

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS - UFAL
ESCOLA DE ENFERMAGEM - EENF
BACHARELADO EM ENFERMAGEM

BEATRIZ LAURENTINO BARROS

**ESPÉCIES DE *Candida* ISOLADAS DE GESTANTES COM CANDIDÍASE
VULVOVAGINAL: REVISÃO DE ESCOPO**

MACEIÓ

2023

BEATRIZ LAURENTINO BARROS

**ESPÉCIES DE *Candida* ISOLADAS DE GESTANTES COM CANDIDÍASE
VULVOVAGINAL: REVISÃO DE ESCOPO**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado à Escola de Enfermagem da
Universidade Federal de Alagoas, Campus A.
C. Simões, como requisito parcial a obtenção do
título de Bacharelado em Enfermagem

Orientador: Professora Doutora Rossana
Teotônio de Farias Moreira.

Coorientador: Professor Mestre Davi Porfirio da
Silva.

MACEIÓ

2023

Catlogação na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária Responsável: Helena Cristina Pimentel do Vale CRB-4/ 661

B277e Barros, Beatriz Laurentino.
 Espécies de *Candida* isoladas de gestantes com candidíase vulvovaginal : revisão de escopo / Beatriz Laurentino Barros. – 2023.
 82 f. : il.

 Orientadora: Rossana Teotônio de Farias Moreira.
 Coorientador: Davi Porfírio da Silva.
 Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Enfermagem) – Universidade Federal de Alagoas. Escola de Enfermagem, 2023.

 Bibliografia: f. 64-79.
 Anexos: f. 80-82.

 1. Candidíase vulvovaginal. 2. Gravidez. 3. Antifúngicos. I. Título.

CDU: 616.9-055.26

Folha de Aprovação

AUTORA: BEATRIZ LAURENTINO BARROS

Título: ESPÉCIES DE *Candida* ISOLADAS DE GESTANTES COM CANDIDÍASE
VULVOVAGINAL: REVISÃO DE ESCOPO

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à banca examinadora do curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas, Campus A. C. Simões, para defesa em 02 de junho de 2023.

Banca examinadora:

Documento assinado digitalmente
 ROSSANA TEOTONIO DE FARIAS MOREIRA
Data: 02/06/2023 16:30:21-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

(Orientadora - Professora Doutora Rossana Teotônio de Farias Moreira)

Documento assinado digitalmente
 DAVI PORFIRIO DA SILVA
Data: 02/06/2023 16:45:36-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

(Coorientador - Professor Mestre Davi Porfírio da Silva)

Documento assinado digitalmente
 PATRICIA DE CARVALHO NAGLIATE
Data: 05/06/2023 09:45:38-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

(Examinadora Interna - Professora Doutora Patrícia de Carvalho Nagliate)

Documento assinado digitalmente
 VALTER ALVINO DA SILVA
Data: 02/06/2023 18:06:09-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

(Examinador Externo – Professor Doutor Valter Alvino da Silva, ICF/UFAL)

A Deus, por todos os benefícios feitos a mim. E à minha mãe, minha maior incentivadora, ainda distante, esteve comigo em todos os momentos. Sorriu comigo, mas também chorou as minhas dores. Esteve e permanece torcendo por mim. Eu te amo, mainha!

AGRADECIMENTOS

A Deus, ao Rei dos séculos, imortal, invisível, ao único Deus, seja honra e glória para todo sempre (1 Tm 1:17). Ao Senhor, por ter sido meu refúgio e fortaleza, combustível, alimento de dia e de noite. Sem Ele nada seria possível.

Aos meus pais, por todo incentivo, apoio, dedicação e esforço para me oferecer a melhor educação.

Ao meu irmão, que mesmo com pouco entendimento, sempre me incentivou nesse percurso.

Aos meus tios, que sempre me incentivaram, acolheram e cuidaram de mim com suas orações.

Aos meus primos, que dividiram comigo os dias longe da nossa cidade natal.

À minha orientadora, Professora Doutora Rossana Teotônio de Farias Moreira, por concordar em me orientar durante esses meses, pela disponibilidade e apoio, não só no processo de orientação desta pesquisa, mas durante a graduação.

Ao meu coorientador, Professor Mestre Davi Porfírio da Silva, por todo apoio, ajuda e atenção durante o desenvolvimento deste trabalho, sempre solícito e interessado em solucionar as minhas dúvidas.

Aos professores que compuseram esta banca, professores Doutora Patrícia de Carvalho Nagliate e Doutor Valter Alvino da Silva, por concordarem em participar da qualificação e defesa deste trabalho.

Aos meus amigos do procrastiNATION, que me salvaram diversas vezes nesta graduação.

Aos amigos e familiares, que de alguma maneira contribuíram e fizeram parte da minha história na enfermagem.

Ao meu namorado, que em tão pouco tempo tem sido um porto seguro, sempre me incentivando e tornando esse momento mais tranquilo, me fazendo crer que ao final tudo daria certo.

Aos professores da graduação, por todo o conhecimento fornecido ao longo dos anos, pois estes são fundamentais e contribuíram na minha formação.

RESUMO

Candida spp. são leveduras de caráter oportunista responsáveis pela maioria das infecções fúngicas, causando desde infecções superficiais até invasivas, estão presentes colonizando o trato vaginal de mulheres, seja de forma assintomática ou provocando sintomas clássicos como prurido e corrimento vaginal. Entre as mulheres grávidas, as evidências apontam que a infecção causada por esse fungo pode favorecer desfechos neonatais negativos. Dessa forma, objetivou-se mapear as espécies de *Candida* isoladas em gestantes com quadros de vulvovaginites e seus comportamentos de sensibilidade aos principais antifúngicos de uso comercial. Trata-se de uma revisão de escopo, baseada na metodologia JBI. As buscas foram realizadas nas bases de dados LILACS, BDENF, MEDLINE, *Web of Science*, *Scopus* e na literatura cinzenta, através do *Google Scholar* e nas referências dos estudos selecionados. Foram considerados estudos dos últimos 5 anos, nos idiomas inglês, português e espanhol. Os estudos incluídos tiveram seus dados analisados, tabulados e apresentados sob a forma de quadros e de maneira descritiva. Foram resgatados 894 artigos a partir das bases e portais selecionados, dos quais, 18 estudos compuseram a amostra final. Dentre as espécies de *Candida* mais prevalentes em casos de vulvovaginites em gestantes, *Candida albicans* foi a mais citada, seguida de *Candida glabrata* e *Candida krusei*. Em relação aos testes de suscetibilidade, dentre os antifúngicos mais testados, destacaram-se o fluconazol, o itraconazol, o voriconazol e a anfotericina B. *Candida krusei* apresentou resistência ao fluconazol (50%) e ao itraconazol (33,3%), *Candida glabrata* foi resistente ao itraconazol (25%) e *Candida albicans*, em 41,6% dos estudos, demonstrou resistência ao fluconazol. Assim, as espécies *Candida albicans*, *Candida glabrata* e *Candida krusei* foram frequentemente relatadas em casos de vulvovaginites em gestantes, com um perfil de suscetibilidade demonstrando resistência, principalmente, ao fluconazol e ao itraconazol. Desse modo, o conhecimento adequado sobre as espécies de *Candida* mais comumente envolvidas em quadros de CVV em gestantes, bem como seus comportamentos de sensibilidade frente aos principais antifúngicos utilizados, é importante para respaldar cientificamente a assistência em saúde prestada a esse público, garantindo o bem-estar materno-fetal e prevenindo possíveis desfechos neonatais desfavoráveis.

