



UM PANORAMA SOBRE OS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DA CÂNDIDA ALBICANS E O TRATAMENTO DA CANDIDÍASE RECORRENTE

AN OVERVIEW OF THE RESISTANCE MECHANISMS OF CANDIDA ALBICANS AND THE TREATMENT OF RECURRENT CANDIDIASIS

UNA VISIÓN GENERAL DE LOS MECANISMOS DE RESISTENCIA DE CANDIDA ALBICANS Y EL TRATAMIENTO DE LA CANDIDIASIS RECORRENTE

Maria Antônia Dutra Nicolodi¹, Germano Danielli²

e432867

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i3.2867>

PUBLICADO: 03/2023

RESUMO

A candidíase recorrente, ou candidíase vulvovaginal recorrente (CVR), é uma patologia que afeta milhares de mulheres em todo o mundo, todos os anos. Sabe-se que os sintomas mais característicos são prurido, dor vulvar, disúria e leucorreia, e que a recorrência é determinada quando ocorrem pelo menos quatro episódios diferentes de candidíase vulvovaginal num período de 12 meses. Vários fatores podem influenciar a sua recorrência, incluindo causas genéticas, biológicas ou comportamentais. Embora a CVR seja uma doença muito comum na população, também é conhecida pelas suas complicações deletérias se não for tratada adequadamente, incluindo infertilidade, parto prematuro, aborto espontâneo e outras doenças infecciosas. O tratamento clássico recomendado para a CVR é o uso de antifúngicos, no entanto, nos últimos anos tem-se observado aumento na resistência a estes medicamentos. Em resposta, novas abordagens terapêuticas têm sido testadas, com vacinas contra a *Cândida ssp.*, medicamentos baseados na erradicação do biofilme, nanotecnologia e peptídeos, lactobacilos e imunoterapia, como alternativas possíveis à dependência exclusiva de antifúngicos. Este estudo tem como objetivo analisar os métodos terapêuticos disponíveis para a CVR, através de uma revisão de literaturas existentes, com a finalidade de elaborar um panorama do manejo atual e das novidades a respeito do tratamento da candidíase vulvovaginal recorrente, para elucidação da prática médica diante desta queixa frequente dos consultórios médicos, tanto clínicos quanto ginecológicos.

PALAVRAS-CHAVE: Candidíase vulvovaginal recorrente. Tratamento. Candidíase. Vaginite.

ABSTRACT

Recurrent candidiasis, or recurrent vulvovaginal candidiasis (RVC), is a condition that affects thousands of women worldwide every year. The most characteristic symptoms are known to be itching, vulvar pain, dysuria, and leukorrhea, and recurrence is determined when at least four different episodes of vulvovaginal candidiasis occur within a 12-month period. Several factors may influence its recurrence, including genetic, biological, or behavioral causes. Although CVR is a very common disease in the population, it is also known for its deleterious complications if not treated properly, including infertility, premature birth, miscarriage, and other infectious diseases. The classic recommended treatment for CVR is the use of antifungals, however, an increase in resistance to these drugs has been observed in recent years. In response, new therapeutic approaches have been tested, with vaccines against Candida ssp., drugs based on biofilm eradication, nanotechnology and peptides, lactobacilli and immunotherapy, as possible alternatives to exclusive reliance on antifungals. This study aims to analyze the therapeutic methods available for RVC through a review of existing literature, with the purpose of developing an overview of the current management and news about the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis, to elucidate the medical practice before this frequent complaint in medical offices, both clinical and gynecological.

KEYWORDS: Recurrent vulvovaginal candidiasis. Treatment. Candidiasis. Vaginosis.

RESUMEN

La candidiasis recorrente, o candidiasis vulvovaginal recorrente (CVR), es una enfermedad que afecta cada año a miles de mujeres en todo el mundo. Se sabe que los síntomas más característicos son

¹ Universidade de Passo Fundo - UPF.

