

PATOGÊNESE DA CANDIDÍASE VULVOVAGINAL E FATORES QUE INFLUENCIAM A SUA RECORRÊNCIA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Pathogenesis of vulvovaginal candidiasis and factors that influence its recurrence: a bibliographic review

Rafaela Windy

Farias dos Santos*

Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE, Brasil.

rafaella.windy53@gmail.com



Sinthia Regina dos Santos Lóz

Universidade Tiradentes, Aracaju, SE, Brasil.

sinthia_loz@hotmail.com



Irlaine da Conceição Costa Cardoso

Universidade Tiradentes, Aracaju, SE, Brasil.

irlaine.cardoso@gmail.com



Marília Dias Silva

Universidade Tiradentes, Aracaju, SE, Brasil.

diasmarilia93@gmail.com



Renata Cibelle Farias dos Santos

Universidade Tiradentes, Aracaju, SE, Brasil.

cibellefrs@outlook.com



*Autor correspondente

RESUMO: A candidíase vulvovaginal é uma infecção fúngica oportunista causada pela *Candida sp.*, esta provoca uma reação inflamatória e consequentemente diferentes sinais e sintomas. Estudos apontam que cerca de 75% das mulheres apresentam quadros de candidíase pelo menos uma vez durante a vida. O objetivo do trabalho foi apresentar as principais características que envolvem a patogênese da candidíase e os fatores que influenciam a sua recorrência. Sendo realizado um estudo bibliográfico descritivo e exploratório através de pesquisas nas bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura (MEDLINE) e *National Library of Medicine* (PUBMED). A candidíase vulvovaginal representa uma infecção que afeta a população feminina a nível mundial, sendo que a qualidade de vida de muitas mulheres é afetada principalmente pela capacidade dos microrganismos provocarem a recorrência da infecção em determinados períodos. É primordial que seja assegurado assistência adequada para o tratamento eficaz da mulher afetada. Assim, é imprescindível políticas de saúde que promovam campanhas contra o uso empírico de antifúngicos e estimulem a adesão ao acompanhamento médico para melhor conduta terapêutica frente aos quadros de infecção.

PALAVRAS-CHAVE: Candidíase vulvovaginal; fatores desencadeantes; infecções oportunistas.

ABSTRACT: Vulvovaginal candidiasis is an opportunistic fungal infection caused by *Candida sp.*, which causes an inflammatory reaction and consequently different signs and symptoms. Studies show that around 75% of women experience candidiasis at least once during their lives. The objective of the work was to present the main characteristics that involve the pathogenesis of candidiasis and the factors that influence its recurrence. A descriptive and exploratory bibliographic study was carried out through research in the databases: Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Online Literature Search and Analysis System (MEDLINE) and National Library of Medicine (PUBMED). Vulvovaginal candidiasis represents an infection that affects the female population worldwide, and the quality of life of many women is affected mainly by the ability of microorganisms to cause recurrence of the infection at certain periods. It is essential that adequate assistance is ensured for the effective treatment of the affected woman. Therefore, it is essential to have health policies that promote campaigns against the empirical use of antifungals and encourage adherence to medical monitoring for better therapeutic management in the face of infections.

KEYWORDS: Vulvovaginal candidiasis; triggering factors; opportunistic infections.

DOI: <https://doi.org/10.18616/inova.v16i2.9141>

Recebido: 01/09/2024

Aprovado: 06/12/2024

INTRODUÇÃO

A candidíase vulvovaginal é uma infecção fúngica oportunista que afeta mulheres que estão no período entre o primeiro dia até o último dia da menstruação. É uma doença causada pelo fungo do gênero *Candida sp.*, este provoca reação inflamatória no trato genital e conseqüentemente corrimento patológico, coceira vulvar, queimação e dor ao urinar^{1,2}.

A *Candida sp.* pode estar presente na microbiota da cavidade oral, no trato gastrointestinal e no trato urogenital. É um fungo leveduriforme que pode ser visualizado microscópicamente em morfologia de pseudo-hifas, mas geralmente, o fungo pode apresentar formas características de brotamentos que confirmam apenas a colonização nos pacientes infectados^{2,3,4}.