Palavras-chave: Candidíase vulvovaginal; Gravidez; Antifúngicos.

ABSTRACT

Candida spp. are opportunistic yeasts responsible for most fungal infections, causing from superficial to invasive infections, they are present colonizing the vaginal tract of women, either asymptotically or causing classic symptoms such as itching and vaginal discharge. Among pregnant women, evidence indicates that infection caused by this fungus may favor negative neonatal outcomes. Thus, the objective was to map the *Candida* species isolated from pregnant women with vulvovaginitis and their sensitivity to the main commercially used antifungal agents. This is a scope review, based on JBI methodology. Searches were carried out in the LILACS, BDENF, MEDLINE, *Web of Science*, *Scopus* and gray literature databases, through *Google Scholar* and in the references of the selected studies. Studies from the last 5 years in English, Portuguese and Spanish were considered. The included studies had their data analyzed, tabulated and presented in the form of charts and in a descriptive manner. A total of 894 articles were retrieved from selected databases and portals, of which 18 studies made up the final sample. Among the most prevalent *Candida* species in cases of vulvovaginitis in pregnant women, *Candida albicans* was the most cited, followed by *Candida glabrata* and *Candida krusei*. Regarding susceptibility tests, among the most tested antifungal agents, fluconazole, itraconazole, voriconazole and amphotericin B stood out. *Candida krusei* showed resistance to fluconazole (50%) and to itraconazole (33.3%), *Candida glabrata* was resistant to itraconazole (25%) and *Candida albicans*, in 41.6% of the studies, showed resistance to fluconazole. Thus, *Candida albicans*, *Candida glabrata* and *Candida krusei* species were frequently reported in cases of vulvovaginitis in pregnant women, with a susceptibility profile demonstrating resistance mainly to fluconazole and itraconazole. Thus, adequate knowledge about the *Candida* species most commonly involved in VVC conditions in pregnant women, as well as their sensitivity to the main antifungal drugs used, is important to scientifically support the health care provided to this public, guaranteeing the well-being of the population. -maternal and fetal well-being and preventing possible unfavorable neonatal outcomes.

Keywords: Vulvovaginal candidiasis; Pregnancy; Antifungals.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma da Seleção das Evidências conforme critérios do <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> (PRISMA-ScR, 2020)	35
Figura 2 - Imagens de <i>Candida albicans</i> assumindo a forma de levedura e de hifas visualizada por microscopia de contraste de fase	51
Figura 3 – Esquema representativo da formação de biofilme por espécies de <i>Candida albicans</i>	54

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Quantitativo de espécies identificadas a partir dos testes de diferenciação50

Gráfico 2- Perfil de Suscetibilidade Antifúngica das espécies de *C. albicans*, *C. krusei* e *C. glabrata*54

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Construção da pergunta de pesquisa, segundo as recomendações do <i>Joanna Briggs Institute</i>	28
Quadro 2 - Estratégia de Busca de acordo com cada base de dados	30
Quadro 3 – Descrição dos estudos incluídos na amostra final referente as evidências científicas acerca das leveduras do gênero <i>Candida</i> relacionadas à vulvovaginite em gestantes	36
Quadro 4 – Distribuição e Prevalência de espécies de <i>Candida</i> envolvidas em quadros de vulvovaginites em gestantes a partir das evidências resgatadas.....	44
Quadro 5 - Perfil de Suscetibilidade Antifúngica das espécies de <i>Candida</i> prevalentes em quadros de CVV em gestantes a partir da literatura resgatada	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALS	<i>Agglutinin-like Sequence</i>
BDENF	Base de Dados de Enfermagem
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CVV	Candidíase Vulvovaginal
CVVR	Candidíase Vulvovaginal Recorrente
DESC	Descritores em Ciências da Saúde
DNA	Desoxirribonucleico
EPA	Adesinas Epiteliais
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
ITRs	Infecções do Trato Reprodutivo
JBH	<i>Joanna Briggs Institute</i>
LILACS	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEC	Matriz Extracelular
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MIC	Concentração Inibitória Mínima
MS	Ministério da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PAMP	Padrão Molecular Associado ao Patógeno
PCC	População, Conceito e Contexto
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
PIBIC	Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica
<i>pH</i>	Potencial Hidrogeniônico
PRISMA-ScR	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Review</i>
R	Resistente
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
S	Sensível
SAP	Aspartil Proteases

SDD	Suscetível Dose Dependente
<i>Sp.</i>	Espécie
<i>Spp.</i>	Espécies
UFAL	Universidade Federal de Alagoas
VB	Vaginose Bacteriana

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Alfa
β	Beta
®	Marca Registrada
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1 Microbiota Vaginal.....	19
2.1.1 Microrganismos Naturais da Microbiota Vaginal	20
2.1.2 Microrganismos Patogênicos da Microbiota Vaginal	20
2.1.3 Microrganismos Transitórios da Microbiota	21
2.2 Principais Infecções do Trato Reprodutivo Feminino: Vulvovaginites e Vaginoses..	21
2.3 Candidíase Vulvovaginal	23
2.4 Candidíase Vulvovaginal no contexto da Gestação	24
2.5 Métodos Diagnósticos para Identificação de Candidíase Vulvovaginal	26
2.6 Tratamento para Candidíase Vulvovaginal	27
2.6.1 Testes de Suscetibilidade Antifúngica.....	28
3 OBJETIVO	30
4 METODOLOGIA.....	31
4.1 Tipo de estudo	31
4.2 Protocolo da pesquisa.....	31
4.3 Questão norteadora	31
4.4 Bases consultadas e critérios de inclusão e exclusão	33
4.5 Estratégia de busca e seleção dos estudos.....	33
4.6 Extração, análise e apresentação dos resultados	36
4.7 Aspectos Éticos.....	36
5 RESULTADOS	37
6 DISCUSSÃO	55
7 CONCLUSÃO.....	63
REFERÊNCIAS	64
ANEXOS	80

1 INTRODUÇÃO

Candida spp. são leveduras de caráter oportunista responsáveis pela maioria das infecções fúngicas, causando desde infecções superficiais até invasivas, estão presentes colonizando o trato vaginal de mulheres, seja de forma assintomática ou provocando sintomas clássicos como prurido e corrimento vaginal. Entre as mulheres grávidas, as evidências apontam que a infecção causada por esse fungo pode favorecer desfechos neonatais negativos, a exemplo de parto prematuro (SCHUSTER et al., 2020).

Desse modo, para melhor entendimento sobre essa infecção, buscou-se limitar a análise referente a mulheres grávidas, uma vez que a vulvovaginite tem sido apontada como uma das principais queixas clínicas entre esse público (SEDICIAS, 2022). Nesse sentido, a aproximação com essa temática surgiu a partir de atividades anteriores desenvolvidas como bolsista do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), cujo título do projeto era: “Vigilância Molecular da Colonização e Infecção por *Candida* spp. em Neonatos de Baixo Peso e Extremo Baixo Peso em Unidade de Terapia Intensiva”.

Nesse contexto, dentre as vulvovaginites, a Candidíase Vulvovaginal (CVV) é considerada a mais rotineira, atingindo cerca de 75% das mulheres, registrando-se pelo menos um episódio de CVV durante a vida (COLUNA, 2019; GHADDAR et al., 2019), sendo, por isso, a segunda maior causa de vaginite, depois das vaginoses bacterianas (WORKOWSKI; BOLAN, 2015) e o mais frequente tipo de infecção genital em mulheres em idade reprodutiva (GONÇALVES et al., 2016).