² Universidade de Passo Fundo - UPF.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

UM PANORAMA SOBRE OS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DA CÂNDIDA ALBICANS
E O TRATAMENTO DA CANDIDÍASE RECORRENTE
Maria Antônia Dutra Nicolodi, Germano Danielli

picor, dolor vulvar, disuria y leucorrea, y la recurrencia se determina cuando se producen al menos cuatro episodios diferentes de candidiasis vulvovaginal en un periodo de 12 meses. Varios factores pueden influir en su recurrencia, entre ellos causas genéticas, biológicas o conductuales. Aunque la CVR es una enfermedad muy común en la población, también es conocida por sus complicaciones deletéreas si no se trata adecuadamente, entre las que se incluyen la infertilidad, el parto prematuro, el aborto espontáneo y otras enfermedades infecciosas. El tratamiento clásico recomendado para la CVR es el uso de antifúngicos, sin embargo, en los últimos años se ha observado un aumento de la resistencia a estos fármacos. En respuesta, se han ensayado nuevos enfoques terapéuticos, con vacunas contra Candida spp., fármacos basados en la erradicación del biofilm, nanotecnología y péptidos, lactobacilos e inmunoterapia, como posibles alternativas a la dependencia exclusiva de los antifúngicos. Este estudio tiene como objetivo analizar los métodos terapéuticos disponibles para la CVR, a través de una revisión de la literatura existente, con el fin de elaborar un panorama del manejo actual y de las novedades con respecto al tratamiento de la candidiasis vulvovaginal recurrente, para la elucidación de la práctica médica ante la frecuente queja en las consultas médicas, tanto clínicas como ginecológicas.

KEYWORDS: *Candidiasis vulvovaginal. Tratamiento. Candidiasis. Vaginosis.*

1. INTRODUÇÃO

Candidíase recorrente, ou candidíase vulvovaginal recorrente (CVR), por definição, consiste em pelo menos quatro episódios diferentes de candidíase vulvovaginal num período de 12 meses (SOBEL *et al.*, 2004). A candidíase vulvovaginal é considerada uma vaginite, juntamente com a vaginose bacteriana e a tricomoníase, porém, diferentemente das outras duas, não é causada por bactérias, mas sim por fungos da espécie *Candida spp.* e não é considerada uma infecção sexualmente transmissível (FEBRASGO, 2018). A CVR é uma condição que afeta até 9% das mulheres em idade reprodutiva em todo o mundo, e existem estimativas de que pelo menos 492 milhões de mulheres a desenvolvam em algum momento das suas vidas. Os sintomas clássicos consistem em prurido, dor, dispareunia, disúria e corrimento vaginal branco e grumoso, com aspecto de coalhada (MONDELLI, 2010).

Embora o tratamento dos episódios seja bem definido e eficaz, é insuficiente para prevenir as recidivas e as suas complicações. Assim, é fácil assumir a necessidade de um regime terapêutico eficaz para a CVR, especialmente considerando que, recentemente, tem-se observado um crescimento progressivo das infecções por *Candida spp.*, associadas ao aumento da resistência aos antifúngicos convencionais (EDWARDS *et al.*, 2018). Dessa forma, este artigo tem como objetivo principal realizar uma revisão das bibliografias atuais sobre o assunto, a fim de verificar os avanços nos estudos clínicos e novos tratamentos, encontrando denominadores comuns para a prática médica.

2. MÉTODO

As palavras-chave "candidíase vulvovaginal recorrente" e "tratamento" foram utilizadas na base de dados da Capes Periodicals, que inclui Scielo, Pubmed, EMBASE e LILACS. Os resultados dos últimos 5 anos foram filtrados. A data da pesquisa foi 28/05/2021 e durante a revisão dos artigos, foi realizada uma nova pesquisa a 09/04/2022. Foi encontrado um total de 205 artigos, dos quais 87 duplicados foram excluídos. Os critérios de inclusão seguiram a estratégia do GRADE para a análise do artigo. Foram incluídos ensaios controlados aleatorizados, que têm a mais alta classificação