A transmissão do agente etiológico da candidíase vulvovaginal pode ocorrer através do contato direto com pessoas infectadas, assim como pela utilização de água contaminada, no momento do parto normal, no ato sexual ou através do uso de roupas contaminadas com secreções. Os fatores de risco mais associados ao desenvolvimento da infecção são o sistema imunológico debilitado, o uso prolongado de anticoncepcionais, corticóides e antibióticos, gravidez e diabetes mellitus descompensada^{5,6}.

Cerca de 75% das mulheres podem ser afetadas pela candidíase pelo menos uma vez durante a vida. Por outro lado, 9% da população feminina podem sofrer com vários episódios da infecção por ano, essa situação define a candidíase vulvovaginal de repetição. A recorrência desses episódios está associada frequentemente ao sistema imune debilitado, resultando na baixa qualidade de vida e maiores custos de tratamento^{1,7}.

Além dos quadros de recorrência da infecção por *Candida sp.* também ocorre casos de resistência fúngica, que emergiu nos últimos anos principalmente após a pandemia causada pela doença do Novo Coronavírus (COVID-19) devido ao uso indiscriminado de antimicrobiano, isso acarretou no aumento da detecção de microrganismos multirresistente e conseqüentemente as terapêuticas utilizadas passaram a não apresentar a eficiência esperada^{8,9}. Nos quadros leves a moderados de candidíase vaginal, o tratamento é baseado na utilização de cremes vaginais. Já nos casos de infecções mais intensas, pode ser indicado o tratamento com uso de antifúngicos orais e para a candidíase recorrente, o tratamento pode durar meses. Os principais cuidados de prevenção consistem em hábitos para melhora imunológica, higiene íntima e evitar uso prolongado de vestimentas que propiciem o desequilíbrio da microbiota dessa região^{2,5}.

A candidíase vulvovaginal possui grande impacto na vida reprodutiva das mulheres, mas os aspectos-chave de sua patogênese e da própria recorrência permanecem incompletamente elucidados. Persistem controvérsias e incertezas nas seguintes frentes: os mecanismos imunológicos/epiteliais que definem o “limiar” inflamatório, a contribuição do biofilme vaginal (biótico) e de biofilmes associados a dispositivos (abióticos) na falha terapêutica e na manutenção do reservatório fúngicas, a interação *Cândida*–microbiota vaginal e sua variabilidade entre espécies (*C. albicans* vs. não-*albicans*), ainda com resultados heterogêneos e os desfechos clinicamente relevantes, que variam entre diretrizes e estudos, dificultando a comparação de evidências e a padronização do cuidado.

Diante da alta prevalência, do impacto socioeconômico, do alto impacto em qualidade de vida das mulheres e no uso repetido de antifúngicos, as formas recorrentes acometem parcela relevante da população e geram custos diretos e indiretos. Uma revisão integrativa e atualizada da patogênese é essencial para orientar prevenção e manejo da recorrência.

Assim, o presente trabalho tem o objetivo de apresentar as principais características relacionadas a patogênese da candidíase e fatores que influenciam a sua recorrência.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo bibliográfico descritivo e exploratório, sendo o objeto de estudo a candidíase vulvovaginal. Após definição da temática foi elaborado um grupo de descritores combinados pelos operadores booleanos OR e AND: candidíase vulvovaginal AND *Candida* e candidíase vulvovaginal OR *Candida*. As buscas foram realizadas entre 10 e 15 de julho de 2024 nas bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILASCS), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura (MEDLINE) e *National Library of Medicine* (PUBMED).

Os critérios de inclusão do estudo foram a seleção apenas de artigos publicados nos últimos 5 anos e que abordassem sobre a temática proposta, artigos disponíveis em textos completos e nos idiomas inglês, português ou espanhol. Para critérios de exclusão foram: estudos que não tratassem da temática, publicados a mais de 5 anos ou que estivesse publicado em formato de resumo, também foram excluídos trabalhos duplicados.

