportamento de cada indivíduo. No primeiro caso, incluem-se a gravidez, a terapêutica de substituição hormonal (pós-menopausa, osteoporose, diabetes, doença cardiovascular ou neurodegenerativa), a imunossupressão, o uso de antibióticos de largo espectro e glucocorticóides, o *stress* e a predisposição genética (22,23,25,32).

Vários estudos demonstraram que a gravidez e a terapêutica de substituição hormonal aumentam a colonização vaginal por *Candida*. Isto porque, durante a gravidez, há um aumento da secreção de hormonas sexuais (estrogénios e progestagénios), que parecem inibir parte da resposta do sistema inato e adaptativo, criando condições para maior proliferação do fungo (29). O uso de antibióticos de largo espectro (como tetraciclina, ampicilina e cefalosporinas) favorece o crescimento de leveduras *Candida*, uma vez que propicia a inibição/destruição da flora bacteriana vaginal, um dos mecanismos de defesa contra a *Candida*. Indivíduos imunodeprimidos (com HIV, a fazer terapêutica oncológica / com glucocorticóides, pessoas com transplante de órgãos, diabetes *mellitus*, tuberculose ou outras doenças crónicas) têm maior probabilidade de contrair CVV, devido à redução da resposta imunitária. Por sua vez, a diabetes *mellitus* não controlada e o uso de glucocorticóides, leva a um aumento dos níveis de glicose que favorece a adesão da *Candida* às células epiteliais da vagina e consequente desenvolvimento de CVV. Em relação à predisposição genética, estudos demonstraram que mulheres africanas e americanas de raça negra, têm maior probabilidade de desenvolver CVV que mulheres hispânicas e de raça branca. Ficou demonstrado, ainda, que indivíduos com polimorfismo nos antígenos Lewis, têm maior probabilidade de aparecimento de CVV (23,25,32).

Dentro dos fatores de risco comportamentais destaca-se o uso de contraceptivos orais, a utilização de dispositivo intra-uterino (DIU), preservativo, espermicida e alguns comportamentos sexuais, higiénicos e de vestuário (22,23,25,32).

Ainda assim, não existe consenso sobre a relação entre o uso de contraceptivos orais e a candidíase vulvovaginal, porque, por um lado, existem estudos que revelam que mulheres que tomam esta medicação são mais suscetíveis a desenvolver a infecção comparativamente às que não tomam, mas outros investigadores não encontraram nenhuma associação causa-efeito entre os dois (32).

Quanto ao uso de contraceptivos orais combinados, alguns autores consideram ter o mesmo efeito que a gravidez, levando à criação de boas condições para a adesão e crescimento da *Candida*. A utilização de um dispositivo intrauterino, por poder ter vários tamanhos e formatos e ser constituído por diferentes materiais, aumentando o risco de infecção por colonização de microrganismos e estando mais suscetíveis de desenvolver CVV. O preservativo, devido aos seus componentes, pode interferir com o balanço da microbiota vaginal, especialmente inibindo os *Lactobacillus*, que constituem como já descrito um mecanismo de defesa, ao manter o pH vaginal baixo para impedir a presença e reprodução de corpos estranhos. Comportamentos sexuais e de higiene inadequados parecem favorecer o aumento do número de blastósporos *Candida* na microbiota vaginal, pelo que há maior facilidade no aparecimento de CVV (23,25,32). O uso de certas peças de vestuário predispõe ao aparecimento de CVV. Por exemplo, o uso de roupa interior sintética e justa, com pouca ventilação, aumenta a humidade e a temperatura, criando condições favoráveis para a proliferação de *Candida* (23,25,32).

g. Diferença entre Candidíase Vulvovaginal e outros Tipos de Vaginites

Como referido anteriormente, a candidíase é descrita como uma infeção causada por um fungo do género *Candida*, e muitas vezes é confundida com outro tipo de infeções. Como é o caso, da vaginose bacteriana, tricomoníase, vaginite atrófica, actínica ou do tipo não infeccioso. Estes termos são confundidos, pois apresentam alguma sintomatologia sobreponível. No **Quadro 6.1** encontram-se as diferenças entre os vários tipos de vaginites.

Quadro 6.1 - Sinais e sintomas dos vários tipos de vaginites. Adaptado de (16).

Diagnóstico	Etiologia	Sintomas	Sinais	Outros riscos
Vaginite Bacteriana	Bactérias anaeróbias (<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Mycoplasma</i> , entre outras).	Odor desagradável semelhante a peixe; corrimento líquido de cor branca e desconforto pélvico.	Sem inflamação	Aumenta o risco de infeções por HIV, gonorreia, clamídia e herpes.
Candidíase Vulvovaginal	Espécies <i>Candida</i>	Sem odor; corrimento branco, espesso pastoso; prurido vulvar.	Eritema vulvar e edema.	-
Tricomoníase Vaginal	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Corrimento verde ou amarelo, espumoso; odor desagradável e dor vaginal.	Inflamação	Aumenta o risco de infeções por HIV e de parto prematuro.
Vaginite Atrófica	Deficiência de estrogénio	Corrimento fino e transparente; secura vaginal; dispareunia e comichão.	Inflamação e mucosa vaginal fina	-
Vaginite do tipo não infeccioso	Contacto com alérgenos	Ardor e dor.	Eritema vulvar	-
Vaginite Actínica	Baixa imunidade	Corrimento vaginal purulento, ardor e dispareunia.	Atrofia vaginal e inflamação	Associado a baixos níveis de estrogénio

h. Diagnóstico

Após a avaliação em consultório, em que é realizado um exame pélvico, é recolhida uma amostra da parede lateral da vagina e do corrimento vaginal para análise, adicionalmente aos testes feitos ao pH vaginal e à observação microscópica de esfregaços em meio húmido (36). O pH vaginal em mulheres com candidíase é normalmente de 4 a 4,5 e as espécies de *Candida* podem ser observadas após a adição de hidróxido de potássio 10% (KOH) à amostra. Esta adição faz com que haja destruição dos elementos celulares e facilite a visualização e o reconhecimento das leveduras, pseudo-hifas e hifas (36,37). A visualização de bactérias *Lactobacillus* em número anormal e células inflamatórias na preparação húmida, teste de odor negativo (ou seja, sem odor a peixe com a aplicação de KOH na lâmina) e observação de blastóporos, hifas ou pseudo-hifas ao microscópio, indica sinais típicos de CVV (36).

Apesar da apresentação clínica e da microscopia serem os métodos mais usados para diagnóstico de CVV, estes apresentam baixa sensibilidade e uma cultura de leveduras demora cerca de 48-72h a apresentar resultados, podendo levar a atrasos no tratamento (37,38). Devido às limitações dos métodos já existentes, um elevado número de laboratórios desenvolveu testes moleculares, nomeadamente um teste de reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *Polymerase Chain Reaction*) que demonstrou ter uma sensibilidade e especificidade elevada e ainda um tempo de reposta mais rápido que a cultura. Ainda assim, são dispendiosos e não mostraram ter qualquer benefício clínico em relação à realização de culturas em mulheres com CVV (38).

Neste contexto, antes de avançar para o tratamento antifúngico, é importante o diagnóstico médico, para evitar escolhas erradas de terapêutica. No caso de mulheres com CVV complicada é importante a realização do teste PCR ou cultura de leveduras para confirmar o diagnóstico e, especialmente, para identificar as espécies de *Candida* responsáveis pela infeção. Por exemplo, a *C.glabrata* não forma pseudo-hifas ou hifas e não é facilmente reconhecida à microscopia, e ainda as espécies *Candida não albicans* são intrinsecamente resistentes aos azóis (24). Para além destes, existem os testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAATs, do inglês *Nucleic Acid Amplification Tests*), que

conseguem diferenciar infecções como a vaginose bacteriana, candidíase vulvovaginal e tricomoníase (37).

7. Classes Farmacoterapêuticas utilizadas no Tratamento da Candidíase Vulvovaginal

Relativamente ao tratamento farmacológico para a candidíase vulvovaginal, existem várias abordagens que podem conduzir a taxas de sucesso diversificadas. A escolha mais comum incide sobre os antifúngicos tópicos de aplicação vaginal e só em casos mais severos e de alguma persistência da infecção, é que são prescritos antifúngicos orais. Há introdução de outros tratamentos se houver agravamento dos sintomas ou não melhoria destes (26,39).

Na seleção do antifúngico adequado, há vários pontos a considerar, tais como, qual o agente envolvido (se é a espécie *Candida albicans* ou outra), a existência de fatores de risco (como a gravidez e a probabilidade de resistência aos antifúngicos) e a preferência do doente (26). Quando a via vaginal não é adequada ou viável, por exemplo em mulheres que já tenham experienciado efeitos adversos, estas poderão optar pela utilização de fármacos por via oral. A maioria das doentes opta pela terapêutica oral em vez de formulações tópicas, ainda que a primeira apresente mais efeitos indesejáveis (40).

Portanto, os agentes antifúngicos podem ser divididos em dois grupos principais: sistêmicos e tópicos. Alguns deles têm formulações disponíveis nas duas vias de administração (via sistémica ou utilizados topicamente), como os imidazóis, os triazóis e os poliénicos (41). Os antifúngicos podem atuar sobre a síntese de componentes da parede e da membrana celulares, sobre a permeabilidade da membrana, sobre a síntese de ácidos nucleicos e sobre o funcionamento do fuso mitótico (41).

a. Antifúngicos Sistêmicos

i. Antifúngicos Azóis

Os antifúngicos azóis dividem-se em duas classes: os triazóis e os imidazóis, sendo que partilham o mesmo mecanismo de ação. Dentro dos triazóis, incluem-se o fluconazol, o itraconazol, o voriconazol e o posaconazol, enquanto, no grupo dos imidazóis, estão inseridos o clotrimazol, o bifonazol, o cetoconazol e o miconazol.

Os triazóis são metabolizados de forma mais lenta, assim exercem menos efeito sobre a síntese de esteróis humanos que os imidazóis (41).

Os antifúngicos azólicos são inibidores do citocromo P450 e inibem a 14- α -esterol desmetilase. Esta enzima está envolvida num passo essencial da biossíntese do ergosterol, ao inibir a desmetilação do lanosterol em ergosterol. O que se traduz numa acumulação de 14- α -metilesteróis, que desorganizam o arranjo dos fosfolípidos da membrana celular, comprometendo as funções de algumas enzimas e interferindo assim com o crescimento do fungo (41,42). Por isso, devem ser consideradas eventuais interações medicamentosas, por interferirem com a atividade do principal metabolizador dos fármacos, o citocromo P450 (27).