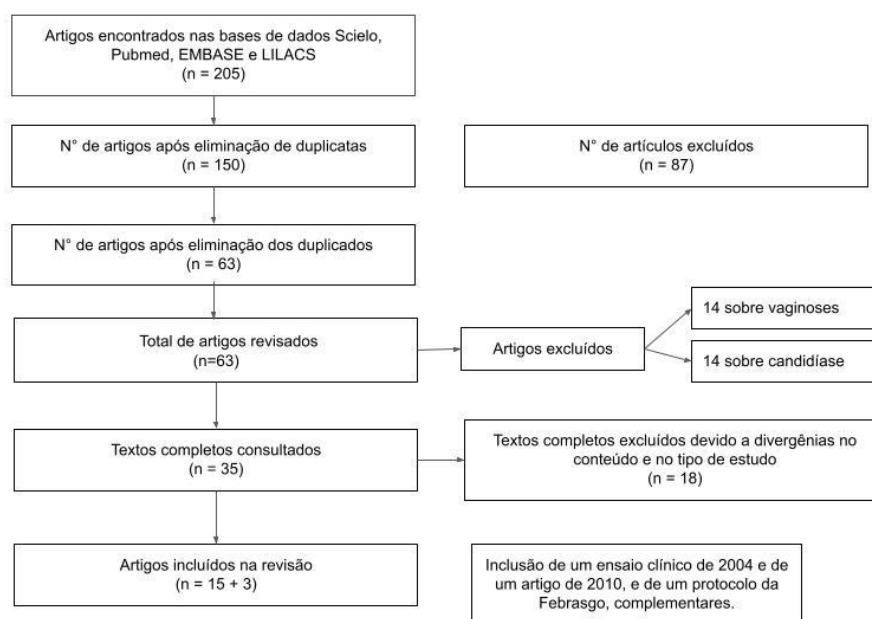
RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

UM PANORAMA SOBRE OS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DA CÂNDIDA ALBICANS
E O TRATAMENTO DA CANDIDÍASE RECORRENTE
Maria Antônia Dutra Nicolodi, Germano Danielli

GRADE. Os critérios de exclusão dos estudos foram evidenciados no fluxograma metodológico, evidenciados pela figura 1, na seção de resultados. No final do estudo, foram selecionados 15 artigos. Por razões de relevância e citações, um ensaio clínico aleatório de 2004 e um artigo sobre candidemia e testes laboratoriais foram incluídos neste trabalho, com um total de 17 artigos de texto integral revistos e incluídos.

3.RESULTADOS

Figura 1. Fluxograma com detalhes da seleção dos artigos.



3.1 Antifúngicos

A terapia antifúngica continua a ser a alternativa mais amplamente aceita hoje em dia. A razão do apoio unânime das diretrizes mundiais é que, até à data, este é um dos únicos medicamentos com estudos clínicos concluídos e aprovados em seres humanos. Além disso, é uma alternativa barata, acessível e fácil de usar. Contudo, o uso indiscriminado do fluconazol contribuiu para uma elevada prevalência de resistência patogénica aos azóis, que está relacionada com o aumento da expressão do gene ERG11 e das bombas de efluxo de proteínas, e não com a duração do tratamento (MARTIN *et al.*, 2019). No que diz respeito ao antifungigrama, um teste que proporciona padrões de resistência ou susceptibilidade como resultado, os testes de sensibilidade recomendados para uso no Brasil são o disco de difusão e o disco CECOM, bem como o teste de microdiluição do ágar pelo ETEST, todos com leitura após 24 horas. O sistema de identificação da *Candida ssp.* recomendado foi o sistema automatizado VITEK-BIOMERIEUX (BRAND *et al.*, 2018).

A recomendação convencional é utilizar fluconazol como monoterapia (150mg por via oral, semanal, durante seis meses), um regime que garanta uma redução da frequência de CVR aos 6 meses



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

UM PANORAMA SOBRE OS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DA CÂNDIDA ALBICANS
E O TRATAMENTO DA CANDIDÍASE RECORRENTE
Maria Antônia Dutra Nicolodi, Germano Danielli

de mais de 90%. Contudo, isto não assegura a cura durante seis meses após a interrupção da terapia supressiva. Mais de 55% dos pacientes sofreram recidiva aguda no prazo de 6 meses num grande ensaio clínico aleatório e controlado por placebo em 2004 (SOBEL *et al.*, 2004). Nas mulheres não grávidas, o tratamento com itraconazol é tão seguro como o tratamento com fluconazol, desde que seja tópico (SOBEL J; SOBEL R, 2018).

Uma nova alternativa é o VT-1161, um novo inibidor oral seletivo do fungo CYP51, apoiado por uma taxa de recorrência de 0%-7% contra 52% no grupo placebo tratado apenas com fluconazol. É uma droga oral bem tolerada com alta potência de atividade antifúngica, e tem atividade *in vitro* contra todas as espécies de *Cândida ssp.* O VT-1161 teve resultados favoráveis em termos de segurança e eficácia nas mulheres com CVR, com dados preliminares a salientar a sua aplicabilidade no tratamento de espécies não-albicans e o seu baixo potencial de desenvolvimento da resistência à *Cândida ssp.* (BRAND *et al.*, 2018; SOBEL J; SOBEL R, 2018).