Trata-se de uma doença inflamatória aguda caracterizada pelo acometimento das estruturas da vulva e da vagina, sendo ocasionada por uma alteração no equilíbrio fisiológico da microbiota vaginal, na presença de sistema imunológico debilitado, favorecendo a proliferação excessiva de leveduras do gênero *Candida* (COLUNA, 2019).

A gestação é considerada um fator de risco para CVV, dado que, durante esse período, ocorrem alterações sistêmicas que contribuem para a colonização vaginal por fungos. Na gravidez, os níveis de estrogênio e progesterona se elevam causando mudanças no trato genital das mulheres, o que facilita a adesão e a multiplicação da levedura, apoiando a predisposição das gestantes a CVV (AGUIN; SOBEL, 2015; RATHOD; VIJAYALAKSHMI, 2016).

Os principais sintomas incluem prurido e queimação intensa, irritação, dispareunia, disúria, edema, eritema vulvovaginal e corrimento vaginal com aspecto cremoso e grumoso, de coloração esbranquiçada (GHADDAR et al., 2019; SILVA et al., 2020). O diagnóstico é realizado de forma empírica, levando a prescrição antecipada de medicamentos sem a devida

identificação da espécie, ou, ao menos após coleta de secreção vaginal. Em situações extremas a automedicação é incentivada por meio de comerciais nas redes de comunicação, como, por exemplo, televisão, *Instagram*, *Facebook* e outros (CHRISTÓVÃO *et al.*, 2017; MUNIZ, 2019).

Araújo, Lopes e Cruz (2020) afirmam que, na maior parte dos casos de CVV, não existem complicações e as mulheres respondem positivamente ao tratamento. Por outro lado, Christóvão *et al.* (2017) e Soares *et al.* (2018) registram que o uso indevido de medicamentos pode provocar danos à saúde, já que a utilização de forma indiscriminada, incorreta e sem a orientação de um profissional de saúde habilitado pode favorecer o crescimento da resistência fúngica medicamentosa, prejudicando o tratamento e sua eficácia, bem como colaborar para o aumento dos casos de recorrência.

Dessa forma, muitas mulheres passam por episódios persistentes de CVV e não conseguem compreender o motivo dessa frequência, que pode estar relacionado à falta de orientação. Portanto, o conhecimento sobre esse assunto é importante tanto para o grupo atingido, como para os profissionais da saúde, dado que, o aumento das informações aos profissionais contribuirá para uma devida assistência às pacientes, conduzindo melhor suas queixas, afirmando um diagnóstico mais preciso e uma melhora nas medidas terapêuticas, favorecendo, também com o uso racional de antimicrobianos (MEDEIROS, 2022).

Atualmente, a CVV é considerada um importante problema à saúde da mulher, devido aos eventos recorrentes, definido pela literatura como Candidíase Vulvovaginal Recorrente (CVVR), classificada pela ocorrência de quatro ou mais episódios em um período de 12 meses. Este quadro mais grave da inflamação, gera consequências de grande impacto na sociedade feminina por conta do grande desconforto e incômodo causado pela infecção (YANO *et al.*, 2019; BLAGANJE; BARBIC, 2020).

Posto isto, a literatura elenca uma boa diversidade de espécies relacionadas a infecção com comportamentos de respostas diferentes a depender do antifúngico utilizado no tratamento e da espécie envolvida (CHRISTÓVÃO *et al.*, 2017; VIEIRA; SANTOS, 2017; FELIX, 2019; PEREIRA, 2022).

Assim, essa revisão de escopo justifica-se pela importância de se ampliar o conhecimento frente as principais espécies de *Candida* envolvidas nas vulvovaginites em mulheres gestantes, bem como poderá despertar novas orientações na assistência a esse público, ao se considerar uma terapia adequada e diminuir o uso indiscriminado de antifúngico e,

consequentemente nos casos de recidiva. No campo da enfermagem, compreende-se a relevância para os profissionais que atuam na linha da abordagem sindrômica, sem caracterizar a espécie e sua sensibilidade frente aos antifúngicos, uma vez que, assumida esta preocupação estar-se-á enriquecendo o conhecimento e colaborando para uma melhor assistência baseada em evidência científica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Microbiota Vaginal

Assim como várias partes do corpo humano, a vagina, principal órgão do sistema reprodutivo feminino, apresenta inúmeros microrganismos que vivem de forma comensal com as células adjacentes, isto é, sem causar qualquer tipo de dano. Dessa forma, ao conjunto desses microrganismos, dá-se o nome de microbiota e sua disposição harmônica nos tecidos é chamada de colonização (CECCARANI *et al.*, 2019; OLIVEIRA; CARNEIRO, 2020).

Estima-se que 9% da microbiota humana total esteja presente colonizando o trato urogenital (GÜNTHER *et al.*, 2022). Por ser alvo constante de agressões externas, principalmente de patógenos oportunistas, a microbiota vaginal desempenha um importante papel na preservação e manutenção da saúde feminina. Assim, esses microrganismos atuam como verdadeiras barreiras físicas, a fim de impedir a penetração de patógenos e manter um estado de equilíbrio conhecido como eubiose (KALIA; SINGH; KAUR, 2020; OLIVEIRA; CARNEIRO, 2020; GÜNTHER *et al.*, 2022).

Nesse contexto, a composição da microbiota vaginal é diretamente influenciada por vários fatores extrínsecos e intrínsecos à mulher. Dentre os fatores extrínsecos, destaca-se a dieta, uso abundante e indiscriminado de determinados fármacos e os comportamentos relacionados à higiene íntima. Por outro lado, dentre os fatores intrínsecos, o que se destaca é a genética, o estado imunológico e os diferentes estágios reprodutivos femininos (PRAMANICK *et al.*, 2019; KAUR *et al.*, 2020).

Sendo assim, como existe uma dinamicidade na composição da microbiota vaginal, não é possível definir uma composição fixa e normal para todas as mulheres nos diferentes estágios reprodutivos. Entretanto, existem grupos de microrganismos que estão presentes majoritariamente em ambientes vaginais saudáveis, sendo, portanto, considerados como naturais ou comensais; e outros microrganismos que não fazem parte da microbiota saudável e estão ligados ao desenvolvimento de doenças, sendo chamados de patogênicos (CARSON *et al.*, 2021).

Vale salientar que alguns microrganismos naturais da microbiota vaginal também podem provocar a manifestação de doenças, principalmente se ocorrer alterações que enfraqueçam a proteção imunológica na vagina. Desse modo, quando existe uma desproporção no número de microrganismos de modo que há dano local e conseqüentemente, o desenvolvimento de infecções e doenças, instala-se um quadro chamado de disbiose (PRAMANICK *et al.*, 2019; KAUR *et al.*, 2020; CARSON *et al.*, 2021).

2.1.1 Microrganismos Naturais da Microbiota Vaginal

Alguns microrganismos fazem parte da microbiota natural da vagina, como os pertencentes aos gêneros *Lactobacillus* e *Candida*. Entretanto, *Lactobacillus* spp. são os mais notáveis e os maiores responsáveis pela manutenção de um estado vaginal saudável. Representando cerca de 70 a 80% da comunidade bacteriana vaginal, as espécies de *Lactobacillus* são bactérias Gram-positivas responsáveis pela maior parte dos mecanismos de proteção local, principalmente através da produção de ácido lático (PRAMANICK *et al.*, 2019; CARSON *et al.*, 2021).