Os azólicos triazóis demonstraram ser eficazes contra a maioria das espécies *Candida*, mas com menor probabilidade de eficiência para a *Candida glabrata* e *Candida krusei*. Estão disponíveis na sua maioria para administração oral e intravenosa (27).

O fluconazol é facilmente absorvido e de forma praticamente completo pelo trato gastrointestinal. Possui uma biodisponibilidade oral com concentrações equivalentes à administração intravenosa (27), ou seja, as concentrações plasmáticas são essencialmente iguais, quer seja administrado por via oral ou por via intravenosa. O fluconazol inibe o CYP3A4 e o CYP2C9 e a sua biodisponibilidade não é alterada pela presença de alimentos nem pela acidez gástrica (41). Este fármaco está indicado para situações de candidíase vulvovaginal aguda ou recorrente e para candidíase invasiva, como alternativa ao tratamento tópico (43).

Por outro lado, o itraconazol inibe o CYP3A4, só está disponível em formulações orais e é reservado para doentes em que a *Candida* afete as mucosas, especialmente para os casos refratários ao tratamento com fluconazol (27,44).

O voriconazol demonstrou ser eficaz também tanto por via oral como por via intravenosa, em infeções superficiais, ou seja, quando atinge as mucosas como quando em infeções invasivas. A sua aplicação clínica tem sido, maioritariamente, em doentes com infeções causadas por *Candida glabrata* e *Candida krusei*, quando são resistentes ao fluconazol (27). O voriconazol é metabolizado e ao mesmo tempo inibe os CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4. O principal metabolito do voriconazol, o voriconazol N-óxido, também inibe estes CYPs (41).

O posaconazol é um análogo de estrutura semelhante ao itraconazol, apresenta o mesmo espectro de ação amplo e inibe o mesmo CYP3A4. A sua biodisponibilidade é ligeiramente aumentada na presença de alimentos. Não tem indicação terapêutica na candidíase, mas demonstra atividade *in vitro* contra *Candida* semelhante à do voriconazol (27). Ainda assim, os seus dados clínicos são insuficientes para uma recomendação baseada em evidências de suporte para o tratamento da candidíase vulvovaginal, pelo que não é utilizada nessas situações (27).

De forma complementar, um antifúngico de largo espectro recentemente aprovado, o isavuconazol disponível em cápsula e para administração intravenosa, demonstrou ter uma excelente atividade *in vitro* contra espécies *Candida* (27). Mas, mais uma vez, ainda não é indicado no resumo das características do medicamento para casos de candidíase vulvovaginal (45).

Os azólicos imidazóis podem ser utilizados dependendo da situação por aplicação tópica ou por via oral (6). O antifúngico imidazol mais utilizado, o clotrimazol, está disponível em várias apresentações: em pó, creme, comprimido vaginal, cápsulas moles vaginais, creme vaginal e solução cutânea. Ainda desta classe, o bifonazol e o miconazol são recomendados para indicações que não a CVV (46,47).

Relativo à segurança dos fármacos, estes podem apresentar alguns efeitos indesejáveis, mas ligeiros e de baixa frequência, como cefaleias, dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos, enzimas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) aumentadas e erupção cutânea (45,47,50).

ii. Equinocandinas

No que diz respeito às equinocandinas, estão aprovadas para uso clínico, a caspofungina, a anidulafungina e a micafungina. Estas inibem a síntese da parede fúngica (42). A caspofungina é um lipopeptídeo semissintético hidrossolúvel que é sintetizado a partir do produto de fermentação de *Glarea lozoyensis*, a micafungina uma equinocandina semissintética hidrossolúvel derivada do fungo *Coleophoma empedri* e a anidulafungina também um composto semissintético hidrossolúvel extraído do fungo *Aspergillus nidulans* (41). Estas inibem a síntese do 1,3-β-D-glucano, um componente essencial da parede celular de vários fungos filamentosos e leveduras (48). A inibição da síntese do glucano vai interferir na estrutura da parede celular fúngica, levando a uma instabilidade osmótica e consequente morte do fungo (41).

As equinocandinas diferem ligeiramente entre si em termos da farmacocinética, mas partilham a mesma falta de biodisponibilidade oral, extensa ligação às proteínas plasmáticas e incapacidade de penetrar no líquido cefalorraquidiano (41). Estes agentes estão disponíveis apenas para administração intravenosa e as concentrações necessárias para inibir o crescimento dos fungos são baixas para a maioria das espécies de *Candida*, incluindo *Candida glabrata* e a *Candida krusei*. No entanto, vários casos recentes descreveram o insucesso do tratamento associado a estirpes resistentes de *Candida glabrata* (27). As espécies de *Candida* resistentes ao azóis continuam a ser suscetíveis às equinocandinas. As equinocandinas apresentam efeitos adversos, como febre, urticária, náuseas, flebite e sofrem metabolismo hepático mínimo (27). A caspofungina é a primeira opção para a candidíase invasiva. Já, a micafungina e a anidulafungina são opções alternativas para casos mais severos de candidíase invasiva e de candidemia (48–50).

iii. Anfotericina B

A anfotericina B, é um macrolídeo heptaénico com atividade antifúngica. Contém sete ligações duplas conjugadas e uma micosamina ligada ao anel principal por uma ligação glicosídica. Estão disponíveis para comercialização quatro formulações de

anfotericina B: anfotericina B convencional (C-AMB, do inglês *Conventional Amphotericin B*), anfotericina B lipossomal (L-AMB, do inglês *Liposomal Amphotericin B*), complexo lipídico de anfotericina B (ABLC, do inglês *Amphotericin B Lipid Complex*) e dispersão coloidal de anfotericina B (ABCD, do inglês *Amphotericin B Colloidal Dispersion*) (41). O mecanismo de ação consiste na ligação do fármaco ao ergosterol da membrana celular do fungo. Formam-se poros ou canais que desorganizam a membrana, aumentando a permeabilidade e permitindo a saída de eletrólitos e de pequenas moléculas. Estes acontecimentos acabam por causar a morte da célula (42). Os principais efeitos adversos destes fármacos são a febre e calafrios (6).

iv. Nistatina

A nistatina é um antifúngico poliénico e comporta-se de forma semelhante à anfotericina B, reagindo com o ergosterol, que causa desarranjo na membrana celular (26). É utilizada em infeções cutâneas e orais provocadas por *Candida*. Para a candidíase vulvovaginal é utilizada de maneira intravaginal, embora essa apresentação não esteja disponível em Portugal (42). A nistatina é, geralmente, bem tolerada por todos os grupos de doentes, incluindo crianças. Quando utilizada por via oral, doses elevadas podem, ocasionalmente, levar ao aparecimento de diarreia, perturbação gastrointestinal, náuseas e vômitos (51).

v. Flucitosina

A flucitosina, uma pirimidina fluoretada, entra nas células do fungo através de uma permease citosina-específica. Depois, é metabolizada a 5-fluoruridina monofosfato (5-FUMP) pela enzima uracil fosforribosil transferase (UPRTase, do inglês *Uracil phosphoribosyltransferase*), interrompendo a síntese de ácidos nucleicos e de proteínas. A flucitosina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e demonstra uma ampla atividade antifúngica contra a maioria das espécies de *Candida*, com exceção da *Candida krusei* (41,42). Esta substância não está disponível em Portugal, mas em outros países, por vezes, pode ser administrada juntamente com a anfotericina B. Esta

combinação, pelo efeito sinérgico criado, faz com que a anfotericina aumente a permeabilidade celular, através da criação de poros, o que permite à flucitosina entrar na célula. Esta combinação é utilizada na maioria das vezes em infeções refratárias, ainda assim atualmente não se encontra disponível em Portugal (27,42). A flucitosina pode deprimir a medula óssea e levar ao aparecimento de leucopenia e trombocitopenia (41). Para além disso, a sua utilização em grávidas está contraindicada também por possuir efeitos teratogénicos (41,42).

b. Antifúngicos Tópicos

As opções tópicos são úteis, principalmente, em infeções fúngicas superficiais, isto é, aquelas que estão limitadas às camadas mais superficiais da pele (41).

Habitualmente, os cremes, os supositórios e os comprimidos vaginais utilizados no tratamento da candidíase vulvovaginal, aplicam-se uma vez por dia durante 1-7 dias e de preferência ao deitar para facilitar a sua absorção (41). Três das formulações vaginais, como os comprimidos de clotrimazol, supositórios de miconazol e o creme de terconazol existem em formulações com diferentes dosagens. Ressalvando que, esta última substância ativa, o terconazol, não está disponível em Portugal.

Sobre a utilização destas formulações, é recomendado uma menor duração de tratamento para doses mais altas. Estas preparações são administradas durante 3-7 dias e costumam causar uma sensação de queimadura no local de aplicação e algum prurido vaginal (41).

As apresentações de clotrimazol de uso vaginal (comprimidos vaginais, cápsulas vaginais e creme vaginal) é que se encontram indicadas para situações de CVV. Nomeadamente, os comprimidos e as cápsulas para a CVVR e o creme vaginal em candidíases vulvovaginais não complicadas (52). O econazol na forma farmacêutica de creme vaginal e óvulo também são uma opção para episódios de CVV (53).

Para as formulações de uso tópico, as reações adversas são essencialmente dermatológicas, ligeiras e transitórias, no local da aplicação. Apresentando, um bom perfil de segurança (43,45,52).

8. Abordagem Terapêutica

O tratamento da CVV só está preconizado/indicado quando existe sintomatologia. A identificação de leveduras através de uma preparação húmida, de coloração de Gram, no exame Papanicolau ou sem sintomas associados, não justifica o tratamento. Mais de 20% das mulheres poderão ter leveduras como parte integrante do seu microbioma vaginal e a maioria delas serem assintomáticas (54).

a. Candidíase Vulvovaginal Não Complicada

Numa candidíase vulvovaginal não complicada, ou seja, que apresente ligeira sintomatologia e que seja da responsabilidade da *Candida albicans*, deve ser utilizada uma terapêutica tópica com curta duração de 2-3 dias, ou o tratamento oral de dose única que é eficaz para tratar 90% dos casos não complicados (27).