3.2 Vacinas

Até à data, foram desenvolvidas 17 vacinas, mas apenas duas progrediram para estudos da fase 1 e uma para um estudo da fase 2. Os esforços estão atualmente concentrados em estirpes atenuadas vivas, proteínas recombinantes e glicoconjugados. Isto porque a caracterização destas estirpes é complexa e a estabilidade das mutações atenuantes não é garantida. A utilização de proteínas recombinantes concentra-se em proteínas expressas na superfície fúngica, tais como CWPs ou proteínas de adesão tipo aglutinação (Als), que são frequentemente visadas pelas respostas de memória adaptativas mais fortes. Estes são Als1p-N e Als3p-N.

Esta última induziu uma resposta de anticorpos e uma taxa de sobrevivência mais elevada em comparação com a vacina rAls1p-N e foi mais eficaz do que a rAls1p-N num modelo murino de candidíase orofaríngea e vaginal. Curiosamente, também mostrou proteção contra a infecção por *S. aureus*, sugerindo a existência de epítomos imunológicos partilhados entre estas espécies distantemente relacionadas; consistentemente, *Candida Als3p* é estruturalmente semelhante a um fator de aglutinação de *S. aureus*. NDV-31, uma vacina rAls3p-N formulada com Alhydrogel adjuvante, foi testada num ensaio clínico fase I em humanos, e teve um resultado promissor, levando a um ensaio fase II em CVR. Tal como o modelo sem adjuvante, também mostrou atividade contra a infecção por *S. aureus* (EDWARDS *et al.*, 2018).

3.3 Biofilmes

Os biofilmes são um mecanismo de sobrevivência para microrganismos patogénicos e comensal. São responsáveis por 80% das infecções microbianas do organismo. A formação do biofilme é induzida com a ajuda de adesivos na superfície celular do fungo. Especula-se que os *C. albicans* podem permanecer dentro do biofilme e, quando libertados, causar infecções recorrentes e diminuir a eficácia dos agentes antifúngicos. Nesta base, o tratamento medicamentoso deve ter como objetivo a erradicação do biofilme. O fluconazol tem um efeito limitado nas estirpes de biofilme comensal, e não



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

UM PANORAMA SOBRE OS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DA CÂNDIDA ALBICANS
E O TRATAMENTO DA CANDIDÍASE RECORRENTE
Maria Antônia Dutra Nicolodi, Germano Danielli

impede a sua formação. O digluconato de clorexidina 0,5% gel vaginal tem o potencial de dispersar biofilmes maduros e inibir a formação de novos biofilmes. Também reduz a evasividade imunológica, aderência e danos às células hospedeiras (ALVENDAL *et al.*, 2020).

Os polimetacrilatos são outros compostos que foram apresentados como uma alternativa combinada aos antifúngicos tradicionais para erradicar os biofilmes. No estudo de Wu X *et al.*, o polimetacrilato KL708 matou mais biofilmes do que nistatina ou coagrimazole, numa concentração aproximadamente 50 vezes inferior. Ao desafiar células pré-selecionadas com anfotericina B a 100 mg/L, os pools de metacrilato a 128 mg/L provaram ser um fungicida com atividade significativamente mais elevada em comparação com os agentes convencionais. KL706 matou ainda 75, 94 e 82% das células pré-selecionadas dos isolados clínicos DAY185, VVC2 e VVC4 respectivamente, e KL708 erradicou 64, 90 e 75% destas células.

Portanto, os pools de metacrilato demonstraram várias propriedades como agentes tópicos para VVC/RVC, incluindo alta eficácia na eliminação de biofilmes epiteliais e celulares persistentes de *C. albicans*; facilidade de formulação como um hidrogel para aplicação tópica; e baixa toxicidade para o tecido vaginal local. Além disso, os polis de metacrilato conseguiram manter a sua atividade no ambiente ácido da vagina humana, um grande obstáculo ao desenvolvimento de drogas, uma vez que os antifúngicos são geralmente menos eficazes em condições ácidas (WU *et al.*, 2019).

3.4 Nanotecnologia e peptídeos

Atualmente, a utilização de nanopartículas poliméricas insolúveis e biodegradáveis (NPs) está a emergir como alternativa para melhorar a ação das drogas no controlo da candidíase. Estes NPs são conjugados com peptídeos, como a nisina (NIS), e formam um novo sistema capaz de depositar em estirpes internas de tecido, formando um reservatório de droga com maior estabilidade, resistência e ação profiláctica.

