

A candidíase vulvovaginal (CVV) ou vulvovaginite por *Candida* spp. é uma infecção genital frequente, que ocorre por multiplicação excessiva da levedura presente na microbiota vaginal de mulheres em fase reprodutiva, processo que é favorecido por diferentes fatores predisponentes (BRANDOLT *et al.*, 2017; SOBEL, 1997).

É considerada a segunda causa de infecção genital em mulheres no menacme (UNEMO *et al.*, 2013), e sua prevalência não é bem caracterizada na literatura (RODRÍGUEZ-CERDEIRA *et al.*, 2019). A prevalência anual global de Candidíase Vulvovaginal Recorrente (RCVV), quando há três ou mais episódios por ano (SOBEL, 2016), é estimada em 3.871 por 100.000 mulheres (DENNING *et al.*, 2018). A população anual total de mulheres afetadas por RCVV é de 138 milhões e deve chegar a 158 milhões até 2030 (DENNING *et al.*, 2018).

A CVV é classificada em casos não complicados e complicados (FELIX; DE BRITO RÖDER; DOS SANTOS PEDROSO, 2019). A CVV não complicada geralmente é causada por *C. albicans*, e afeta mulheres saudáveis e não grávidas, apresentando-se como episódios esporádicos de leve a moderada intensidade, e que podem ser controlados com drogas antifúngicas. Em contraste, a CVV complicada é causada por espécies de *Candida* não *albicans* (NAC), ocorre em mulheres com condições adversas (imunodeficiência, diabetes, gravidez, etc.), apresentando-se como recorrente ou grave e não pode ser facilmente tratada com curto curso drogas antifúngicas (FELIX; DE BRITO RÖDER; DOS SANTOS PEDROSO, 2019).

O mecanismo patológico responsável pela transição da colonização vaginal assintomática para vulvovaginite sintomática não é totalmente compreendido (JAFARZADEH *et al.*, 2022). No entanto, sugere-se que quaisquer alterações no equilíbrio entre *Candida* spp., microbiota vaginal normal dominada por *Lactobacilos* spp. e os mecanismos de defesas imunológicas vaginais pode levar à infecção sintomática (GHADDAR *et al.*, 2019).

C. albicans é a espécie mais encontrada em 80%–95% dos casos de CVV (FELIX; DE BRITO RÖDER; DOS SANTOS PEDROSO, 2019; SOBEL, 2007). Além disso, alguns estudos relataram um recente aumento da frequência de espécies de não *albicans* (NAC) (JAFARZADEH *et al.*, 2022).

Ocasionalmente, duas ou mais espécies de *Candida* podem ser isoladas em 1%–10% dos casos de CVV (GONÇALVES *et al.*, 2016). A identificação das espécies causadoras, especialmente no caso de

Etest para *Candida* spp. (Cultura e Antifungigrama)

CVV refratária ou recorrente, é necessária para o tratamento ideal (JAFARZADEH *et al.*, 2022).

Diagnóstico

O diagnóstico de CVV não é confiável com base em características clínicas isoladas. Sinais e sintomas associados com CVV não são específicos e não se pode diferenciar claramente candidíase de outras patologias vulvovaginais (JAFARZADEH *et al.*, 2022). Além disso, os valores preditivos negativos baseados apenas em sintomas são muito elevados, trazendo pouca segurança diagnóstica.

O diagnóstico clínico deve sempre ser associado ao diagnóstico laboratorial. Um **exame de bacterioscopia por coloração de Gram** ou a fresco com evidência de leveduras, blastósporos (leveduras em brotamento) ou hifas/pseudohifas suportam o diagnóstico de CVV (SOBEL, 1997), embora a **cultura para fungo** deva ser coletada e enviada ao laboratório para identificação da espécie de *Candida* envolvida.

A identificação presuntiva empregando meios de cultura cromogênicos pode ser usado tanto para isolamento quanto para identificação preliminar de algumas espécies comuns, discriminando entre *C. albicans* e espécies NAC com sensibilidade e especificidade de 97 e 98% respectivamente, em mulheres sintomáticas, em comparação com os resultados obtidos pela técnica de MALDI TOF (PEREIRA *et al.*, 2021).