Após encontrados os trabalhos publicados foram realizadas leituras sucessivas para síntese de informações consistentes e atualizadas. A leitura criteriosa e analítica permitiu a organização de informações para melhor interpretação. Os dados obtidos foram correlacionados entre si e

com a temática do estudo, ocorrendo a construção do trabalho apresentando a importância de abordar sobre a patogênese da candidíase vulvovaginal e os fatores que influenciam a recorrência dessa infecção.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Agente etiológico e fisiopatologia

A microbiota vaginal é constituída principalmente de *Lactobacilos* que são bactérias que bloqueiam a ação de outros microrganismos. Os hormônios e o sistema imunológico são fatores importantes para manter a microbiota normal, assim, alterações hormonais e comprometimento do sistema imunológico influenciam diretamente nas condições ideais para manutenção fisiológica de bactérias comensais^{10,11,12}.

Diante destas alterações, há proliferação de microrganismos oportunistas que podem provocar diversas infecções. Entre esses microrganismos, está o fungo pertencente ao gênero *Candida sp.*, que é um fungo unicelular, não filamentosos, leveduriforme e que apresenta brotamentos. Esses brotamentos podem estar unidos entre si formando pseudo-hifas, que é a morfologia que confere a capacidade de invasão tecidual nos seres humanos^{13,14}.

A patogênese da *Candida sp.* acontece devido a capacidade de transição morfológica da levedura unicelular para pseudo-hifas/estruturas filamentosas, além de ocorrer a excreção de enzimas que favorecem a formação de biofilmes. Dessa forma, os principais fatores que influenciam na capacidade da levedura de causar danos teciduais são as adesões às células do hospedeiro e a invasão por meio de suas ramificações^{10,15}.

Transmissão, sintomatologia e diagnóstico

A capacidade de mudança morfológica da *Candida sp.* confere ao microrganismo melhor adaptação em diferentes meios biológicos, facilitando ainda mais a sua disseminação. A transmissão pode ocorrer através do contato com secreções de pessoas com infecção ativa, além do compartilhamento de vestimentas, utilização de água contaminada e relações sexuais^{10,16,17}.

A transmissão através da relação sexual pode não representar a principal fonte de disseminação fúngica, isso porque a *Candida sp.* faz parte da microbiota vulvovaginal e está associada a colonização de aproximadamente 50% de mulheres assintomáticas. Assim, o desenvolvimento da candidíase ocorre através da imunidade baixa dos indivíduos, favorecendo ao desequilíbrio da microbiota e conseqüentemente, a ação oportunista do fungo^{6,18,19}.

Devido às alterações que acontecem no período gestacional, principalmente em relação às mudanças hormonais, como o aumento do estrogênio e diminuição da imunidade, mulheres grávidas podem desenvolver a candidíase caso esteja previamente colonizada com a *Candida sp.* A transmissão vertical pode ocorrer em partos normais o que gera consequências graves para o neonato^{6,20,21}.

A sintomatologia da candidíase vulvovaginal consiste em prurido local intenso, ardência, desconforto ao urinar, leucorreia representada por secreção, dor no momento da relação sexual, disúria, edema e eritema. Vale ressaltar que a sintomatologia pode ser confundida com os sintomas de outras condições patológicas como reações alérgicas e infecções por outros microrganismos. Por isso, o diagnóstico por métodos específicos é importante para auxiliar o tratamento mais adequado^{5,13}.

Frequentemente o diagnóstico é realizado empiricamente, porém, para boa adesão ao tratamento é necessário que sejam realizados testes laboratoriais que identificam a presença do fungo nas amostras coletadas. O exame citológico ou teste de Papanicolaou é a principal escolha para esse diagnóstico, pois além de detectar o microrganismo pode fazer a descrição das alterações citológicas⁵.