O SNI é uma bacteriocina produzida por microrganismos Gram-positivos, com atividade bactericida, bacteriostática e antifúngica. Assim, o NIS-NP surge como um novo sistema terapêutico potencial para o tratamento da candidíase vaginal (DE ABREU *et al.*, 2016). Os AMP têm atividades diretas contra agentes patogénicos invasores, quer sejam fungos ou bactérias - Gram-negativos e Gram-positivos. Os AMP perturbam eletrostaticamente a barreira celular do agente patogénico, provocando a sua lise. Quatro dAMPs, racionalmente derivados da taquipsina I, um peptídeo antimicrobiano β -disulfureto, foram avaliados pelo seu potencial para o tratamento tópico da candidíase vulvovaginal recorrente. Em estirpes resistentes ao fluconazol, os dAMPs foram mais eficazes que o fluconazol contra as *Candida spp.* testadas. Além disso, os dAMPs mostraram atividade fungicida, enquanto o fluconazol é apenas um agente fungicida. Em termos de comparação de microgramas por mililitro, o fluconazol era mais eficaz apenas em *C. albicans* e *C. parapsilosis*. Contudo, os dAMP inibiram os biofilmes estabelecidos em concentrações muito mais baixas do que o fluconazol, em especial os dAMPs RP554 e RP557. Este último, que tem uma atividade semelhante a 2% de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

UM PANORAMA SOBRE OS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DA CÂNDIDA ALBICANS
E O TRATAMENTO DA CANDIDÍASE RECORRENTE
Maria Antônia Dutra Nicolodi, Germano Danielli

miconazol, está em desenvolvimento pré-clínico para avaliar o seu potencial terapêutico no tratamento da candidíase vulvovaginal (WOODBUM *et al.*, 2019).

3.5 Lactobacilos

Os lactobacilos representam quase 90% de toda a microflora vaginal em mulheres saudáveis em idade reprodutiva e o seu esgotamento significativo pode resultar no crescimento excessivo de agentes patogênicos tais como *G. vaginalis* e *Candida spp.* O verdadeiro mecanismo de ação dos lactobacilos na vagina é multifatorial, incluindo a imunomodulação, e a competição com os agentes patogênicos para os nutrientes e os sítios de adesão aos tecidos (DE ABREU *et al.*, 2016).

Russo *et al.* testaram o *Lactobacillus plantarum* P17630 contra placebo para sintomas de CVR. O alívio da comichão foi 62,5% a 83% maior no grupo de intervenção. As mulheres do grupo de intervenção também se mantiveram livres de corrimento vaginal em 66,7%, uma melhoria significativa. As taxas de recorrência no final do estudo foram de 29,2% no grupo *Respecta* e 100% no braço placebo ($P < 0,01$) (RUSSO *et al.*, 2019). Davar *et al.* realizaram um ensaio em dupla ocultação e mostraram uma diminuição da colonização fúngica no subgrupo utilizando o probiótico. Em pacientes com vaginose bacteriana, parecia haver menos recorrências e menos corrimento e odor no grupo probiótico. Tem sido afirmado que o *Lactobacillus* pode modificar o complexo imunitário no intestino delgado e no cólon. Como consequência, o reduzido crescimento de *Candida* no intestino resultou numa diminuição da migração de *Candida* do reto para a vagina (DAVAR *et al.*, 2016).

A estirpe probiótica *L. plantarum* P17630 liga-se às células epiteliais vaginais e compete com a cândida. Também é considerado seguro devido à ausência de resistência aos antibióticos adquiridos. O tratamento oral com o probiótico demonstrou ser eficaz na melhoria dos sinais - vermelhidão, inchaço - e sintomas. Vladereanu *et al.* demonstraram que a administração oral de *L. plantarum* P17630 aumentou significativamente a colonização vaginal de lactobacilos por contaminação cruzada entre o trato gastrointestinal e a vagina, tornando este probiótico uma alternativa como terapia adjuvante na prevenção de recaídas em mulheres com RVC (VLADAREANU *et al.*, 2018). Outro probiótico investigado é *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856, que já demonstrou efeitos benéficos na manutenção da quantidade de agentes patogênicos em amostras experimentais de infecções vaginais (DECHERF *et al.*, 2020). A lactoferrina é uma glicoproteína naturalmente presente no muco cervical. Há provas de que tanto a lactoferrina humana como a bovina são capazes de inibir o crescimento de *C. albicans* e *C. glabrata*, bem como a produção de citocinas inflamatórias. A lactoferrina é também capaz de melhorar a produção de biofilmes lactobacilos, aumentando a sua ação protetora, especialmente nas fases iniciais da infecção. Superti *et al.* testaram um complexo de lactobacilos *L. acidophilus* LMG S-29159 e *L. rhamnosus* SD5675 com lactoferrina bovina RCXL (*Respecta complex*), como terapia adjuvante com metronidazol, oferecendo uma solução segura e eficaz promissora para a prevenção da BV recorrente (SUPERTI *et al.*, 2020).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