Segundo as orientações para a prática clínica na abordagem da candidíase da Sociedade Americana de Doenças Infeciosas (ISDA, do inglês *Infectious Diseases Society of America*), recomenda-se a utilização de antifúngicos azólicos, medicamentos que estão disponíveis por via oral ou tópica como cremes vaginais, óvulos ou supositórios. (26,27,38). É recomendada a utilização de: clotrimazol em creme vaginal 10 mg/g durante 7-14 dias ou o de 20 mg/g, que é colocado apenas 3 dias (27,55). O miconazol também pode ser uma opção em creme 20 mg/g durante 7 dias, aplicado uma vez por dia, tal como o fluconazol de 150 mg, numa toma única (24,55). O Centro de Controlo e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) também recomenda a utilização de formulações de tioconazol, butaconazol e terconazol; embora estas opções sejam menos acessíveis fora dos EUA (8).

Em Portugal, de acordo com as orientações da Sociedade Portuguesa de Ginecologia e com o Centro de Informação do Medicamento, para situações de CVV não complicada está indicado o uso de fármacos tópicos, como o clotrimazol creme vaginal de 10 mg/g, com aplicação única diária à noite durante 6-7 dias, os comprimidos vaginais

de 100 mg ou a cápsula de 500 mg, durante 6 dias e de toma única, respetivamente. Outra substância possível de ser utilizada nestas situações é o econazol, também disponível na apresentação de creme vaginal 10 mg/g aplicando à noite durante os mesmos 6-7 dias que o anterior. O tratamento com os óvulos de 150 mg dura 3 dias, com aplicação à noite. Como alternativa, o isoconazol em creme vaginal 10 mg/g e o sertaconazol em creme vaginal 20 mg/g, ou em comprimidos vaginais de 500 mg ou ainda em óvulos de 300 mg, também podem ser utilizados neste tipo de infeção. No que diz respeito a antifúngicos orais, o fluconazol 150 mg com toma única pode ser igualmente considerado (14,40).

Assim sendo, a escolha dos fármacos deve recair, primeiramente, sob preparações tópicas ao invés de antifúngicos orais, pois irão causar menos efeitos sistémicos. Os antifúngicos azólicos orais podem causar dor abdominal, cefaleias e náuseas enquanto os agentes tópicos provocam ardor ligeiro e irritação no local de aplicação, mostrando terem maior tolerabilidade (56). O **Quadro 8.1** apresenta uma breve síntese das opções terapêuticas possíveis para o tratamento da candidíase vulvovaginal não complicada.

Quadro 8.1 - Síntese das opções terapêuticas para o tratamento da Candidíase Vulvovaginal Não Complicada.

Fármaco	Grupo Farmacológico	Mecanismo de ação	Posologia	Principais Efeitos Adversos	Fonte
Clotrimazol	Antifúngico derivado do grupo Imidazol	Inibição da 14- α -esterol desmetilase, inibindo a síntese do ergosterol.	- Creme vaginal 10 mg/g de 3-7 dias. - Comprimidos vaginais de 100 mg durante 6 dias. - Cápsula vaginal de 500 mg com aplicação em dose única.	Prurido, erupção cutânea, desconforto, ardor, irritação, dor pélvica e hemorragia vaginal.	(41,52)
Miconazol*	Antifúngico derivado do grupo Imidazol	Inibição da 14- α -esterol desmetilase, inibindo a síntese do ergosterol.	- Creme 20 mg/g durante 6 dias.	Sensação de queimadura, prurido e irritação.	(41,57)
Fluconazol	Antifúngico Triazólico	Inibição da 14- α -esterol desmetilase, inibindo a síntese do ergosterol.	- Cápsulas 150 mg de toma única.	Cefaleias, dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos, alanina e aspartato aminotransferases aumentadas, fosfatase alcalina sérica aumentada e erupção cutânea.	(41,43)
Econazol	Antifúngico derivado do grupo Imidazol	Inibição da 14- α -esterol desmetilase, inibindo a síntese do ergosterol.	- Óvulos 150 mg durante 3 dias à noite. - Creme vaginal 10 mg/g durante 6-7 dias com aplicações à noite.	Eritema local, sensação de queimadura, ardor e prurido.	(41,53)

* Em Portugal, não está indicado para situações de Candidíase Vulvovaginal.

b. Candidíase Vulvovaginal Complicada

A candidíase vulvovaginal complicada instigada por espécies *não Candida albicans*, apresenta sintomas com maior severidade e com resistência aos agentes azólicos. Para este tipo de candidíase é recomendado, segundo a ISDA, utilizar fluconazol 150 mg oral, administrado a cada 72 horas perfazendo cada toma um total de 2 ou 3 doses (27,55). Para infeções por *Candida glabrata*, em caso de ausência de resposta a antifúngicos orais, é recomendado utilizar cápsulas intravaginais de ácido bórico 600 mg diariamente por 14 dias. De ressaltar que existem algumas alternativas para este agente, embora de fraca evidência, nomeadamente os óvulos de nistatina de 100 000 unidades, com utilização também de 14 dias. Como variação, surge ainda o creme de flucitosina 17% isolado ou em combinação com anfotericina B 3%, com uma utilização diária durante 14 dias (14,24,55). Atualmente, estas três apresentações não são comercializadas em Portugal, apenas existe a nistatina em forma de suspensão oral.

Para infeções por *Candida krusei* e *Candida tropicalis*, que, normalmente, são resistentes ao fluconazol, mostraram ser suscetíveis a azóis por via vaginal (como o clotrimazol e econazol) com tratamentos de 7-14 dias. Outra escolha poderá passar pelo itraconazol em cápsulas de 100 mg, 2 vezes por dia durante 7-14 dias (8,40). De acordo com as orientações portuguesas, está indicado o fluconazol 150 mg, a cada 3 dias, perfazendo um total de 3 tomas (dia 1,4 e 7). Para além deste, ainda o itraconazol em cápsulas de 200 mg, sendo a toma recomendada de uma cápsula, uma ou duas vezes por dia durante 1-3 dias (14,40).

Perante uma candidíase invasiva, ou seja, quando o fungo atinge a corrente sanguínea, uma das opções de tratamento, pode ser por administração intravenosa de:

- Caspofungina, com dose de carga de 70 mg, seguido de 50 mg 1 vez por dia;
- Anidulafungina: dose de carga de 200 mg, depois 100 mg por dia;
- Micafungina: 100 mg por dia (em que não é necessária dose de carga) (27).

O **Quadro 8.2** e o **Quadro 8.3** apresentam uma breve síntese das opções terapêuticas para o tratamento da candidíase vulvovaginal complicada.

Quadro 8.2 - Síntese das opções terapêuticas para o tratamento da Candidíase Vulvovaginal Complicada.

Fármaco	Grupo Farmacológico	Mecanismo de ação	Posologia	Principais Efeitos Adversos	Fonte
Fluconazol	Antifúngico Triazólico	Inibição da 14- α -esterol desmetilase, inibindo a síntese do ergosterol.	- Cápsulas 150 mg a cada 72 horas perfazendo um total de 2 ou 3 doses.	Cefaleias, dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos, ALT e AST aumentadas, fosfatase alcalina sérica aumentada e erupção cutânea.	(41,43)
Ácido bórico*	Antisséptico, antifúngico e adstringente	O mecanismo de ação exato é ainda desconhecido. Propõe-se que cause uma disfunção da membrana celular.	- Cápsulas 600 mg intravaginais durante 2 semanas.	Pode ser tóxico se administrado oralmente.	(26,41)
Itraconazol	Antifúngico Triazólico	Inibição da 14- α -esterol desmetilase, inibindo a síntese do ergosterol.	- 1 Cápsula de 100 mg 1-2x/dia durante 1-3 dias.	Cefaleias, diarreia, dor abdominal e náuseas.	(41,44)

*Atualmente não está disponível em Portugal.

Quadro 8.3 - Síntese das opções terapêuticas para o tratamento da Candidíase Vulvovaginal Complicada (Continuação).

Fármaco	Grupo Farmacológico	Mecanismo de ação	Posologia	Principais Efeitos Adversos	Fonte
Caspofungina	Antifúngico Equinocandinas	Inibe a síntese do 1,3 β-D-glucano, interrompendo a síntese da parede celular fúngica.	- Pó para dose de carga de 70 mg, depois 50 mg/dia.	Alteração de parâmetros bioquímicos e hematológicos, cefaleias, dor abdominal e náuseas.	(41,48)
Anidulafungina			- Pó para dose de carga de 200 mg, depois 100 mg/dia.	Alteração de parâmetros hematológicos, erupção cutânea, prurido, dispneia, broncospasmo, hipotensão, diarreia e náuseas.	(41,50)
Micafungina	Antifúngicos Equinocandinas	Inibe a síntese do 1,3 β-D-glucano, interrompendo a síntese da parede celular fúngica.	- Solução injetável de 100 mg/dia (não é necessária dose de carga).	Alteração de parâmetros bioquímicos e hematológicos, leucopenia, neutropenia, anemia, pirexia, calafrios, flebite, cefaleias.	(41,49)

c. Candidíase Vulvovaginal em Pessoas com HIV

Quanto às mulheres HIV positivas com diagnóstico de CVV, não existe evidência de menor resposta terapêutica comparativamente a mulheres saudáveis (14,24). Contudo, se a infecção provocar elevada imunossupressão, os episódios de candidíase podem ser mais graves e recorrentes. Na maioria dos casos, a CVV nestas doentes não é complicada e deve ser tratada de acordo com as orientações mencionadas acima para a CVV não complicada. Na literatura disponível, está descrito que nestas situações devem ser feitos tratamentos convencionais mais prolongados, ou seja, 7-14 dias, em vez dos habituais 7 dias (24).

d. Candidíase Vulvovaginal Recorrente

A candidíase vulvovaginal recorrente, para além dos sintomas característicos acima referidos, contribui para uma baixa autoestima, perda de confiança, dificuldade em pôr em prática os seus interesses e atividades habituais e além disso, complexos com a sua sexualidade e vida íntima (27,58).

O regime de tratamento recomendado nestas situações pela ISDA é semelhante às orientações portuguesas. Consiste na utilização de terapêutica antifúngica tópica durante 7-14 dias, seguindo-se um tratamento com fluconazol 150 ou 200 mg a cada 3 dias, num total de 3 tomas (7 dias) (14). Como tratamento de manutenção, continua a administração de fluconazol 100, 150 ou 200 mg, com administração semanal, durante um período mínimo de 6 meses que pode chegar até aos 12 meses (14,24,27,59). No fim do período de tratamento, é feita uma reavaliação para observar se os sintomas desaparecerem ou se é necessário encontrar outra estratégia de tratamento (59). O **Quadro 8.4** apresenta uma breve síntese das opções terapêuticas possíveis para o tratamento da candidíase vulvovaginal recorrente.