Desse modo, o ácido lático consiste em uma substância capaz de acidificar o *pH* vaginal, resultando em valores de *pH* menores do que 4, o que, por consequência, torna o ambiente impróprio para a sobrevivência de diversos microrganismos, ao mesmo tempo que aumenta a eficiência de outros mecanismos bactericidas desencadeados pelos próprios microrganismos do gênero *Lactobacillus*, como a formação de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) (AMABEBEE; ANUMBA, 2018; KALIA; SINGH; KAUR, 2020).

Assim, o H₂O₂ atua como um radical livre, provocando a inibição do crescimento de organismos anaeróbicos. Por sua vez, o próprio ácido lático, em contato com um *pH* ácido, libera sua forma protonada, que vai agir diretamente nos microrganismos invasores, provocando a lise, ou seja, o rompimento de suas membranas, e consequentemente, a sua morte. Além disso, outros mecanismos de proteção são desempenhados pelos *Lactobacillus* spp., como inibição de fixação dos microrganismos por competição exclusiva, formação de bacteriocinas, biosurfactantes e imunoglobulinas. Todas essas ações são desencadeadas sem provocar um estado inflamatório, devido ao estímulo do ácido lático na produção de citocinas anti-inflamatórias (AMABEBEE; ANUMBA, 2018; KAUR *et al.*, 2020; GÜNTHER *et al.*, 2022).

Por sua vez, os fungos pertencentes ao gênero *Candida* também são microrganismos que fazem parte da microbiota vaginal normal. Em condições normais, esses fungos habitam a região sem causar qualquer tipo de dano às células locais. No entanto, quando ocorrem alterações hormonais ou imunológicas no trato genital feminino, esses patógenos podem se tornar oportunistas e causar quadros infecciosos (CARSON *et al.*, 2021).

2.1.2 Microrganismos Patogênicos da Microbiota Vaginal

Dentre os microrganismos patogênicos que podem estar presentes na microbiota vaginal, destacam-se os gêneros *Prevotella*, *Atobopium* e *Gardnerella*. Essas bactérias estão diretamente ligadas ao desenvolvimento de quadros infecciosos nas mulheres chamados de

vaginoses bacterianas (CARSON *et al.*, 2021). O aparecimento desses microrganismos está ligado principalmente à redução da produção, pelos ovários, dos hormônios progesterona e estrógeno, o que provoca a diminuição dos *Lactobacillus* spp. e consequentemente, da proteção fornecida por eles. Essa redução da população de microrganismos do gênero *Lactobacillus* pode ocorrer durante o primeiro trimestre de gravidez, o que aumenta, por consequência, a suscetibilidade da gestante ao desenvolvimento de infecções oportunistas (AMABEBEE; ANUMBA, 2018; KAUR *et al.*, 2020).

2.1.3 Microrganismos Transitórios da Microbiota

A microbiota transitória ou contaminante é classificada pela presença de microrganismos que aderem e colonizam as camadas mais superficiais da pele e mucosa por um período variável, sendo geralmente adquiridas durante o cuidado aos pacientes em ambiente hospitalar (BOYCE; PITTET, 2002; WHO, 2009). Dentre os agentes envolvidos, destacam-se as bactérias Gram-negativas, como as enterobactérias, *Pseudomonas* spp. e *Staphylococcus aureus*. Alguns vírus e fungos, como *Candida* spp., vírus da hepatite A, B, C, vírus da imunodeficiência humana (HIV); vírus respiratórios; vírus de transmissão fecal-oral como rotavírus; grupo herpes como varicela, vírus Epstein-Barr e citomegalovírus, também podem estar colonizando transitoriamente a pele (BRASIL, 2007; LOCKS *et al.*, 2011; BRASIL, 2019).

Como esses microrganismos podem ser provenientes de ambiente hospitalar, sua suscetibilidade aos medicamentos pode ser bastante reduzida, justificando, assim, maior atenção e cautela no tratamento desses agentes (WHO, 2009).

2.2 Principais Infecções do Trato Reprodutivo Feminino: Vulvovaginites e Vaginoses

As Infecções do Trato Reprodutivo (ITRs) feminino representam uma das principais queixas ginecológicas entre as mulheres em idade reprodutiva. Embora não causem grande morbimortalidade, essas infecções representam um verdadeiro problema de saúde pública, tendo em vista as implicações psicológicas e sexuais trazidas às mulheres, impactando diretamente na sua qualidade de vida (LINHARES *et al.*, 2018; GOMES; HOLANDA; BARROS, 2019).

Dentre as principais ITRs femininas, as vulvovaginites e as vaginoses são as que mais se destacam, sendo responsáveis por cerca de 40% das consultas ginecológicas. Dessa forma,

as vulvovaginites consistem em infecções vaginais em que há a presença de inflamação na região da vagina e da vulva, ao passo que as vaginoses consistem em infecções sem presença de inflamação. Entretanto, ambas favorecem a proliferação de microrganismos patogênicos que alteram a microbiota natural da vagina, sendo, portanto, consideradas como disbioses (LINHARES *et al.*, 2018).

Nesse contexto, as vulvovaginites e vaginoses apresentam o corrimento vaginal anormal como sinal clássico, embora não seja o único. Esse corrimento difere em aspecto, quantidade, coloração e odor a depender da espécie patogênica envolvida. Outros sintomas, como prurido, sensação de queimação e disúria também podem estar presentes (KAAMBO *et al.*, 2018; LINHARES *et al.*, 2018). Dentre os tipos mais comuns de vulvovaginites, destacam-se os quadros de CVV, Vaginose Bacteriana (VB) e Tricomoníase. Juntas, essas infecções são responsáveis por cerca de 75% a 95% dos casos de ITRs em mulheres de todas as idades (PALADINE; DESAI, 2018).

De forma geral, a VB consiste na principal disbiose do trato genital feminino, causando de 40 a 50% dos casos. Assim, consiste numa patologia em que há crescimento exacerbado de bactérias anaeróbias, especialmente a *Gardnerella vaginalis*, embora outras espécies, como *Mobiluncus* spp., *Atopobium vaginae*, *Bacteroides* spp., *Streptococcus agalactiae*, dentre outras, possam estar envolvidas. Seu principal sinal consiste no corrimento vaginal de coloração acinzentada, de aspecto cremoso e odor fétido. Seu tratamento é realizado com antimicrobianos como Metronidazol ou Clindamicina (BRASIL, 2016a; KAAMBO *et al.*, 2018; BRASIL, 2022).

Por sua vez, a tricomoníase é causada pelo crescimento excessivo de um protozoário flagelado unicelular, denominado de *Trichomonas vaginalis*. Responsável por cerca de 15% a 20% dos casos de disbiose nas mulheres, seus principais sinais e sintomas consistem em secreção vaginal de coloração amarelo-esverdeada, de aspecto bolhoso, podendo apresentar odor fétido, parecido com peixe podre, assim como na vaginose por *Gardnerella vaginalis*. Além disso, pode estar acompanhado de prurido intenso, disúria e edema de vulva. Um sinal clássico desta patologia consiste na presença de petéquias no colo uterino, que pode ser visualizado durante o exame de colpocitologia oncótica, conhecido popularmente como exame de Papanicolau. Seu tratamento é realizado com antimicrobianos como Metronidazol, Secnidazol ou Tinidazol (BRASIL, 2016a; KAAMBO *et al.*, 2018; BRASIL, 2022).