UM PANORAMA SOBRE OS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DA CÂNDIDA ALBICANS
E O TRATAMENTO DA CANDIDÍASE RECORRENTE
Maria Antônia Dutra Nicolodi, Germano Danielli

3.6 Imunoterapia

Assim, o uso de imunoterapia com alérgenos específicos de *Candida* parece ser uma abordagem racional para o tratamento da RVC, tendo sido evidenciado por Tubella *et al.* como uma terapia segura e eficaz para reduzir a frequência e duração destas infecções, quando em doses de ataque de 0,5mL mais 0,5mL de manutenção mensal, com uma concentração de 10.000 TU/mL (TUBELLA *et al.*, 2019).

4. DISCUSSÃO

Até agora, a melhor alternativa é a terapia com Fluconazol 150mg como dose oral única por semana durante seis meses (SOBEL *et al.*, 2004). Não há estudos para apoiar a terapia antifúngica por mais tempo (RUSSO *et al.*, 2019). Em casos de resistência aos azóis, o agente tópico mais comumente utilizado é o ácido bórico. Contudo, existem atualmente dois novos agentes em ensaios clínicos intensivos de fase 2 e 3: VIAMET PHARMACEUTICALS (VT-1161) e SCYNEXIS INC (SCY-078), respectivamente. Não existem atualmente vacinas licenciadas ou imunoterapias contra infecções fúngicas e a existência de tolerância imunológica aos *C. albicans* representa um sério desafio para o desenvolvimento de potenciais vacinas. Por outro lado, a descoberta da formação do biofilme de *Candida albicans* é de grande valor. Ao mesmo tempo, foram feitos esforços no domínio da nanotecnologia, cujos materiais, amplamente aplicados em vários campos, podem ser utilizados na medicina para modificar a farmacocinética de um determinado perfil de fármaco. Embora ainda não desenvolvida ou aprovada, a possibilidade de utilizar lactobacilos e lactoferrina também pode ser explorada, especialmente como adjuvantes no tratamento da candidíase vulvovaginal recorrente, uma proposta que está gradualmente a ganhar aceitação científica. Finalmente, a CVR é um problema importante na saúde das mulheres, levando a uma deterioração da vida diária e a uma redução da qualidade de vida dos pacientes. Estão a ser feitos muitos esforços para validar novas terapias e prevenir recidivas, uma vez que o tratamento mais comumente recomendado está relacionado com a resistência aos agentes patogênicos e perde a sua eficácia protetora e preventiva ao longo do tempo. É, portanto, necessário continuar a procura por alternativas que melhorem a qualidade de vida das mulheres que sofrem destas infecções vaginais.

5. CONSIDERAÇÕES

Em conclusão, a CVR é um grande problema para a saúde das mulheres, levando a uma deterioração da vida diária e a uma diminuição da qualidade de vida dos pacientes. Estão a ser feitos muitos esforços para validar novas terapias e prevenir recidivas, uma vez que o tratamento mais comumente recomendado está relacionado com a resistência aos agentes patogênicos e perde a sua eficácia protetora e preventiva ao longo do tempo. Por conseguinte, é necessário continuar a procurar alternativas para melhorar a qualidade de vida das mulheres que sofrem de infecções vaginais.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

UM PANORAMA SOBRE OS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DA CÂNDIDA ALBICANS
E O TRATAMENTO DA CANDIDIASE RECORRENTE
Maria Antônia Dutra Nicolodi, Germano Danielli

REFERÊNCIAS

ALVENDAL, C.; MOHANTY, S.; BOHM-STARKE, N.; BRAUNER, A. Anti-biofilm activity of chlorhexidine digluconate against *Candida albicans* vaginal isolates. **PLoS One.**, v. 15, n. 9, p. e0238428, 2020.