Candidíase vulvovaginal recorrente e fatores de risco

A recorrência da candidíase vulvovaginal acomete muitas mulheres, sendo caracterizada pela presença da infecção no mínimo 3 vezes por ano e essa reincidência pode durar entre 2 e 5 anos. Isso ocorre, pois nessas mulheres a *Candida sp.* participa da microbiota comensal e pode permanecer em colonização assintomática por anos. Estima-se que a recorrência da infecção vaginal afete aproximadamente 138 milhões de mulheres a nível global e a faixa etária mais afetada é entre 25 e 34 anos^{7,22}.

Diante de fatores comportamentais como relações sexuais, uso de dispositivos intra-vaginais e anticoncepcionais orais a colonização comensal pode sofrer desequilíbrio e vir a causar alterações fisiopatológicas. Também são consideradas como fatores de risco para a infecção as alterações do estado de saúde dos indivíduos que levam a diminuição das defesas imunológicas. Diferentes estudos também apontam que pacientes com diabetes e infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) também têm maior propensão de apresentar candidíase de recorrência. Apesar de não ser comum após a menopausa, mulheres que fazem reposição hormonal também são propensas a desenvolverem quadros de reinfecção^{7,23}.

A recorrência da infecção gera algumas consequências a nível individual e social, e o primeiro fator é a qualidade de vida das mulheres que são afetadas diretamente, pois o seu bem-estar físico e psicológico é comprometido. A necessidade de tratamentos consecutivos também gera custos de assistência médica e de medicamentos que impactam tanto de forma individual como no âmbito da saúde pública²³.

Resistência fúngica

A expressão gênica de proteínas responsáveis pela adesão da parede celular fúngica conferem a capacidade de formação de biofilmes. Dessa forma, além de aumentar a virulência fúngica, ainda representa um fator contribuinte para a resistência aos antifúngicos. Alguns fatores de transcrição que regulam o desenvolvimento das pseudo-hifas de *Candida sp.* também estão ligados a características de resistência^{10,24}.

Além da resistência representada pelos fatores intrínsecos do fungo, há ainda fatores associados ao uso prolongado de um mesmo agente antifúngico devido a infecções recorrentes. A utilização dos antifúngicos orais da classe dos azóis de forma indiscriminada também levou a escassez de opções terapêuticas, por isso, mulheres com candidíase provocada por espécies de *Candida sp.* resistentes ao antifúngico, possui uma maior dificuldade para remissão da infecção^{7,25}.

A resistência adquirida mediante exposição a antifúngico pode ocorrer através de diferentes mecanismos. Como exemplo, alguns estudos descrevem a super expressão de enzimas que alteram o fluxo de substância internamente nas células fúngicas. Alterações genômicas devido à exposição prévia ao antifúngico geram mecanismos que afetam diretamente a susceptibilidade fúngica. Dessa forma, a resistência é uma problemática que também está relacionada a altas taxas de morbidade^{8,22}.

Tratamento, prognóstico e prevenção

Existem diferentes opções terapêuticas para tratar a candidíase vulvovaginal, a escolha do tratamento se baseia principalmente no grau de complicação do quadro clínico da paciente, sendo utilizados antifúngicos azólicos. Os azóis é a classe de medicamentos mais comum no tratamento de candidíase, pois oferece melhor biodisponibilidade no organismo e possui eficácia considerável contra o fungo^{22,26}.

As diretrizes de práticas clínicas recomendam um período entre 7 a 14 dias de terapia com medicamentos tópicos. Para fase de manutenção e nos casos de candidíase recorrente o uso de

fluconazol uma vez por semana pode ser necessário utilizá-lo durante 6 meses. Esse antifúngico é uma das principais escolhas de tratamento e caracteriza-se por ser um fungistático que age alterando enzimas que afetam estruturalmente o microrganismo^{22,25,27}.

O fluconazol é eficaz contra a recorrência da candidíase, porém estudos demonstram que até 50% das mulheres que interrompem o tratamento podem desenvolver a infecção. Apesar da eficácia do antifúngico, a cura a longo prazo pode não ser possível justamente por conta da colonização. Por isso, o prognóstico dessa infecção está estritamente ligado às alterações fisiológicas que propiciam ou não o desenvolvimento da candidíase^{22,25,28}.