2.3 Candidíase Vulvovaginal

A CVV representa a segunda disbiose mais prevalente entre as mulheres, sendo responsável por cerca de 20 a 25% dos casos (PALADINE; DESAI, 2018). Causada pelo crescimento excessivo de fungos pertencentes ao gênero *Candida*, a CVV é considerada uma infecção multifatorial, que depende diretamente de fatores intrínsecos e extrínsecos ao hospedeiro (ABDUL-AZIZ *et al.*, 2019; WILLEMS *et al.*, 2020; SUSTR *et al.*, 2020).

Nesse contexto, a suscetibilidade individual nesse tipo de infecção depende de vários fatores. Dentre os fatores intrínsecos, destacam-se o estado hormonal, presença de imunossupressão ou alergias, gravidez, estresse, problemas metabólicos e aspectos genéticos. Por sua vez, dentre os fatores extrínsecos, o que se destaca são fatores de risco comportamentais, como uso indiscriminado de anticoncepcionais orais, antibióticos, glicocorticóides, bem como aspectos de higiene íntima e sexual (SUSTR *et al.*, 2020).

Sabe-se que em condições normais, *Candida* spp. colonizam o trato genital feminino sem trazer nenhum tipo de dano. No entanto, quando existe um desequilíbrio nessa região, devido a fatores intrínsecos ou extrínsecos, as leveduras de *Candida* conseguem ativar seus mecanismos de patogenicidade, promovendo a adesão e invasão ao tecido epitelial vaginal, causando lesões às células. Desse modo, aparecem os sinais e sintomas que caracterizam o quadro de Candidíase Vulvovaginal (PRAMANICK *et al.*, 2019; CZECHOWICZ; NOWICKA; GÓSCINIAK, 2022).

A CVV possui uma incidência crescente em todo o mundo, sendo considerada a segunda infecção genital mais comum no Brasil e nos Estados Unidos da América. Estima-se que espécies de *Candida* possam ser encontradas de forma assintomática em até 50% das mulheres saudáveis. Entretanto, cerca de 70% das mulheres em idade reprodutiva irão apresentar ao menos um quadro de CVV (LIMA *et al.*, 2018; YANO *et al.*, 2019). Carvalho e seus colaboradores (2021a), através de uma revisão sistemática, conseguiram demonstrar que, em âmbito nacional, a monilíase vaginal apresenta uma prevalência de 18%.

De maneira geral, a CVV é caracterizada pelo crescimento exacerbado de *Candida* spp. no trato genital. Dentre as espécies envolvidas, a mais notável é a *C. albicans*, embora haja um reconhecimento mundial da crescente participação de espécies não *albicans*, como a *C. tropicalis*, a *C. glabrata* e a *C. krusei*. O aumento na prevalência dessas espécies parece estar diretamente ligado a resistência aos fármacos antifúngicos comercializados (BITEW; ABEBAW, 2018; TAEI; CHADEGANIPOUR; MOHAMMADI, 2019; YASSIN *et al.*, 2020).

Nessa conjuntura, a Candidíase vulvovaginal pode ser classificada em não complicada e complicada. Desse modo, a CVV não complicada consiste nos casos mais comuns, em que as mulheres não apresentam nenhum tipo de comorbidade e apresentam casos de vaginite esporádicos e espaçados, com sinais e sintomas leves a moderados e geralmente associados à espécie de *C. albicans*; já a CVV complicada, também chamada de Candidíase Vulvovaginal Recorrente (CVVR), consiste em episódios com sintomas mais intensos e recorrentes, geralmente em torno de quatro ou mais episódios no período de um ano e ocasionados por espécies não *albicans*. Também é considerada como infecção complicada quando presente em gestantes ou mulheres com comorbidades, como diabetes *mellitus* ou infecção HIV. Estima-se que esse tipo de infecção atinja cerca de 10% das mulheres (MAKANJOULA; BONGOMIN; FAYEMIWO, 2018; CARVALHO *et al.*, 2021b).

Os sinais e sintomas característicos da candidíase consistem em edema vulvar, eritema da mucosa, corrimento vaginal branco, sem nenhum odor e de aspecto grumoso, que pode estar aderido à parede da vagina e do colo do útero. Além disso, há a presença de prurido vaginal de forma intensa, que causa grande desconforto entre o público feminino (BRASIL, 2016a; CARVALHO *et al.*, 2021b).

2.4 Candidíase Vulvovaginal no contexto da Gestação

Durante a gravidez, a presença de uma microbiota vaginal eubiótica é imprescindível para proteger o trato genital contra infecções e, conseqüentemente, contra resultados gestacionais adversos. Entretanto, durante esse período, é comum a presença de inúmeras alterações hormonais, imunológicas e metabólicas, que acabam por tornar a microbiota vaginal das gestantes mais suscetíveis a processos disbióticos (AMABEBEE; ANUMBA, 2018; BAGGA; ARORA, 2020).

Nesse sentido, quadros de CVV são muito comuns durante a gestação, de tal modo que a gestação em si é considerada um forte fator de risco para o desenvolvimento de vaginite associada a *Candida* spp. Além disso, pelas intensas mudanças hormonais, associada a suscetibilidade de recidivas constantes durante toda a gravidez, a candidíase vaginal em mulheres grávidas é classificada como uma infecção complicada (MAKANJOULA; BONGOMIN; FAYEMIWO, 2018; CARVALHO *et al.*, 2021b).

A prevalência de CVV entre mulheres grávidas é variável em cada região do mundo. No continente africano, Mohamed *et al.* (2022) apontaram uma prevalência de 29,1% entre

grávidas da Nigéria, Sudão, Quênia e Gana. No Líbano, a prevalência entre as gestantes foi de 42% (GHADDAR et al., 2019). Por outro lado, na China, observou-se uma prevalência de 13% de CVV entre as gestantes (ZHAI et al., 2018).

A CVV é apontada, por Ang e seus colaboradores (2020), como a forma mais comum de infecção fúngica entre as gestantes. Sua maior suscetibilidade à quadros de CVV, quando comparado àquelas mulheres não grávidas, está diretamente relacionado a fatores imunológicos, hormonais e metabólicos. Dentre os fatores imunológicos, destaca-se a imunossupressão que ocorre no início da gestação, a fim de que o embrião, considerado até o momento um corpo estranho, consiga se implantar e se desenvolver adequadamente. Assim, essa imunossupressão irá propiciar um aumento do número de células fúngicas no trato genital feminino, facilitando o desenvolvimento de candidíase (KAUR et al., 2020).

Por sua vez, os fatores hormonais e metabólicos estão diretamente relacionados às consequências geradas pela circulação dos hormônios progesterona e estrogênio, ambos produzidos pelos ovários. Dessa forma, a alta concentração desses hormônios no sangue favorece a deposição de glicogênio sobre a parede vaginal, que, por sua vez, resulta numa diminuição do pH vaginal, favorecendo a adesão e o crescimento de *Candida* spp. (MTIBAA et al., 2017; KAUR et al., 2020).

Apesar da CVV raramente estar ligada a desfechos neonatais negativos, presume-se que processos disbióticos durante a gestação possam aumentar as chances de trabalho de parto e parto prematuro, taxas de concepção reduzidas e outros danos maternos. Isso ocorre porque os microrganismos presentes na vagina apresentam enzimas, chamadas de mucinases, que podem quebrar a mucina presente no tampão mucoso. Desse modo, os patógenos conseguem ascender o colo cervical, chegar ao útero e destruir as membranas materno-fetais, provocando a sua ruptura (AMABEBEE; ANUMBA, 2018; GIRALDO et al., 2018; ZIMMERMMANN et al., 2019).