Quadro 8.4 - Síntese das possíveis opções terapêuticas para o tratamento da Candidíase Vulvovaginal Recorrente.

Fármaco	Grupo Farmacológico	Mecanismo de Ação	Posologia	Principais Efeitos Adversos	Fonte
Fluconazol	Antifúngico Triazólico	Inibição da 14- α -esterol desmetilase, inibindo a síntese do ergosterol.	- Fluconazol 150 ou 200 mg a cada 3 dias, num total de 3 tomas (7 dias); - Terapia de manutenção: 1x/semana durante um período mínimo de 6 meses.	Cefaleias, dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos, ALT e AST aumentadas, fosfatase alcalina sérica aumentada e erupção cutânea.	(41,43)
Clotrimazol	Antifúngico derivado do grupo Imidazol	Inibição da 14- α -esterol desmetilase, inibindo a síntese do ergosterol.	- Creme vaginal 20 mg/g aplicando durante 3 dias ou o creme 10 mg/g durante 7-14 dias.	Prurido, erupção cutânea, desconforto, ardor, irritação, dor pélvica e hemorragia vaginal.	(41,52)

O uso prolongado de fluconazol oral e/ou clotrimazol tópico pode potenciar o aparecimento de resistências a espécies *Candida* (27).

Em junho de 2021, foi aprovado um novo antifúngico oral, ainda não comercializado em Portugal. O ibrexafungerp (**Figura 8.1**), um triterpenóide semissintético que inibe a produção de 1,3- β -D-glucano através de uma inibição não competitiva do complexo de sintase 1,3- β -D-glucano. O que resulta na instabilidade da célula e numa eventual lise. O seu mecanismo de ação é semelhante ao das equinocandinas, apesar de serem estruturalmente diferentes (56,60). Deve-se evitar o uso de Ibrexafungerp com indutores do CYP3A4 (como a rifampicina, a carbamazepina e a fenitoína), pois irá diminuir a eficácia e tempo de atuação do fármaco no organismo. Pelo contrário, deve-se prevalecer o seu uso com inibidores do CYP3A4 (como o cetoconazol), porque aumentam o tempo de permanência do ibrexafungerp no organismo. Em relação à toma, não deve ser utilizado em mulheres grávidas ou que estejam a amamentar, devido ao seu efeito tóxico embriofetal. A toma é feita através de uma fase de indução, 300 mg de ibrexafungerp a cada 12 horas durante 1 dia (61). A fase de manutenção passa por repetir a toma anterior a cada 4 semanas num total de 6 doses (6 meses) (59).

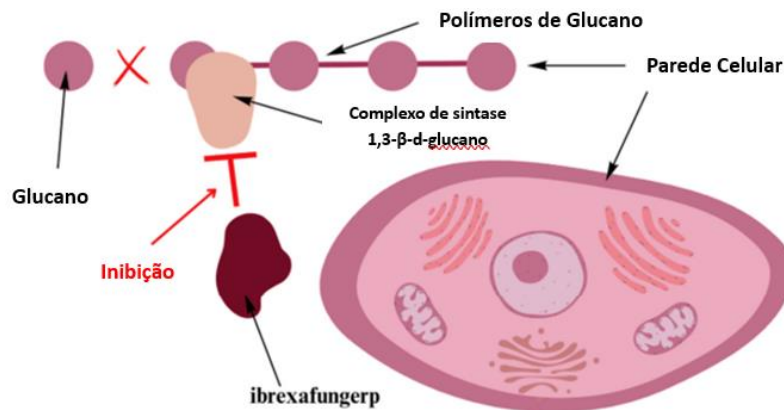


Figura 8.1 - Mecanismo de ação do Ibrexafungolp. Adaptado de (56).

Está ainda a ser desenvolvido um novo antifúngico vaginal à base de ácido bórico, reforçado com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA, do inglês *Ethylenediaminetetraacetic acid*), o TOL-463 (27,56).

Para além do ibrexafungolp, foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos finais de 2022, o oteseconazol (**Figura 8.2**). Este novo fármaco azólico utilizado por via oral, inibe a 14- α -desmetilase do ergosterol, levando à inibição da biossíntese deste. Contrariamente aos triazóis, o oteseconazol tem quatro átomos de nitrogénio (tetrazol) ao invés de três (triazol), num anel de cinco membros, o que resulta numa melhor seletividade para as enzimas do fungo. Este é mais eficaz contra *Candida glabrata*, em comparação com o fluconazol (56,62). O seu uso é desaconselhado em mulheres em idade fértil com intenções de engravidar, mulheres grávidas ou que estejam a amamentar, devido à sua toxicidade embriofetal (59). Este é um fármaco que também ainda não se encontra comercializado em Portugal (56,62). Mas, em outros países, pode ser utilizado oteseconazol oral 600 mg durante um dia, passando para 450 mg no segundo dia e começando no dia 14 uma dosagem de 150 mg, uma vez por semana durante 11 semanas (59).

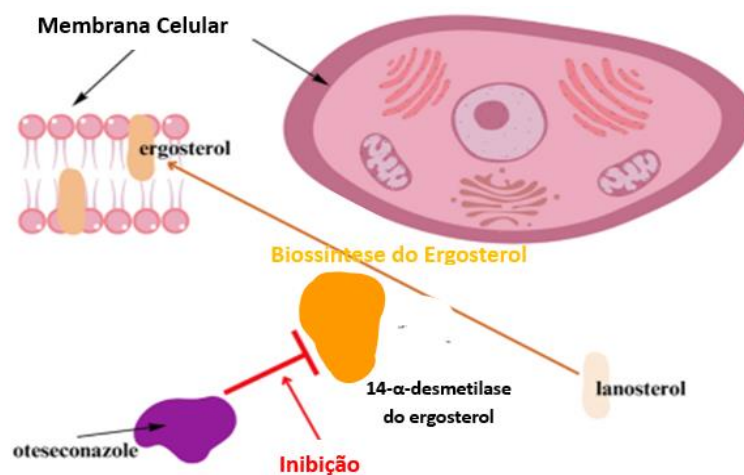


Figura 8.2 - Mecanismo de ação do Oteseconazol. Adaptado de (56).

Foi testada em ensaios clínicos de fase 2, uma vacina imunoterapêutica contra fungos (NDV-3A) para o tratamento da candidíase vulvovaginal recorrente, que mostrou reduzir significativamente a frequência e o número de episódios sintomáticos de CVV em mulheres com menos de 40 anos, já com episódios de CVVR. Ainda assim, não há orientação por parte da FDA sobre uma decisão afirmativa para a utilização da vacina em situações de CVV. No futuro esperam-se mais estudos no sentido de aprovação da vacina (35,63).

e. Candidíase Vulvovaginal na Gravidez

Os níveis elevados de estrogênio, condição que se verifica na gravidez, constitui um fator de risco para o desenvolvimento de infecções por *Candida*. A candidíase na gravidez, normalmente, não acarreta risco para o recém-nascido, contudo, se não for tratada, pode ocorrer infecção durante a passagem no canal de parto, aumentando o risco de infecção neonatal por *Candida* (29).

As orientações atuais disponibilizadas pela ISDA, indicam o tratamento com antifúngicos azóis tópicos, sendo administrados por via vaginal, durante 7 dias, como o clotrimazol, o miconazol e o econazol (38,40,56). É recomendado o uso de 100 mg de clotrimazol em comprimido vaginal, através de uma única aplicação por dia, durante 6

dias. Em alternativa aplicar clotrimazol em creme vaginal de 10mg/g durante 6 noites. Outras opções de tratamento incluem a utilização de óvulos de econazol 150 mg, bem como miconazol em creme de 20 mg/g, aplicado diariamente durante 1 semana (24,27,56).

O miconazol de aplicação vaginal pode ser utilizado em situações de CVV, devido ao seu baixo potencial de risco teratogénico.(39) No entanto, em Portugal, o miconazol só está disponível na apresentação em creme tópico e gel oral.

O cloreto de dequalínio, devido às suas propriedades antimicrobianas e antifúngicas, também pode ser utilizado na CVV, embora os estudos realizados sobre a sua eficácia no tratamento, não tivessem resultados muito conclusivos. Mais uma vez, esta substância também não é comercializada em Portugal (56). É uma opção que precisa de mais estudos e investigação futura.

A anfotericina B, por exemplo, é a primeira escolha para a candidíase invasiva em mulheres grávidas (27). O fluconazol, o itraconazol, o posaconazol e o isavuconazol (terapêutica oral) devem ser evitados durante a gravidez, especialmente no primeiro trimestre, pois há estudos que demonstram efeito teratogénico dessas substâncias (38). O voriconazol e a flucitosina também são contraindicados para a CVV na gravidez, pelo desenvolvimento de anomalias fetais observadas em estudos com animais. Existem poucos dados e estudos sobre a caspofungina e a micofungina, pelo que a sua utilização é desaconselhada nesta condição (27).

Em Portugal, as orientações são para a não utilização de antifúngicos orais, mas sim de formulações tópicas (clotrimazol, miconazol ou o econazol) durante 6-7 dias. Os antifúngicos orais não são adequados pois podem estar associados a possíveis abortos ou malformações fetais, como já referido anteriormente (14,40). O **Quadro 8.5** apresenta uma breve síntese das opções terapêuticas possíveis para o tratamento da candidíase vulvovaginal nas grávidas.

Quando há surgimento de sinais/ sintomas vulvovaginais de infeção fúngica pela primeira vez e não há certeza de que se trate de uma infeção fúngica vulvovaginal, ou se houver um segundo episódio de infeção no espaço de um ano, ou ainda em casos de gravidez e amamentação, deve-se procurar ajuda médica (64).

Quadro 8.5 - Síntese das opções terapêuticas para o tratamento da Candidíase Vulvovaginal na Gravidez.