BRAND, S.; DEGENHARDT, T. P.; PERSON, K. *et al.* A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of orally administered VT-1161 in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 218, n. 6, p. 624, 2018.

DAVAR, R.; NOKHOSTIN, F.; EFTEKHAR, M.; SEKHAVAT, L.; BASHIRI ZADEH, M.; SHAMSI, F. Comparing the Recurrence of Vulvovaginal Candidiasis in Patients Undergoing Prophylactic Treatment with Probiotic and Placebo During the 6 Months. **Probiotics Antimicrob Proteins.**, v. 8, n. 3, p. 130-133, 2016.

DE ABREU, L. C. L.; TODARO, V.; SATHLER, P. C.; DA SILVA, L. C. R. P.; DO CARMO, F. A.; COSTA, C. M. *et al.* Development and Characterization of Nisin Nanoparticles as Potential Alternative for the Recurrent Vaginal Candidiasis Treatment. **AAPS Pharm SciTech**, v. 17, n. 6, p. 1421-1427, 2016.

DECHERF, A.; DEHAY, E.; BOYER, M.; CLÉMENT-ZIZA, M.; RODRIGUEZ, B.; LEGRAIN-RASPAUD, S. Recovery of *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 in Vaginal Samples of Healthy Women after Oral Administration. **Nutrients**, v. 12, n. 8, p. 2211, 2020.

EDWARDS, J. E.; SCHWARTZ, M. M.; SCHMIDT, C. S.; SOBEL, J. D.; 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**, v. 66, n. 12, p. 1920-1932, 2018.

FEBRASGO - FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. **Protocolo FEBRASGO – Ginecologia, no. 24 Vaginites e Vaginoses**. São Paulo: FEBRASGO, 2018.

MARTIN, M. A. S.; OLMEDO, M. P.; HERNÁNDEZ, A. S. M.; JULIÁN, J. P.; BARBERO, E. R.; MARTÍN M. R. P. *et al.* Clinical significance of candidiasis with special relevance in recurrent vulvovaginal candidiasis. **Gaceta Medica de Bilbao**, v. 116, n. 2, p. 74-82, 2019.

MONDELLI, A. L. **Candidemia**: evaluation of associated factors and sensitivity to fluconazole. 2010. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade Julio de Mesquita Filho, Botucatu, 2010.

RUSSO, R.; SUPERTI, F.; KARADJA, E.; DE SETA, F. Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. **Mycoses**, v. 62, n. 4, p. 328-335, 2019.

SOBEL, J. D.; SOBEL, R. Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant *Candida* species. **Expert Opin Pharmacother**, v. 19, n. 9, p. 971-977, 2018.

SOBEL, J. D.; WIESENFELD, H. C.; MARTENS, M.; DANNA, P.; HOOTON, T. M.; ROMPALO, A. *et al.* Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. **New England J Med**, v. 351, n. 9, p. 876-873, 2004.

SUPERTI, F.; DE SETA, F. Warding Off Recurrent Yeast and Bacterial Vaginal Infections: Lactoferrin and Lactobacilli. **Microorganisms**, v. 8, n. 1, p. 130, 2020.

TUBELLA, L. M.; LOPEZ, T.; TUBELLA, J. Immunotherapy with an allergen extract of *Candida albicans* to prevent recurrent episodes of vulvovaginal candidiasis (RVVC). **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 74, n. 106, p. 696, 2019.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

UM PANORAMA SOBRE OS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DA CÂNDIDA ALBICANS
E O TRATAMENTO DA CANDIDÍASE RECORRENTE
Maria Antônia Dutra Nicolodi, Germano Danielli

VLADAREANU, R.; MIHU, D.; MITRAN, M. *et al.* New evidence on oral *L. plantarum* P17630 product in women with history of recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC): a randomized double-blind placebo-controlled study. **Eur Rev Med Pharmacol Sci.**, v. 22, n. 1, p. 262-267, 2018.

WOODBUM, K. W.; CLEMENS, L. E.; JAYNES, J.; JOUBERT, L. M.; BOTHA, A.; HASAN, N. *et al.* Designed Antimicrobial Peptides for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis Treatment. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 63, n. 11, p. e02690-18, 2019.

WU, X.; ZHANG, S.; XU, X.; SHEN, L.; XU, B.; QU, W. *et al.* RAFT-Derived Polymethacrylates as a Superior Treatment for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis by Targeting Biotic Biofilms and Persister Cells. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, 2019.