Além da cultura do fungo, é possível fazer diagnóstico empregando outros métodos laboratoriais como o **Painel Molecular Completo para Candida (EUROEXAME)**.

Resistência a antifúngicos

A resistência a antifúngicos desenvolvidas pelas espécies de *Candida* desempenha um papel fundamental na falha terapêutica observada em mulheres com CVV e CVVR (BHATTACHARYA; SAE-TIA; FRIES, 2020; HASHEMI *et al.*, 2019). A prevalência de resistência varia em diferentes regiões geográficas o que enfatiza a necessidade de informações de suscetibilidade regional, além disso a resistência deve ser considerada no manejo clínico (JAFARZADEH *et al.*, 2022).

A resistência a drogas em espécies de *Candida* é mediada por mecanismos diferentes. Uma das principais vias de resistência é a superexpressão de genes da bomba de efluxo, que resultam na diminuição da concentração do fármaco dentro das células fúngicas. Cassete de ligação ATP (ABC),



codificado pelos genes CDR1/CDR2, principal facilitador da superfamília (MFC), é codificado pelo gene MDR1, são duas classes de transportadores de membrana que desempenham um papel importante na resistência a azol (ZHANG *et al.*, 2014). O gene MDR apenas altera a suscetibilidade ao fluconazol, mas o gene CDR1 pode afetar a suscetibilidade a todos os medicamentos azólicos (CHEW; THAN, 2016; *et al.*, 2016).

Antifungigrama

Existem vários métodos para avaliar a resistência a antifúngicos, são eles: Método de Difusão em ágar como os de Difusão em discos e de **Difusão em fitas - Etest** (equivalente ao MIC); e métodos de Difusão em meio líquido, microdiluição e microdiluição – MIC (Concentração Inibitória Mínima (*Gold Standard* ou método de referência). Além dos métodos automatizados que empregam metodologia colorimétrica, que apresentam menor especificidade em relação aos outros métodos.

O método de difusão em fitas **Etest** apresenta vantagens por ser de fácil execução, apresenta registro na ANVISA e os resultados são considerados equivalente ao MIC, com boa reprodutibilidade em laboratórios clínicos, diferentemente do MIC que pode produzir arrastes de inóculos. As desvantagens estão associadas aos custos, porque é um produto importado, e precisa de padronização de inóculo, o que é facilmente contornado com padronização técnica validada, como o Euroexame realiza.

Etest

Benefícios do teste (Vantagens)

- Pode identificar mais de uma espécie fúngica presente na amostra pelo método de cultivo empregado.
- Resultado equivalente ao MIC (*gold standard*)
- Resultados quantitativos, que podem permitir ajustes da dose do antifúngico nos casos de resultados “sensível, exposição aumentada”, que corresponde a antiga denominação Sensível Dose Dependente (SDD).
- Segurança para prescrição de antifúngicos (medicamentos muito hepatotóxicos)
- Evita resistência por prescrição empírica ou de antifúngicos resistentes, que serão inefetivos.

Desvantagens

- Separa apenas as espécies em *C. albicans* e não *albicans*, embora esta discriminação simples não traga interferência sobre a prescrição médica.
- Testa apenas Fluconazol e Itraconazol, os dois únicos antifúngicos disponíveis para uso oral no Brasil.

Indicação

- Infecções recorrentes por *Candida* spp.
- Candidíase sem responsividade ao tratamento
- Critério do médico assistente

Resultados Esperados

- Assegura ao médico a inexistência de resistência aos antifúngicos testados ou confirma a presença desta.
- Quando apresenta resultados sensíveis aos antifúngicos testados encaminha para o tratamento com mais assertividade.

Informações de coleta

A amostra deve ser coletada com *swab* acondicionada em tubo com meio de transporte ou meio de Stuart.