Ademais, os patógenos de *Candida* ainda podem acionar a resposta inflamatória da mulher, provocando a liberação de prostaglandinas, substâncias que vão atuar sobre as células uterinas, provocando a sua contração, e consequentemente, o início do trabalho de parto. Assim, esses processos de alterações na microbiota durante a gestação merecem uma melhor atenção dos profissionais de saúde (AMABEBEE; ANUMBA, 2018; GIRALDO et al., 2018; ZIMMERMMANN et al., 2019).

2.5 Métodos Diagnósticos para Identificação de Candidíase Vulvovaginal

Durante a prática clínica, a correta identificação de casos de CVV entre as gestantes é importante, tendo em vista as várias complicações que essa infecção pode trazer. Desse modo, o diagnóstico clínico é determinante e ele ocorre através do relato da presença dos sinais e sintomas clássicos da doença. Entre os principais sintomas clínicos, destacam-se o prurido na região vulvar e a presença de corrimento vaginal de coloração esbranquiçada. O diagnóstico clínico também é fortalecido através de anamnese e exame físico adequados (OLESEN, 2019; VÉRAS et al., 2019).

Posteriormente, a realização de testes laboratoriais para a correta confirmação de CVV é necessária, uma vez que, embora sejam sinais clássicos, os sintomas de CVV podem ser semelhantes a outros tipos de infecção. Desse modo, um diagnóstico clínico é considerado apenas presuntivo, podendo levar a um tratamento inadequado, e consequentemente, ao desenvolvimento de resistência pelo microrganismo (OLESEN, 2019; VÉRAS et al., 2019). Ademais, Gondo e seus colaboradores (2010) demonstraram que as queixas genitais relatadas entre mulheres grávidas não estavam significativamente relacionadas com os achados mostrados nos testes laboratoriais, o que pode contribuir diretamente para o fechamento de um diagnóstico clínico errado.

Nesse contexto, um dos exames que pode apontar corretamente os microrganismos causadores de infecção vaginal é a colpocitologia oncótica. Embora seu objetivo primário seja o rastreamento de câncer de colo de útero, os achados microbiológicos nas amostras de secreção vaginal podem ser apontados em seu laudo, uma vez que as amostras são analisadas microscopicamente. Além disso, durante a realização do exame, que é feito privativamente pelo enfermeiro na rede primária de saúde, é possível visualizar as paredes da vagina e do colo do útero, bem como a presença ou não de secreção vaginal (BRASIL, 2016a; PRAMANICK et al., 2019; VÉRAS et al., 2019).

Outros testes laboratoriais que podem apoiar um melhor diagnóstico consistem na coloração de Gram e no exame à fresco. Para a realização desses testes, é necessária uma amostra de secreção vaginal, colhida com o auxílio de um *swab* estéril. Desse modo, na coloração de Gram, as colônias irão assumir a coloração dos corantes utilizados, podendo, portanto, serem identificadas presuntivamente entre espécies *albicans* e não *albicans* através da visualização de diferenças fenotípicas (WILLINGER et al., 2001; LEASE; ALEXANDER, 2011). Por sua vez, no exame a fresco, é depositado sobre as lâminas duas gotas de hidróxido

de potássio a 10%, permitindo, assim, a visualização das hifas e/ou dos esporos fúngicos (FEURSCHUETTE et al., 2010; BRASIL, 2022).

A identificação presuntiva através de meios cromogênicos também consistem em métodos efetivos para se identificar corretamente as espécies de *Candida*. Assim, essa identificação ocorre através do meio cromogênico CHROMagar® *Candida*, que altera sua pigmentação a depender da espécie semeada, uma vez que diferentes espécies produzem cores diferentes (BASSO et al., 2012; VILLASECA et al., 2015). Dessa forma, espécies de *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. krusei* geram, respectivamente, colônias de coloração verde, azulada e rosada, e as demais, coloração branca a rosa (RODRIGUES et al., 2013). Por outro lado, os testes moleculares consistem nos mais sensíveis, rápidos e seguros para detectar espécies de *Candida*. Dentre eles, destaca-se a Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), que permite a correta identificação através da amplificação de regiões específicas do Ácido Desoxirribonucleico (DNA) dos microrganismos (ALVEZ; CAMARGO; GOULART, 2010; MAHMOUDI, 2012).

Posto isso, cabe ao enfermeiro realizar o manejo adequado da mulher com CVV, podendo atuar na promoção, prevenção e rastreamento dessa infecção durante as consultas de enfermagem ginecológicas ou ainda no pré-natal, quando relacionadas às gestantes. Sendo assim, um acompanhamento detalhado, atento aos fatores de risco, sinais e sintomas indicativos de infecção, bem como a realização do exame citopatológico quando necessário, irão assegurar um diagnóstico correto e, conseqüentemente, um tratamento eficaz (BOATTO et al., 2016; VASCONCELOS et al., 2016).

2.6 Tratamento para Candidíase Vulvovaginal

Muniz (2019) afirma em seu estudo que a CVV na gestação pode ser desenvolvida mesmo na ausência de sintomas explícitos. Nesse sentido, os casos assintomáticos podem atingir cerca de 12,5% a 33% das gestantes (COLUNA, 2022). Dessa forma, para Silva et al. (2021), o tratamento da CVV não deve se apoiar na abordagem sindrômica, fazendo-se necessário um tratamento específico, baseado na suscetibilidade dos antifúngicos, segundo a espécie causadora da infecção.

Nesse contexto, o tratamento da CVV pode ser feito através de via tópica ou oral. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), em 2015, recomenda o uso do fluconazol nos casos de CVV, seja através de dose única ou tratamento de 1 a 3 dias. Nos casos de CVV severa, recomenda-se 3 doses de fluconazol oral por 7 dias, com intervalo de 72 horas entre as

doses. Já em casos de CVVR, recomenda-se o tratamento inicial tópico de 7 dias, e a manutenção com doses semanais de 100 a 200mg de fluconazol por 6 meses (WORKOWSKI; BOLAN, 2015; PEREIRA, 2021).

Por outro lado, o Ministério da Saúde recomenda, nos casos de CVV não complicada, o uso de azólico tópico, especialmente o miconazol ou outros derivados imidazólicos, por via vaginal em um período de 7 dias, ou tratamento com nistatina por 14 dias. Outra alternativa consiste no uso de fluconazol oral em dose única, ou ainda itraconazol por via oral. Por outro lado, nos casos complicados ou recorrentes, preconiza-se o fluconazol, via oral, uma vez ao dia, nos dias 1, 4 e 7, ou o miconazol creme vaginal tópico de 10 a 14 dias. A manutenção ocorre com o uso do fluconazol oral, uma vez por semana, por um período de 6 meses ou miconazol creme vaginal tópico, duas vezes por semana, ou ainda Miconazol óvulo vaginal, uma vez por semana, durante 6 meses (BRASIL, 2022).

Em relação às gestantes, o tratamento é limitado, sendo mais indicado a via vaginal por 7 dias. O tratamento oral e o uso de triazóis está contraindicado (BRASIL, 2020). Diante disso, Silva *et al.* (2021) afirmam que os imidazólicos tópicos por 7 dias são mais eficientes quando comparado a nistatina.

2.6.1 Testes de Suscetibilidade Antifúngica

A CVV pode ser causada por várias espécies de *Candida* e embora os antifúngicos comercializados sejam iguais em qualquer região do mundo, a suscetibilidade de cada espécie fúngica varia a depender do país ou região. Além disso, nos últimos anos, têm-se observado um aumento dos mecanismos de patogenicidade de *Candida* spp., o que resulta no crescimento da resistência às drogas antifúngicas (FONSECA, 2014; DAELE *et al.*, 2019).