A resistência antifúngica apresentada em alguns quadros clínicos é uma problemática que afeta diretamente o tratamento e o prognóstico. Nessas situações, algumas terapias convencionais podem ser adotadas, por exemplo, o uso de supositórios com ácido bórico, cremes vaginais contendo nistatina, anfotericina B e flucitosina como possíveis opções de tratamento^{13,29}.

Estudos experimentais são promissores no desenvolvimento de vacinas para imunização contra a candidíase. A administração da vacina em voluntários humanos já demonstrou que além de ser bem tolerada pelo organismo ainda estabeleceu uma boa resposta imunogênica que gerou imunidade duradoura sendo aprimorada em dose reforço^{10,13}.

CONCLUSÃO

A candidíase vulvovaginal representa uma infecção que acomete a população feminina a nível mundial, sendo seus aspectos físicos e psicológicos diretamente influenciados pela patologia e como consequência gera diminuição na qualidade de vida e aumento de custos com tratamentos. A resistência fúngica tem cada vez mais ganhando espaço e representando uma problemática de difícil resolução pois impede ainda mais o sucesso terapêutico com os antifúngicos. Com isso, é importante que seja assegurado assistência adequada para o tratamento eficaz da mulher afetada pela infecção. É imprescindível políticas que promovam campanhas contra o uso empírico de antifúngicos e estimulem a adesão ao acompanhamento médico para melhor conduta terapêutica frente aos quadros de infecção.

É de extrema importância que os avanços científicos continuem sendo prioridade, pois através do desenvolvimento de novas ferramentas de prevenção como a vacina será possível diminuir as taxas de incidência da candidíase. Assim, haverá melhoria tanto em aspectos individuais

como a qualidade de vida das mulheres quanto coletivos como a diminuição de custos de saúde pública.

REFERÊNCIAS

1. Rosati D, Bruno M, Jaeger M, Ten Doesschate T, Rumachik NA, Jacobs CW, et al. Recurrent vulvovaginal candidiasis: an immunological perspective. *Microorganisms*. 2020;8(2):144.
2. Rafiq NBA, Malik N, Refai NR. Candidiasis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
3. Li H, Zhang Z, Zhang H, Zhang X, Zhou Y, Zhu X, et al. Interactions between *Candida albicans* and the resident microbiota. *Frontiers in Microbiology*. 2022;13:958148.
4. Kumamoto CA, Gresnigt MS, Hube B. The gut, the bad and the harmless: *Candida albicans* as a commensal and opportunistic pathogen in the intestine. *Current Opinion in Microbiology*. 2020;56:7-15.
5. Alves KQ, Silva JAA, Santos MAC, Souza EP. Aspectos gerais da candidíase vulvovaginal: uma revisão de literatura. *Saúde & Ciência em Ação*. 2022;8(1):1-14.
6. Soares DM, Camargo S, Pereira L, Silva N, Santos R. Candidíase vulvovaginal: uma revisão de literatura com abordagem para *Candida albicans*. *Braz J Surg Clin Res*. 2018;25(1):28-34.
7. Neal CM, Martens MG. Clinical challenges in diagnosis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *SAGE Open Med*. 2022;10:20503121221115197.
8. Pristov KE, Ghannoum MA. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(7):792-798.
9. Lai CC, Chen SY, Ko WC, Hsueh PR. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;57(4):106324.
10. Rodríguez-Cerdeira C, Carnero-Gregorio M, López-Barcenas N, Martínez-Herrera E, Fidan G, Shokoohi MH, et al. Pathogenesis and clinical relevance of *Candida* biofilms in vulvovaginal candidiasis. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11:544480.
11. Alonso-Roman R, Last A, Miramón P, Sprenger M, Brunner VM, Slesiona S, et al. *Lactobacillus rhamnosus* colonisation antagonizes *Candida albicans* by forcing metabolic adaptations that compromise pathogenicity. *Nat Commun*. 2022;13(1):3192.
12. Takano T, Takahashi J, Sato T, Nishi Y, Saito K, Sano M, et al. Inhibitory effects of vaginal *Lactobacilli* on *Candida albicans* growth, hyphal formation, biofilm development, and epithelial cell adhesion. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1174823.
13. Willems HM, Ahmed AR, Liu J, Xu Z, Peters BM. Vulvovaginal candidiasis: a current understanding and burning questions. *J Fungi*. 2020;6(1):27.
14. Singh DK, Tóth R, Gácsér A. Mechanisms of pathogenic *Candida* species to evade the host complement attack. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:94.
15. Kaur J, Nobile CJ. Antifungal drug-resistance mechanisms in *Candida* biofilms. *Current Opinion in Microbiology*. 2023;71:102237.
16. Yano J, Sobel JD, Nyirjesy P, Sobel R, Williams VL, Yu Q, et al. Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes. *BMC Women's Health*. 2019;19(1):133.
17. Anjos GA, Pereira VS, Hori JI, Rodrigues AR. Aspectos da abordagem terapêutica sobre candidíase vulvovaginal. *Arq Ciênc Saúde UNIPAR*. 2023;27(3):1284-1306.
18. McKloud E, Delaney C, Sherry L, Kean R, Metcalfe S, Thomas R, et al. Recurrent vulvovaginal candidiasis: a dynamic interkingdom biofilm disease of *Candida* and *Lactobacillus*. *mSystems*. 2021;6(4):e00622-21.