- Não estar em uso de antifúngicos por via oral e vaginal.
- Não realizar a coleta durante o período menstrual.
- Não utilizar pomada vaginal por 72hs antes da coleta.
- Se conservado à temperatura ambiente, entregar material no laboratório no máximo em até 3 dias após a coleta.
- Se refrigerado logo após a coleta, entregar material no laboratório no máximo em até 5 dias após a coleta

Referências

- BHATTACHARYA, Somanon; SAE-TIA, Sutthichai; FRIES, Bettina C. Candidiasis and Mechanisms of Antifungal Resistance. *Antibiotics*, [s. l.], v. 9, n. 6, p. 312, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/9/6/312>.
- BRANDOLT, Tchéa Martinez *et al.* Prevalence of *Candida* spp. in cervical-vaginal samples and the in vitro susceptibility of isolates. *Brazilian Journal of Microbiology*, [s. l.], v. 48, n. 1, p. 145–150, 2017.
- CHEW, Shu Yih; THAN, Leslie Thian Lung. Vulvovaginal candidosis: Contemporary challenges and the future of prophylactic and therapeutic approaches. *Mycoses*, [s. l.], v. 59, n. 5, p. 262–273, 2016.
- DENNING, David W. *et al.* Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*, [s. l.], v. 18, n. 11, p. e339–e347, 2018. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30103-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30103-8).
- FELIX, Thais Chimati; DE BRITO RÖDER, Denise Von Dolinger; DOS SANTOS PEDROSO, Reginaldo. Alternative and complementary therapies for vulvovaginal candidiasis. *Folia Microbiologica*, [s. l.], v. 64, n. 2, p. 133–141, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12223-018-0652-x>.
- GHADDAR, Nahed *et al.* Emergence of Vulvovaginal Candidiasis among Lebanese Pregnant Women: Prevalence, Risk Factors, and Species Distribution. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, [s. l.], v. 2019, p. 1–8, 2019. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ido/2019/5016810/>.
- GONÇALVES, Bruna *et al.* Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Critical Reviews in Microbiology*, [s. l.], v. 42, n. 6, p. 905–927, 2016.
- HASHEMI, Seyed Ebrahim *et al.* Species distribution and susceptibility profiles of *Candida* species isolated from vulvovaginal candidiasis, emergence of *C. lusitanae*. *Current Medical Mycology*, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 26–34, 2019. Disponível em: <https://publish.kne-publishing.com/index.php/CMM/article/view/2062>.
- JAFARZADEH, Leila *et al.* Vulvovaginal candidiasis: An overview of mycological, clinical, and immunological aspects. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, [s. l.], v. 48, n. 7, p. 1546–1560, 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jog.15267>.
- PEREIRA, Livia Custódio *et al.* Vulvovaginal candidiasis and current perspectives: new risk factors and laboratory diagnosis by using MALDI TOF for identifying species in primary infection and recurrence. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, [s. l.], v. 40, n. 8, p. 1681–1693, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s10096-021-04199-1>.
- RODRÍGUEZ-CERDEIRA, Carmen *et al.* Colloids and Surfaces B: Biointerfaces Bio films and vulvovaginal candidiasis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, [s. l.], v. 174, n. November 2018, p. 110–125, 2019.
- SOBEL, J. D. Current Concepts: Vaginitis. *The New England journal of medicine*, [s. l.], v. 337, n. 26, p. 1896–1903, 1997.
- SOBEL, J. D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, [s. l.], v. 214, n. 1, p. 15–21, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.067>.
- SOBEL, J. D. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*, [s. l.], v. 369, n. 9577, p. 1961–1971, 2007.
- UNEMO, Magnus *et al.* Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. *World Health Organization*, [s. l.], p. 244, 2013.
- ZHANG, Jie Yu *et al.* Vulvovaginal candidiasis: Species distribution, fluconazole resistance and drug efflux pump gene overexpression. *Mycoses*, [s. l.], v. 57, n. 10, p. 584–591, 2014.
- et al.* Overexpression of MDR-1 and CDR-2 genes in fluconazole resistance of *Candida albicans* isolated from patients with vulvovaginal candidiasis. *Current Medical Mycology*, [s. l.], v. 2, n. 4, p. 24–29, 2016.