Fármaco	Grupo Farmacológico	Mecanismo de ação	Posologia	Principais Efeitos Adversos	Fonte
Clotrimazol	Antifúngico derivado do grupo Imidazol	Inibição da 14- α -esterol desmetilase, inibindo a síntese do ergosterol.	- Creme vaginal 10 mg/g aplicando 1x/dia durante 1 semana. - Comprimidos vaginais de 100 mg durante 6 dias.	Prurido, erupção cutânea, desconforto, ardor, irritação, dor pélvica e hemorragia vaginal.	(52)
Econazol	Antifúngico derivado do grupo Imidazol	Inibição da 14- α -esterol desmetilase, inibindo a síntese do ergosterol.	- Óvulo de 150 mg.	Eritema local, sensação de queimadura, ardor e prurido.	(53)
Miconazol	Antifúngico derivado do grupo Imidazol	Inibição da 14- α -esterol desmetilase, inibindo a síntese do ergosterol.	- Creme vaginal 20 mg/g aplicado diariamente durante 1 semana.	Sensação de queimadura, prurido e irritação.	(57)

f. Candidíase Vulvovaginal em Pediatria

De acordo com o Regulamento (CE) Nº 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de dezembro de 2006, a população pediátrica define-se como os indivíduos com idade compreendida entre o nascimento e os 18 anos.

Os fatores predisponentes para o aparecimento da CVV em crianças, incluem o uso de fraldas, má limpeza após defecação, utilização de antibióticos de largo espectro e de imunossupressores (incluindo glucocorticóides e infeções por VIH). O uso de fraldas proporciona a criação de ambientes húmidos na zona vaginal. Uma má limpeza após defecação, conduz à transmissão de microrganismos para a vagina, surgindo posteriormente infeções. A utilização de antibióticos de largo espectro e de imunossupressores, tal como nos adultos, proporciona a destruição da flora bacteriana vaginal e a redução da resposta imunitária, respetivamente. Logo existe uma maior probabilidade de desenvolver CVV. Para além destes, recém-nascidos e crianças que

estejam em unidades de cuidados intensivos, apresentam maior risco de desenvolver CVV, devido também ao sistema imunitário enfraquecido (65,66).

Na faixa etária da adolescência, o uso de alguns dispositivos de contraceção (anéis vaginais, pílulas contraceptivas e dispositivos intrauterinos) podem contribuir para o desenvolvimento de CVV (65).

A sintomatologia e sinais são os mesmos que na CVV em adultos, corrimento vaginal anormal e espesso, prurido, eritema, erupção cutânea e/ou odor ligeiro (66). O tratamento inicial passa por aplicar medidas de higiene íntima adequadas, que serão discutidas posteriormente. Os sintomas desaparecem na maioria das crianças no espaço de duas a três semanas. O uso de antifúngicos tópicos só está autorizado para maiores de 15 anos. Para idades inferiores, não está estabelecida eficácia nem segurança para a sua utilização (52,53). Em caso de persistência dos sintomas ou de episódios recorrentes, deve ser avaliada a possibilidade de presença de um corpo estranho na vagina ou de uma outra infecção, junto de um médico (66).

g. Probióticos

Os probióticos são definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício para a saúde do hospedeiro (67,68). Os probióticos podem ser obtidos a partir de alimentos ricos em probióticos ou sob a forma de suplemento (68). Os probióticos para a flora vaginal podem ser administrados oralmente ou intravaginalmente. Atualmente, os probióticos mais comuns são os *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus* e *Bacillus* (69). Têm um efeito benéfico no tempo de trânsito gastrointestinal e asseguram o desenvolvimento correto da microflora humana (68). As suas características farmacológicas permitem que as bactérias sobrevivam no trato digestivo e cheguem ao intestino grosso, para desempenhar as suas funções (68).

Estes microrganismos acidificam a superfície da mucosa ao produzir ácido láctico, ácido acético e peróxido de hidrogénio. Assim, mantêm o pH vaginal ácido (perto dos 4,5) impedindo o crescimento de bactérias patogénicas (73). Ajudam o organismo a

produzir vitaminas e imunomoduladores, impedindo a adesão de agentes patogênicos e ainda oferecem sinergia ao sistema imunitário do hospedeiro (25,67,69).(69)

Os *Lactobacillus* demonstraram que competem com a *Candida albicans* pela ligação às células hospedeiras, resultando numa diminuição da adesão destas à superfície epitelial (25,67,69).

Estudos *in vitro* indicaram que o uso de probióticos reduziu a virulência de *Candida* através da inibição da formação de biofilme (69). Para além disso, demonstraram que os probióticos regulam negativamente os genes envolvidos na síntese de ergosterol e genes associados a uma bomba de efluxo de fármacos envolvidos na resistência ao fluconazol (69). Na **figura 8.3**, está representado o mecanismo de ação dos probióticos e como contribuem para a prevenção da CVV.

As espécies de *Saccharomyces* impedem a aderência da *Candida albicans* às células epiteliais, inibindo os seus principais fatores de virulência. Outros estudos revelaram que esta espécie influencia significativamente a expressão das SAPs e das Hwp1, que são fatores de virulência da *Candida albicans* encontrados na cavidade vaginal (70).

Um estudo realizado em 2014, envolveu 436 mulheres com CVV, que foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos. O primeiro grupo (207 doentes) recebeu fluconazol 150 mg numa dose única. O segundo grupo (209 doentes) seguiu o mesmo esquema de tratamento anteriormente referido, no entanto, foram ainda administrados alguns probióticos vaginais contendo *Lactobacillus* e *Saccharomyces*, após passarem cinco dias desde a administração de fluconazol. Resultou deste estudo, que a utilização de probióticos aumenta a eficácia da terapêutica antifúngica, bem como a prevenção de recaídas no tratamento de infeções vaginais por *Candida albicans* (70).

Outros estudos contribuíram também para a premissa que os probióticos têm um efeito inibitório no crescimento de espécies *Candida* e outras, como também um papel importante na contribuição para a homeostase vaginal (25,67). Portanto, probióticos que contenham *Lactobacillus* são, frequentemente, usados de forma isolada ou como complemento ao tratamento convencional e prevenção da candidíase vulvovaginal (25,67). Dentro da família dos *Lactobacillus*, os *Lactobacillus plantarum* demonstraram ser eficazes como agentes de prevenção em situações de CVV, devido à sua atividade antimicrobiana contra a *Candida albicans* e *E.coli* e às suas propriedades

moduladoras da inflamação (71). Além dos mencionados anteriormente, os *Lactobacillus acidophilus* e os *Lactobacillus rhamnosus*, indicaram também bons sinais de contributo para a eficácia da terapêutica antifúngica e para a prevenção de infeções vaginais, fazendo ainda aumentar o número de lactobacilos e bifidobactérias, que habitualmente fazem parte da microbiota vaginal (70,72).

Além destes, foi demonstrado que *Saccharomyces cerevisiae* influencia significativamente a expressão das enzimas SAPs e das Hwp1, que são encontradas na cavidade vaginal (70).

Ainda assim, apesar dos resultados obtidos através destes estudos, estes não mostraram ser, suficientemente, robustos para suporte de evidências. Assim, torna-se necessário um maior investimento em estudos nesta área, e, pela crescente resistência aos antifúngicos, é relevante futura investigação sobre a utilização de probióticos no tratamento e prevenção da CVV (25,67).

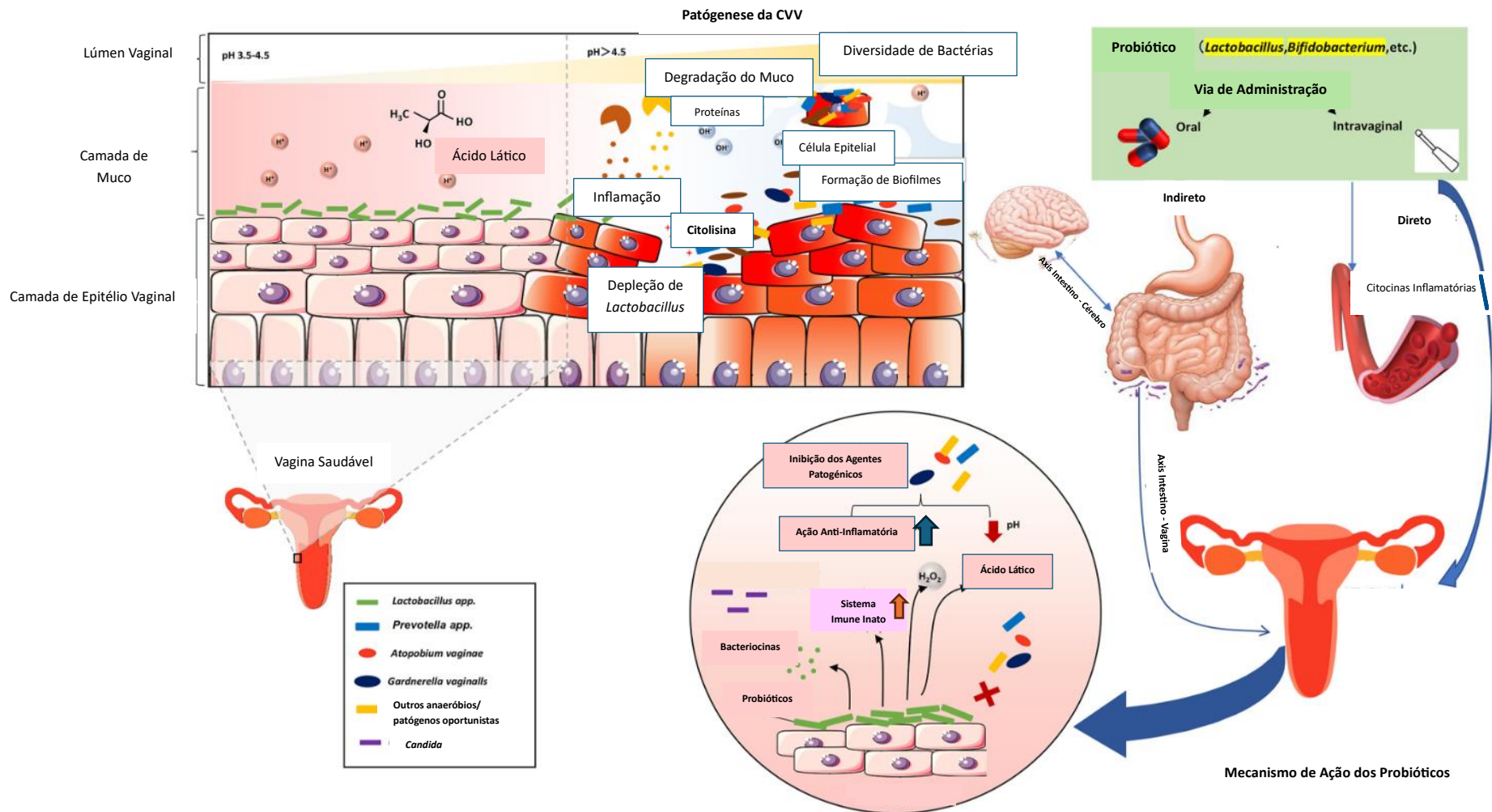


Figura 8.3 - Patógenese e o mecanismo dos probióticos para a prevenção da Candidíase Vulvovaginal (CVV). Adaptado de (69). A administração oral ou intravaginal de probióticos, demonstrou aumentar o número de microrganismos benéficos para a microbiota vaginal, o que impede a adesão de agentes patogénicos ao epitélio vaginal. As espécies de *Lactobacillus* produzem ácido láctico, ácido acético e peróxido de hidrogénio que mantém o pH vaginal em torno de 4,5, e impede o crescimento de bactérias patogénicas de *C. albicans* e, por isso, é considerada protetora contra a CVV. Os probióticos eliminam os agentes patogénicos devido à competição por nutrientes e por receptores na mucosa e no epitélio. Eles produzem também bacteriocinas, substâncias que inibem a atividade de bactérias patogénicas de *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enteritidis*, *Bacillus cereus*, ou *Pseudomonas aeruginosa*.