Considerada pela Organização Pan-Americana da Saúde (2023) como uma ameaça crescente à saúde pública, a resistência antimicrobiana pode ser definida como a falta de suscetibilidade de um microrganismo, como uma bactéria, fungo, vírus ou parasitas, frente a um antimicrobiano, como por exemplo, antibióticos, antifúngicos, antivirais, dentre outros. Desse modo, o medicamento perde seu efeito sobre o microrganismo, fazendo com que a infecção persista no corpo. Ademais, a resistência antimicrobiana pode ser classificada em intrínseca, em que ela é inerente ao microrganismo, ou seja, ele já é resistente mesmo antes de ser exposto ao antimicrobiano; ou pode ser extrínseca, em que ele adquire mecanismos de resistência enquanto é exposto ao medicamento (FONSECA, 2014; FUENTEFRIA *et al.*, 2017; OPAS, 2023).

Nesse sentido, o tratamento eficaz das infecções fúngicas representa um verdadeiro desafio para os serviços de saúde, já que as drogas antifúngicas existentes se comportam cada vez menos eficazes. Assim, uma estratégia importante para reduzir o desenvolvimento de mecanismos de patogenicidade consiste na adequada identificação das espécies causadoras das infecções e sua suscetibilidade aos antifúngicos (FONSECA, 2014; WALL; LOPEZ-RIBOT, 2020).

Dessa maneira, os testes de suscetibilidade antifúngica consistem em técnicas importantes para determinar se uma espécie é sensível ou resistente a um antifúngico, possibilitando a melhor escolha terapêutica (FONSECA, 2014). Dentre os principais métodos para a avaliação da sensibilidade antifúngica, estão o método de difusão em ágar por poço, disco-difusão e métodos de macro e microdiluição em caldo. Destes, o método de disco-difusão e a microdiluição em caldo são os mais difundidos atualmente (BONA *et al.*, 2014).

Nesse contexto, o método de disco-difusão é reconhecido como uma das técnicas mais antigas para determinar a sensibilidade de um microrganismo frente a um medicamento. Dessa forma, essa abordagem consiste na deposição de um meio, geralmente o Agar Sabouraud Dextrose (ASD) ou ágar Sabouraud em placas de Petri. Posteriormente, ocorre a semeadura do microrganismo sobre esse meio e são depositados discos impregnados de antifúngico sobre essa superfície. Após um período de incubação, observa-se se houve ou não crescimento das colônias fúngicas perto dos discos, a fim de verificar a sensibilidade a cada antifúngico testado (BRASIL, 2017).

Por sua vez, o método de microdiluição em caldo é considerado, por muitos pesquisadores, como o método mais confiável para se verificar a sensibilidade de um agente antimicrobiano. Desse modo, essa técnica utiliza uma placa com 96 poços com várias concentrações dos antifúngicos. Cada poço recebe um inóculo do microrganismo, a fim de obter a Concentração Inibitória Mínima (MIC), isto é, a menor concentração do antifúngico que irá impedir o crescimento do fungo (BONA *et al.*, 2014; FONSECA, 2014).

3 OBJETIVO

Mapear as espécies de *Candida* isoladas de quadros de vulvovaginites em gestantes e seu comportamento de sensibilidade frente aos principais antifúngicos de uso comercial.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão de escopo, uma abordagem cada vez mais popular para revisar evidências de pesquisa em saúde (DAVIS; GOULD, 2009). Tipo de estudo que permite sistematizar ou mapear uma literatura existente, os principais conceitos e assuntos, bem como atuar como processo de busca de evidências científicas, clarificar áreas de pesquisa e identificar lacunas do conhecimento (HORTELAN *et al.*, 2019; PADILHA *et al.*, 2017). Dessa forma, a revisão de escopo pode tanto auxiliar o pesquisador a examinar as produções científicas existentes, a fim de identificar se são recentes e ou incipientes, quanto averiguar como as pesquisas estão sendo conduzidas em áreas já consolidadas (ARKSEY; O'MALLEY, 2005; MUNN *et al.*, 2018).

A literatura sugere que seja elaborado um protocolo com o detalhamento dos procedimentos metodológicos antes do início do estudo, garantindo limitar ou minimizar os possíveis vieses do estudo e obter transparência nos processos (PETERS *et al.*, 2020).

4.2 Protocolo da pesquisa

Baseada na metodologia JBI de 2020 (PETERS *et al.*, 2020). O relatório dessa revisão foi baseado no *checklist Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Review* (PRISMA-ScR), que consiste em documento com 20 itens obrigatórios e 2 itens opcionais para a condução da apresentação de revisões de escopo (CORDEIRO; SOARES, 2019), conforme presente no Anexo A. Além disso, o protocolo dessa pesquisa foi registrado na *Open Science Framework* (<https://doi.org/10.17605/OSF.IO/NQWVH>).

4.3 Questão norteadora

A elaboração da pergunta de pesquisa dessa revisão ocorreu conforme as recomendações JBI para revisões de escopo (PETERS *et al.*, 2020), elaborada a partir do acrônimo PCC (*Population, Concept e Contexto*) (ARKSEY e O'MALLEY, 2005), conforme o quadro a seguir (quadro 1).

Quadro 1- Construção da pergunta de pesquisa, segundo as recomendações do Joanna Briggs Institute (PETERS *et al.*, 2020).

Elemento	Descrição	Definição*
P (população)	Gestantes	Mulheres que estão grávidas, como entidades culturais, psicológicas ou sociológicas.
C (conceito)	Leveduras do gênero <i>Candida</i>	Gênero de fungos mitospóricos semelhantes a leveduras da ordem Saccharomycetales caracterizados por produzirem células levedurais, micélios, pseudomicélios e blastóforos. Geralmente faz parte da flora normal da pele, boca, trato intestinal e vagina, mas pode causar uma variedade de infecções.
C (contexto)	Candidíase vulvovaginal	Infecção da vulva e da vagina por fungo do gênero <i>Candida</i> .

Nota: *definição realizada de acordo com a nota de escopo disponível na plataforma DeSC/MeSH (<https://decs.bvsalud.org/>).

Fonte: elaborado pelo autor, 2023.

Assim, de acordo com a estratégia estabelecida para guiar a presente revisão de escopo e para obter uma busca de dados mais rápida e acurada, formulou-se a seguinte questão: “Quais as espécies de leveduras do gênero *Candida* comumente relacionadas a vulvovaginite em gestantes?”.

4.4 Bases consultadas e critérios de inclusão e exclusão

A busca por artigos científicos foi realizada nas das bases de dados: *Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS) e Base de Dados de Enfermagem (BDENF), via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), via PUBMED, Scopus e *Web of Science*, por meio do acesso institucional da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) a plataforma Periódicos CAPES. A busca na literatura cinzenta, foi conduzida por meio do Google Acadêmico.

Foram estabelecidos como critérios de inclusão artigos publicados nos últimos 5 anos, tendo em vista que, os estudos recentes identificaram o surgimento de novas espécies envolvidas em casos de CVV em gestantes como, por exemplo, *C. auris*; na língua portuguesa, inglesa e espanhola, estudos primários e casos clínicos com referência as espécies de *Candida* mais comuns envolvidas na candidíase vaginal em gestantes. Os estudos com restrição de acesso foram solicitados aos autores ou recuperado mediante acesso institucional. Por sua vez, editoriais, cartas ao editor, revisões, relatos de experiências e estudos em duplicata foram excluídos.