19. Sun Z, Shang H, Ci X, Song G, Gao A, Feng H, et al. Vulvovaginal candidiasis and vaginal microflora interaction: Microflora changes and probiotic therapy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1123085.
20. Freitas VS, Nogueira LKB. Fatores de risco da candidíase em mulheres grávidas: uma revisão de literatura. São José dos Pinhais: Editora Conhecimento Livre; 2022.
21. Pereira DLM, Silva FAM, Oliveira JSM, Costa MAC, Silva RMC, Santos TRS, et al. Fatores associados à candidíase vaginal em gestantes: O que exibem as publicações. *Nursing (São Paulo).* 2022;25(288):8151-8162.
22. Van Riel SJ, Kraaikamp MJ, van de Wijgert JHHM, van den Broek MF. Treating (Recurrent) Vulvovaginal Candidiasis with Medical-Grade Honey—Concepts and Practical Considerations. *J Fungi.* 2021;7(8):664.
23. Donders G, Bellen G, Mendling W, Louwers JA, Leslie H, Dockx P, et al. Management of recurrent vulvovaginal candidosis: Narrative review of the literature and European expert panel opinion. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:1033479.
24. Lotfali E, Kord M, Alijani M, Ghazi M, Karimi-Myanji F, Ansari S, et al. Analysis of molecular resistance to azole and echinocandin in *Candida* species in patients with vulvovaginal candidiasis. *Curr Med Mycol.* 2022;8(2):27-32.
25. Sobel JD, Nyirjesy P. Oteseconazole: an advance in treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Future Microbiol.* 2021;16(18):1453-1461.
26. Bitew A, Abebaw Y. Vulvovaginal candidiasis: species distribution of *Candida* and their antifungal susceptibility pattern. *BMC Women's Health.* 2018;18(1):94.
27. Cooke G, Watson C, Deckx L, Pirotta M, Smith J, van Driel ML. Treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;2022(1):CD009151.
28. Strydom MB, Strydom KA, Olorunju S, Kock MM. Interplay of the microbiome and antifungal therapy in recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC): A narrative review. *J Med Microbiol.* 2023;72(5):001705.
29. Oliveira DL, Schmidt JC. Espécies de *Candida* causadoras de vulvovaginites e resistência aos antifúngicos utilizados no tratamento. *Saúde e Pesquisa.* 2021;14(2):e8432.