9. Resistência da *Candida* ao tratamento

Cada vez são mais os microrganismos que mostram resistência aos tratamentos existentes (neste caso aos antifúngicos), devido à fácil acessibilidade a medicamentos não sujeitos a receita médica nos dias de hoje. A população recorre cada vez mais a estes medicamentos de forma autónoma e abusiva, sem recorrerem previamente a serviços de saúde. O aumento da resistência aos antifúngicos e o aumento da predisposição para a candidíase vulvovaginal e outras infeções, estão a forçar os investigadores a procurar tratamentos alternativos (73).

Dos fármacos mencionados acima, para os azólicos, anfotericina B e flucitosina, a *Candida* pode chegar a desenvolver resistência. A resistência aos antifúngicos por parte das espécies de *Candida* dá-se por diferentes mecanismos, sendo um deles, a elevada expressão de genes relacionados com a bomba de efluxo, resultando numa diminuição da concentração de fármacos no interior das células fúngicas (26).

O transportador *ATP binding cassette* (ABC), codificado pelos genes *Cerebellar Degeneration Related 1 e 2* (CDR1/CDR2) e o facilitador de transporte, codificado pelo gene *Multidrug Resistance 1* (MDR1), são duas classes de transportadores de membrana que desempenham um papel importante na resistência aos azóis (26). Mutações nos genes reguladores do CDR1/CDR2 e MDR1 podem resultar na alta expressão destes transportadores que bombeiam os fármacos para fora da célula, não exercendo a sua ação contra os fungos (26,42). Contrariamente ao gene MDR, que apenas altera a suscetibilidade ao fluconazol, o CDR1 pode afetar a suscetibilidade de todos os fármacos azólicos (26). Para além das bombas de efluxo, as espécies de *Candida* utilizam outros mecanismos de resistência, como a elevada expressão dos genes ERG (*Erythroblast Transformation-Specific Related Gene*) envolvidos na biossíntese do ergosterol e na formação de biofilmes (26).

O mecanismo de resistência da flucitosina consiste na perda da permease necessária para o transporte da citosina ou na redução da atividade da UPRase, responsável pela transformação da flucitosina em fluoracilo. Estas alterações resultam na transformação de uma cisteína em arginina, que aumenta a probabilidade de resistência à flucitosina (41,42).

A resistência aos fungos à anfotericina B, ainda que não muito comum, está ligada à diminuição de ergosterol na membrana fúngica (42).

10. Outras Abordagens Terapêuticas

Uma das alternativas a ser considerada aos fármacos é a fitoterapia, que se baseia na aplicação tópica de produtos à base de plantas. A Organização Mundial de Saúde (OMS) relata que mais de 80% da população usa extratos de plantas ou substâncias ativas produzidas por plantas, para terapia, como os óleos de camomila romana (*Chamaemelum nobile*), funcho (*Foeniculum vulgare*), erva cidreira (*Melissa officinalis*), sálvia (*Salvia officinalis*), alho (*Allium sativum*), gengibre (*Zingiber officinale*), cominho preto (*Nigella sativa*), curcumina (*curcumin*) e feno-grego (*Trigonella foenum-graecum*) (74).

Desde a última atualização das orientações relativamente ao tratamento da CVV, vários estudos internacionais incidiram sobre a investigação de novos tratamentos alternativos, incluindo a utilização de pomadas e géis à base de mel, creme vaginal combinado de gengibre-clotrimazol e óleos essenciais, incluindo árvore do chá, louro, anis, manjerição, bergamota, lavanda, menta, orégãos, toranja, alecrim e gengibre. Algumas substâncias utilizadas nesses estudos encontram-se listados no **quadro 10.1** (26,38).

Quadro 10.1 - Resumo de alguns estudos em que foram utilizados produtos naturais ou plantas medicinais no tratamento da candidíase vulvovaginal. Adaptado de (25).

Nome	Grupo-Alvo	Forma farmacêutica; duração do estudo	Comentários / Resultados
Iogurte e Mel	Comparação com o clotrimazol.	Creme vaginal; 7 dias	A mistura e o clotrimazol foram eficazes.
Cera de Própolis	Comparação com a nistatina.	Supositório vaginal; 7 dias	Efeito antimicótico da cera de própolis, sem diferença significativa entre os dois.
Curcumina	Mulheres em idade fértil; Comparação com o clotrimazol.	Creme vaginal; 7 dias	Sem grandes diferenças significativas nos sintomas vaginais.
Gengibre	Comparação da mistura gengibre + clotrimazol com o clotrimazol isolado.	Creme vaginal; 7 dias	Sem melhoria significativa da comichão e ligeira melhoria da sensação de queimadura.
Cominho Preto	Controlo de placebo, Comparação de cominho preto + clotrimazol vaginal com o placebo + clotrimazol vaginal.	Cápsula de 500 mg; 7 dias	Associação da cápsula de cominho preto + creme vaginal de clotrimazol mais eficaz que o creme vaginal de clotrimazol.
Alho e <i>Zataria Multiflora</i>	Mulheres com RCVV; Comparação da mistura com o clotrimazol.	Creme vaginal a 2%; 7 dias	Opção eficaz contra as resistências aos antifúngicos.
Alho e Tomilho	Estudo de comparação antes e depois, da mistura em relação ao clotrimazol.	Creme vaginal a %; 7 dias	Eficácia semelhante para os dois em estudo, mas com efeitos adversos na associação do alho com o tomilho.
Alho	Mulheres não grávidas; Comparação com o creme vaginal de clotrimazol 1%.	Gel de banho vaginal a %; 7 dias	Sem diferença significativa entre os dois em estudo.
Endro	Comparação com o clotrimazol.	Supositório vaginal a 2%; 7 dias	Mesma eficácia entre ambos.

Embora alguns destes produtos tenham demonstrado ligeiros benefícios, como a redução total ou parcial dos sintomas, em geral a eficácia no tratamento da CVV é igual ou inferior aos fármacos indicados nas recomendações atuais. Assim, pela falta de regulamentação de tratamentos alternativos, bem como a inexistência de alternativas aprovadas pela FDA com maior taxa de cura, não é recomendada a sua utilização em infeções por *Candida* da mucosa vaginal (26).

11. Prevenção / Medidas Comportamentais

Os fatores de risco que contribuem para a infecção por *Candida* podem ser minimizados e evitados através de mudanças comportamentais e adoção de medidas preventivas. É primordial manter uma higiene íntima adequada, limpando e secando bem as áreas em risco, de modo a evitar ambientes húmidos. É essencial realizar a lavagem da zona íntima com produtos específicos para tal com pH fisiológico. Além disso, a higiene íntima não deve ser realizada mais de que uma vez por dia, pelo risco de destruição de bactérias benéficas presentes na flora vaginal. Devem ser evitados produtos de higiene como géis de banho, sabões e toalhitas, que contenham asséticos ou perfumes, pois podem provocar irritação da mucosa vaginal. Complementarmente, a limpeza da área genital e anal deve ser efetuada de frente para trás, a fim de evitar contaminação por microrganismos colonizadores do trato gastrointestinal. Durante a fase de menstruação, a troca frequente de pensos higiénicos e tampões também constitui uma medida importante (40,75).

Relativamente a peças de vestuário interiores, dar preferência a materiais como o algodão em vez do *nylon*, pois mantêm a zona vaginal menos húmida. Não permanecer com roupa molhada de treino ou de fato de banho durante muito tempo, para não criar um ambiente húmido, propício ao desenvolvimento dos fungos. Evitar o uso de *collants* e não lavar a roupa interior com produtos irritantes (40,76).

Os probióticos, como referido previamente, são uma forma de prevenção do aparecimento de infeções fúngicas, restabelecendo e fortificando a flora vaginal, a fim de estar preparada para eventuais agentes patogénicos (26).

Por fim, em casos particulares, como mulheres HIV positivas, com diabetes *mellitus* ou sob terapêutica hormonal, o adequado controlo da patologia de base constitui uma medida fulcral para a prevenção de infeções (40).

12. O papel do Farmacêutico

O farmacêutico, como agente de saúde, deve centrar o seu foco no utente, contribuindo para o bem-estar da comunidade no âmbito da promoção da saúde, informação e uso racional do medicamento (77). Os farmacêuticos de farmácia comunitária são, frequentemente, procurados numa primeira instância para resolver situações ligeiras de saúde da população, antes de uma eventual ida ao médico (78,79). Podem intervir com terapêutica farmacológica, através de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), conhecidos como OTCs, do inglês *Over-the-Counter*; ou ainda, através de medidas não farmacológicas, aconselhando o utente a fazer ou aplicar determinadas ações, sem intervenção farmacológica. Como por exemplo, adotar uma alimentação mais cuidada, nomeadamente com redução da ingestão de lípidos (especialmente saturados), hidratos de carbono e bebidas alcoólicas. Para além disto, conhece os critérios de referenciação ao médico (75).

Existem orientações sobre a abordagem à CVV, que o farmacêutico se deve basear. Quando um utente se apresenta ao balcão de uma farmácia comunitária, para comprar um medicamento antifúngico ou descreve sintomas vaginais sugestivos de CVV, o farmacêutico deve começar por fazer perguntas adequadas e diferenciadoras, para que seja possível distinguir CVV de outros tipos de infeções, devido à semelhança de sintomas entre elas (79).

As *guidelines* para a utilização de MNSRM no tratamento da CVV no Reino Unido sugerem, que em primeiro lugar, se deve dar resposta a uma série de perguntas, representadas no **anexo 1**. Primeiro, para quem é o medicamento? Os MNSRM antifúngicos só estão aprovados para mulheres com idade compreendida entre os 16-60 anos de idade, e que já tenham sido diagnosticadas, previamente, pelo menos uma vez com CVV. Segunda pergunta, quais os sintomas que a utente apresenta? Prurido, corrimento branco e espesso, sem odor, alguma disúria e dispareunia são sintomas característicos de CVV. Cheiros mais intensos ou cores mais escuras (amarelo/verde) de corrimentos vaginais, estão associados a outras infeções vaginais que não a CVV. Procurar saber há quanto tempo os sintomas estão presentes. Se é algo que já ocorreu

anteriormente, como dois episódios em 6 meses. Se, de facto, aconteceu, este indivíduo não está habilitado à utilização de antifúngicos de venda livre, por se tratar de um episódio de CVVR. Este é um ponto crucial, pelo que, uma má utilização ou uma automedicação errada e abusiva de um MNSRM, pode contribuir para o desenvolvimento de resistências aos antifúngicos e, conseqüentemente, aparecimento de mais episódios recorrentes de CVV. Tratamento aos parceiros sexuais só é recomendado em casos, que estes apresentem sintomas de CVV ou que a parceira tenha infeções recorrentes (79). Ainda questionar o utente, se já houve alguma tentativa de resolução do problema com aplicação de algum antifúngico tópico, para que possa ser sugerido outro diferente. Por fim, saber que tipo de medicação faz a pessoa que temos à nossa frente, para verificação em termos de questões de interações medicamentosas (78). A automedicação e o consumo excessivo destes medicamentos, acontece devido à falta de acesso aos cuidados de saúde, aos custos elevados e à longa espera para agendar uma consulta. Ainda dentro do cuidado farmacêutico, é fundamental conhecer os critérios de referenciação ao médico, como: (78,79):

- ✓ Episódio de CVV pela primeira vez;
- ✓ Episódios recorrentes de CVV;
- ✓ Sintomas que não melhoram ao fim de 3 dias ou não desaparecem após 7 dias;
- ✓ Mulher grávida ou a amamentar;
- ✓ Doente com vários parceiros sexuais;
- ✓ Menores de 16 anos;
- ✓ Sintomas como febre, arrepios, dores abdominais, náuseas ou vômitos;
- ✓ Reação alérgica a algum antifúngico utilizado anteriormente.

O farmacêutico por se encontrar num local de fácil acesso à população, tem como principal objetivo atuar na comunicação e educação em saúde ao utente, promovendo o uso racional de medicamentos na sociedade (75).

13. Perspetiva da Autora

Durante os quatro meses de estágio, foi possível observar que, de facto, a maioria dos utentes chegam à farmácia e pedem por determinado antifúngico, através do autoconhecimento que possuem. Visto que, a candidíase vulvovaginal é uma infeção que a maioria das mulheres tem, pelo menos, uma vez na vida, o mais pedido ao balcão é o creme vaginal de clotrimazol. Pedem pelo creme vaginal, sem antes tentar perceber se de facto têm uma infeção pelo fungo *Candida albicans*.

É importante perceber através de perguntas feitas ao utente, que tipo de sintomas apresentam, antes da dispensa e venda do antifúngico. Mulheres que apresentem apenas desconforto e comichão, poderá ser uma solução a aplicação de um gel íntimo calmante em vez de um antifúngico. Pelo que já foi referido em capítulos anteriores, o papel do farmacêutico é importantíssimo. Através da análise de sintomas é possível diferenciar situações de CVV de outras vaginites.

Depois de identificada o tipo de infeção, resta adequar o melhor tratamento à situação de cada pessoa. Ter em atenção, qual a opção que apresenta mais conforto e qual deles terá maior adesão por parte do utente. Se prefere o creme ou os comprimidos vaginais com utilização de 6 dias, ou as cápsulas vaginais de utilização única. Com o aconselhamento de terapêutica farmacológica, acompanhar sempre medidas não farmacológicas, como prezar por uma boa higiene íntima e uso de roupa interior adequada.

14. Conclusão

A Candidíase Vulvovaginal é uma infecção bastante comum que atinge a maioria das mulheres em idade fértil, pelo menos, uma vez na vida. Nota-se maior incidência desta infecção nos países em desenvolvimento, devido à falta de condições sanitárias, ao uso inadequado de antifúngicos tópicos e à dificuldade de acesso a cuidados de saúde.

Indivíduos que apresentem sintomatologia ligeira, é algo de fácil resolução com uma deslocação à farmácia. Por outro lado, se for uma infecção com sintomas mais graves e episódios de infecção recorrentes, o utente necessita de intervenção médica, para que seja realizada a identificação do agente etiológico, para adequar o melhor tratamento à situação, para evitar a resistência do fungo aos fármacos.

Face à pesquisa realizada, pode concluir-se que, a maioria das infeções por *Candida albicans* são tratadas com a aplicação de antifúngicos tópicos. Só em casos de infeções com sintomatologia mais grave ou recorrente é que se justifica a utilização de antifúngicos orais. A fraca evidência associada ao uso de probióticos no tratamento da CVV, propícia que no futuro, esta seja uma área de maior aposta por parte dos investigadores. Tal como, a vacina imunoterapêutica em fase de ensaios clínicos, que pode vir a ser útil nos casos de CVVR.

Mostra-se relevante o papel do farmacêutico junto da população, para educação sobre boas práticas de higiene íntima, ajuda na distinção de sintomatologias e na adequação do melhor tratamento.

15. Referências Bibliográficas

1. Chumduri C, Turco MY. Organoids of the Female Reproductive Tract. *Journal of Molecular Medicine*. 2021;99(4):531–553 p.
2. Female Reproductive System | healthdirect [Internet]. 2023 [citado 20 de março de 2024]. Disponível em: <https://www.healthdirect.gov.au/female-reproductive-system>
3. Seeley RR, Stephens TD, Tate P. *Anatomy & Physiology*. 6.^a ed. McGraw-Hill Higher Education, editor. 2003. 1044–1052 p.
4. External Genitalia | National Cancer Institute SEER Training Modules [Internet]. [citado 23 de março de 2024]. Disponível em: <https://training.seer.cancer.gov/anatomy/reproductive/female/genitalia.html>
5. Köhler JR, Hube B, Puccia R, Casadevall A, Perfect JR. Fungi that Infect Humans. *Microbiology Spectrum*. 2017;5(3):1-29 p.
6. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*. 8.^a ed. Elsevier; 2016. Capítulo 6, 567–606 p.
7. Smith SB, Ravel J. The Vaginal Microbiota, Host Defence and Reproductive Physiology. *Journal of Physiology* [Internet]. 2017;595(2):451–463 p. [citado 2 de Julho de 2024]. Disponível em: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1113/JP271694>
8. Vieira-Baptista P, Stockdale CK, Sobel J (eds). *Recomendações para o Diagnóstico e Tratamento das Vaginites*, International Society for the Study of Vulvovaginal Disease. Lisboa: Admedic, 2023.
9. Chen X, Lu Y, Chen T, Li R. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2021; 11:1-15 p.
10. Biocodex Microbiota Institute. A microbiota vaginal [Internet]. 2021 [citado 9 de julho de 2024]. Disponível em: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pt/microbiota-vaginal#o-que-%C3%A9-exatamente-a-microbiota-vaginal>
11. Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in Vaginal Health and Pathogenesis of Recurrent Vulvovaginal Infections: A critical review. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2020; 19(1): 1-19 p.

12. Saraf VS, Sheikh SA, Ahmad A, Gillevet PM, Bokhari H, Javed S. Vaginal Microbiome: Normalcy vs Dysbiosis. *Archives of Microbiology*. 2021; 203(7):3793–3802 p.
13. Das S, Bhattacharjee MJ, Mukherjee AK, Khan MR. Recent Advances in Understanding of Multifaceted Changes in the Vaginal Microenvironment: Implications in Vaginal Health and Therapeutics. *Critical Reviews in Microbiology*. 2023; 49(2):256–282 p.
14. Águas F, Silva DP. Revisão dos Consensos em Infecções Vulvovaginais. *Sociedade Portuguesa de Ginecologia*. 2012; 1-52 p.
15. Balakrishnan SN, Yamang H, Lorenz MC, Chew SY, Than LTL. Role of Vaginal Mucosa, Host Immunity and Microbiota in Vulvovaginal Candidiasis. *Pathogens*. 2022. 11(6):1-15 p.
16. Paladine HL, Desai UA. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. 2018, *American Family Physician*. 2018. 97(5):321-329 p.
17. Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Manual Of Medicine*. 20.^a ed. McGraw-Hill Education editor; 2019. Capítulo 7, 588–615 p.
18. Longo DL, Fauci AS, Loscalzo J, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20.^a ed. McGraw-Hill Education; 2018. Capítulo 5, 1:1529-1532 p.
19. Czechowicz P, Nowicka J, Gościński G. Virulence Factors of *Candida* spp. and Host Immune Response Important in the Pathogenesis of Vulvovaginal Candidiasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(11):1–21 p.
20. Lopes JP, Lionakis MS. Pathogenesis and virulence of *Candida albicans*. *Virulence*. 2022;13(1):89–121 p.
21. Talapko J, Juzbašić M, Matijević T, Pustijanac E, Bekić S, Kotris I, et al. *Candida albicans* - The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. *Journal of Fungi*. 2021;7(2):1–19 p.
22. Willems HME, Ahmed SS, Liu J, Xu Z, Peters BM. Vulvovaginal candidiasis: A Current Understanding and Burning Questions. *Journal of Fungi*. 2020; 6(1): 1-20 p.
23. Achkar JM, Fries BC. *Candida* Infections of the Genitourinary Tract. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010. 23:253–273 p.
24. Centers for Disease - Control and Prevention. *Vulvovaginal Candidiasis (VVC) - Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines*. [Internet]. 2021 [citado

15 de março de 2024]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/candidiasis.htm>

25. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Critical Reviews in Microbiology*. Taylor and Francis Ltd; 2016. 42(6): 905–927 p.
26. Jafarzadeh L, Ranjbar M, Nazari T, Naeimi Eshkaleti M, Aghaei Gharehbolagh S, Sobel JD, et al. Vulvovaginal candidiasis: An overview of mycological, clinical, and immunological aspects. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*; 2022. 48(7):1546–1560 p.
27. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016. Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 62(4): 1-50 p.
28. Balakrishnan SN, Yamang H, Lorenz MC, Chew SY, Than LTL. Role of Vaginal Mucosa, Host Immunity and Microbiota in Vulvovaginal Candidiasis. *Pathogens*. 1 de Junho de 2022;11(6).
29. de Cássia Orlandi Sardi J, Silva DR, Anibal PC et al. Vulvovaginal Candidiasis: Epidemiology and Risk Factors, Pathogenesis, Resistance, and New Therapeutic Options. *Curr Fungal Infect Rep*. 2021;15:32–40 p.
30. Ponde NO, Lortal L, Ramage G, Naglik JR, Richardson JP. *Candida albicans* biofilms and polymicrobial interactions. *Critical Reviews in Microbiology*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. 47(1): 91–111 p.
31. Donlan RM. Biofilms: Microbial Life on Surfaces. *Emerging Infectious Diseases*. 2002;8(9): 1-10 p.
32. Mtibaa L, Fakhfakh N, Kallel A, Belhadj S, Belhaj Salah N, Bada N, et al. Vulvovaginal candidiasis: Etiology, symptomatology and risk factors. *Journal de Mycologie Medicale*. 2017;27(2):153–158 p.
33. Rodríguez-Cerdeira C, Martínez-Herrera E, Carnero-Gregorio M, López-Barcenas A, Fabbrocini G, Fida M, et al. Pathogenesis and Clinical Relevance of *Candida* Biofilms in Vulvovaginal Candidiasis. *Frontiers in Microbiology*. 2020. 11: 1-23 p.
34. Rosati D, Bruno M, Jaeger M, Ten Oever J, Netea MG. Recurrent vulvovaginal candidiasis: An immunological perspective, *Microorganisms*. 2020;(8):1-14 p.
35. Neal CM, Martens MG. Clinical Challenges in Diagnosis and Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. *SAGE Open Medicine*. SAGE Publications Ltd; 2022. 10: 1-7 p.

36. Jeanmonod R, Chippa V, Jeanmonod D. Vaginal Candidiasis - National Library of Medicine. StatPearls [Internet]. 2024 [citado 20 de março de 2024]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459317/>
37. Sobel JD, Mitchell C. Candida vulvovaginitis: Clinical manifestations and diagnosis [Internet]. 2023 [citado 25 de março de 2024]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/candida-vulvovaginitis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=Candida%20vulvovaginitis%3A%20Clinical%20manifestations%20and%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1%7E75&usage_type=default&display_rank=1
38. Nyirjesy P, Brookhart C, Lazenby G, Schwebke J, Sobel JD. Vulvovaginal Candidiasis: A Review of the Evidence for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention of Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2022. 74: 162–168 p.
39. Centers for Disease - Control and Prevention. Candidiasis Basics. 2024. [citado 17 de junho de 2024]. Disponível em <https://www.cdc.gov/candidiasis/about/index.html>
40. Mendes AP. Candidíase Vulvovaginal - Manifestações e tratamento. Centro de Informação do Medicamento. 2020 [citado 11 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_candidiase_vulvovaginal_final_11673414455fb7f4bc905c1.pdf
41. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 12ª edi. AMGH Editora Lda; 2012. Capítulo 5, 1571-1615 p.
42. Whalen Karen, Finkel R, Panavelil TA. Farmacologia Ilustrada. Artmed Editora Ltda. 2016. Capítulo 42, 6:535–546 p.
43. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento - Fluconazol [Internet]. 2022 [citado 11 de maio de 2024]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
44. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento - Itraconazol [Internet]. 2024 [citado 11 de maio de 2024]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
45. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento - Isavuconazol [Internet]. 2015 [citado 23 de julho de 2024]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

46. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento - Miconazol [Internet]. 2023 [citado 23 de julho de 2024]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
47. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento - Bifonazol [Internet]. 2024 [citado 23 de julho de 2024]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
48. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento - Caspofungina [Internet]. 2020 [citado 11 de maio de 2024]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
49. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento - Micafungina [Internet]. 2024 [citado 11 de maio de 2024]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
50. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento - Anidulafungina [Internet]. 2022 [citado 12 de maio de 2024]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
51. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento - Nistatina [Internet]. 2023 [citado 10 de maio de 2024]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
52. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento - Clotrimazol [Internet]. 2016 [citado 12 de maio de 2024]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
53. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento - Econazol [Internet]. 2022 [citado 12 de maio de 2024]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
54. van Schalkwyk J, Yudin MH, Allen V, Bouchard C, Boucher M, Boucoiran I, et al. Vulvovaginitis: Screening for and Management of Trichomoniasis, Vulvovaginal Candidiasis, and Bacterial Vaginosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2015;37(3):266–274 p.
55. Dovník A, Golle A, Novak D, Arko D, Takač I. Treatment of vulvovaginal candidiasis: A review of the literature. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica*. 2015;24(1):5–7 p.
56. Satora M, Grunwald A, Zaremba B, Frankowska K, Żak K, Tarkowski R, et al. Treatment of Vulvovaginal Candidiasis—An Overview of Guidelines and the Latest Treatment Methods. *Journal of Clinical Medicine*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023; 12(16): 1-17 p.

57. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento - Miconazol [Internet]. 2021 [citado 11 de maio de 2024]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
58. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Diagnóstico y tratamiento de las infecciones vulvovaginales. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2016; 59(5):350-362 p.
59. Sobel JD. Candida vulvovaginitis in adults: Recurrent infection [Internet]. 2024. [citado 13 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/candida-vulvovaginitis-in-adu...h_result&selectedTitle=4%7E86&usage_type=default&display_rank=4OficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com
60. Grant LM, Orenstein R. Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis With Ibrexafungerp. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*. 2022;10:1–3 p.
61. Barnes KN, Yancey AM, Forinash AB. Ibrexafungerp in the Treatment of Vulvovaginal Candidiasis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2023;57(1):99–106 p.
62. Martens MG, Maximos B, Degenhardt T, Person K, Curelop S, Ghannoum M, et al. Phase 3 Study Evaluating the Safety and Efficacy of Oteseconazole in the Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis and Acute Vulvovaginal Candidiasis Infections. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2022; 227(6):1-11 p.
63. Edwards JE, Schwartz MM, Schmidt CS, Sobel JD, Nyirjesy P, Schodel F, et al. A Fungal Immunotherapeutic Vaccine (NDV-3A) for Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis-A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;66(12):1928–1936 p.
64. The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD). YEAST (Candida) [Internet]. 2021 [citado 2 de maio de 2024]. 1–7 p. Disponível em: <https://www.issvd.org/resources/candidiasisyeast-infection>
65. Campbell JR, Palazzi DL. Candida infections in children [Internet]. 2023. [citado 20 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/candida-infections-in-children>
66. Laufer MR, Emans SJ. Vulvovaginitis in the prepubertal child: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment [Internet]. 2023. [citado 20 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/vulvovaginitis-in-the-prepubertal-child-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment>

67. Campinho LCP, Santos SMV, Azevedo AC. Probióticos em mulheres com candidíase vulvovaginal: qual a evidência?. *Revista Portuguesa De Medicina Geral E Familiar*. 2019; 35(6):465–468 p.
68. Mizgier M, Jarzabek-Bielecka G, Mruczyk K, Kedzia W. The Role of Diet and Probiotics in Prevention and Treatment of Bacterial Vaginosis and Vulvovaginal Candidiasis in Adolescent Girls and Non-Pregnant Women. *Ginekologia Polska*. 2020; 91(7):412–416 p.
69. Han Y, Ren QL. Does Probiotics Work for Bacterial Vaginosis and Vulvovaginal Candidiasis. *Current Opinion in Pharmacology*. Elsevier Ltd; 2021. 61:83–90 p.
70. Andrade JC, Kumar S, Kumar A, Černáková L, Rodrigues CF. Application of Probiotics in Candidiasis Management. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Taylor and Francis Ltd.; 2022; 62(30):8249-8264 p.
71. Buggio L, Somigliana E, Borghi A, Vercellini P. Probiotics and Vaginal Microecology: Fact or Fancy?. *BMC Women’s Health*. 2019; 19(25): 1-6 p.
72. Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal Microbiota and the Potential of Lactobacillus Derivatives in Maintaining Vaginal Health. *Microbial Cell Factories*. 2020. 19(1):1-24 p.
73. Esfahani A, Omran AN, Salehi Z, Shams-Ghahfarokhi M, Ghane M, Eybpoosh S, et al. Molecular Epidemiology, Antifungal Susceptibility, and ERG11 Gene Mutation of Candida Species Isolated from Vulvovaginal Candidiasis: Comparison Between Recurrent and Non-recurrent Infections. *Microbial Pathogenesis*. 2022;170: 1-9 p.
74. Picheta N, Piekarz J, Burdan O, Satora M, Tarkowski R, Kułak K. Phytotherapy of Vulvovaginal Candidiasis: A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2024, 25(7): 1-15 p.
75. Melatti NM, Schiavenin A. Candidíase Vulvovaginal: Cuidado Farmacêutico na Dispensação de Antifúngicos na Farmácia Comunitária. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*. 2023; 9(6):3204–3219 p.
76. Vulvovaginal Candidiasis. *J Midwifery Womens Health* [Internet]. 2024 [citado 28 de junho de 2024]; Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jmwh.13650>
77. Farmacêuticos - INFARMED, I.P. [Internet]. [citado 4 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/farmaceticos>

78. Watson MC, Bond CM. Evidence-Based Guidelines for Non-Prescription Treatment of Vulvovaginal Candidiasis (VVC). *Pharmacy World and Science*. 2003;25(4):129–134 p.
79. Bond CM, Watson DMC. The Development of Evidence-Based Guidelines for Over-the-counter Treatment of Vulvovaginal Candidiasis. *Pharmacy World and Science*. 2003;25(4):177–181 p.

16. Anexos

Anexo 16.1 - Fluxograma da tomada de decisão para o fornecimento de antifúngicos na Candidíase Vulvovaginal (78).