4.5 Estratégia de busca e seleção dos estudos

A busca por artigos científicos foi realizada entre os meses de novembro de 2022 a março de 2023. A estratégia de busca ocorreu em três etapas, uma busca ampla foi realizada nas bases de dados MEDLINE, via PubMed, sendo realizada uma leitura dos títulos e resumo dos artigos recuperados, e dos termos de indexação utilizados para descrever os artigos, a fim de determinar as estratégias de busca coerentes e diminuir o risco de viés de perda. Posteriormente, foram realizadas buscas em todas as bases de dados incluídas com uso de descritores controlados apropriados, MeSH (*Medical Subject Headings*) ou DECS (Descritores em Ciências da Saúde), determinados a partir das palavras-chave e indexadores recuperados na etapa anterior, conforme o quadro 2. Por último, a lista de referências dos principais artigos incluídos foi verificada para recuperar artigos pertinentes.

As estratégias de busca foram adaptadas de acordo com cada base de dados, utilizando-se a busca avançada com auxílio da combinação dos descritores por meio dos operadores booleanos AND e OR.

Quadro 2 - Estratégia de Busca de acordo com cada base de dados.

Base de Dados	Estratégia adotada
MEDLINE	((“candidiasis, vulvovaginal” OR "Vulvovaginal Candidiasis" OR "Moniliasis, Vulvovaginal" OR "Vulvovaginal Moniliasis" OR "Genital Vulvovaginal Candidiasis" OR "Candidiasis, Genital Vulvovaginal" OR "Vulvovaginal Candidiasis, Genital" OR "Vaginitis, Monilial" OR "Monilial Vaginitis" OR "Candidiasis, Genital" OR "Genital Candidiasis" OR "Vaginal Yeast Infections" OR "Infection, Vaginal Yeast" OR "Infections, Vaginal Yeast" OR "Yeast Infection, Vaginal" OR "Yeast Infections, Vaginal" OR "Vaginal Yeast Infection") AND ("Pregnant Women" OR "Pregnant Woman" OR "Woman, Pregnant" OR "Women, Pregnant"[MESH]))
LILACS	((“Candidiasis, Vulvovaginal” OR “Candidiasis, Genital” OR “Candidiasis, Genital Vulvovaginal” OR “Genital Candidiasis” OR “Genital Vulvovaginal Candidiasis” OR “Infection, Vaginal Yeast” OR “Infections, Vaginal Yeast” OR “Monilial Vaginitis” OR “Moniliasis, Vulvovaginal” OR “Vaginal Yeast Infection” OR “Vaginal Yeast Infections” OR “Vaginitis, Monilial” OR “Vulvovaginal Candidiasis” OR “Vulvovaginal Candidiasis, Genital” OR “Vulvovaginal Moniliasis” OR “Yeast Infection, Vaginal” OR “Yeast Infections, Vaginal”) AND (“Pregnant Women” OR “Pregnant Woman” OR “Woman, Pregnant” OR “Women, Pregnant”))
	((“Candidiasis, Vulvovaginal” OR “Candidiasis, Genital” OR “Candidiasis, Genital Vulvovaginal” OR “Genital Candidiasis” OR “Genital Vulvovaginal Candidiasis” OR “Infection, Vaginal

BDENF	Yeast” OR “Infections, Vaginal Yeast” OR “Monilial Vaginitis” OR “Moniliasis, Vulvovaginal” OR “Vaginal Yeast Infection” OR “Vaginal Yeast Infections” OR “Vaginitis, Monilial” OR “Vulvovaginal Candidiasis” OR “Vulvovaginal Candidiasis, Genital” OR “Vulvovaginal Moniliasis” OR “Yeast Infection, Vaginal” OR “Yeast Infections, Vaginal”) AND (“Pregnant Women” OR “Pregnant Woman” OR “Woman, Pregnant” OR “Women, Pregnant”))
WEB OF SCIENCE	((“Candidiasis, Vulvovaginal” OR “Candidiasis, Genital” OR “Candidiasis, Genital Vulvovaginal” OR “Genital Candidiasis” OR “Genital Vulvovaginal Candidiasis” OR “Infection, Vaginal Yeast” OR “Infections, Vaginal Yeast” OR “Monilial Vaginitis” OR “Moniliasis, Vulvovaginal” OR “Vaginal Yeast Infection” OR “Vaginal Yeast Infections” OR “Vaginitis, Monilial” OR “Vulvovaginal Candidiasis” OR “Vulvovaginal Candidiasis, Genital” OR “Vulvovaginal Moniliasis” OR “Yeast Infection, Vaginal” OR “Yeast Infections, Vaginal”) AND (“Pregnant Women” OR “Pregnant Woman” OR “Woman, Pregnant” OR “Women, Pregnant”))
SCOPUS	((“Candidiasis, Vulvovaginal” OR “Candidiasis, Genital” OR “Candidiasis, Genital Vulvovaginal” OR “Genital Candidiasis” OR “Genital Vulvovaginal Candidiasis” OR “Infection, Vaginal Yeast” OR “Infections, Vaginal Yeast” OR “Monilial Vaginitis” OR “Moniliasis, Vulvovaginal” OR “Vaginal Yeast Infection” OR “Vaginal Yeast Infections” OR “Vaginitis, Monilial” OR “Vulvovaginal Candidiasis” OR “Vulvovaginal Candidiasis, Genital” OR “Vulvovaginal Moniliasis” OR “Yeast Infection, Vaginal” OR “Yeast Infections, Vaginal”) AND (“Pregnant Women” OR “Pregnant Woman” OR “Woman, Pregnant” OR “Women, Pregnant”))

Fonte: elaborado pelo autor, 2023.

A seleção dos estudos recuperados ocorreu por dois pesquisadores independentes, seguindo as etapas do fluxograma PRISMA 2020 (TRICCO *et al.*, 2018), as discrepâncias foram abordadas consensualmente entre os revisores e um terceiro revisor esteve disponível para avaliar a inclusão desses estudos. Assim, inicialmente ocorreu a leitura dos títulos e resumo, seguido da leitura dos textos completos, a fim de determinar a relevância em relação ao objetivo e questão norteadora da revisão e aderência aos critérios de elegibilidade estabelecidos previamente. O software *EndNote Web* foi utilizado para exclusão dos estudos em duplicata.

4.6 Extração, análise e apresentação dos resultados

Por fim, após a leitura dos artigos, realizou-se a extração dos dados relevantes para revisão a partir de um instrumento elaborado pela autora com base nas recomendações do JBI (PETERS *et al.*, 2020), abrangendo: identificação dos autores, ano de publicação, país de origem, objetivos, população e tamanho da amostra, métodos e resultados (espécies isoladas e perfil de sensibilidade antimicrobiana). A análise das evidências ocorreu de maneira descritiva, sendo analisado nos estudos resgatados as espécies do gênero *Candida* relatadas e o perfil de sensibilidade antifúngica das cepas. A apresentação dos resultados ocorreu por meio de um quadro de mapeamento das evidências, cuja representação gráfica dispõe dos dados de identificação, nome das espécies e o perfil de sensibilidade antifúngica relatado nos estudos incluídos nessa revisão. Ademais, o nível de evidência dos artigos foi classificado conforme proposto por Souza, Silva e Carvalho (2010), a saber: Nível 1 - evidências resultantes da meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados; Nível 2 - evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental; Nível 3 - evidências de estudos quase-experimentais; Nível 4 - evidências de estudos descritivos (não-experimentais) ou com abordagem qualitativa; Nível 5 - evidências provenientes de relatos de caso ou de experiência; Nível 6 - evidências baseadas em opiniões de especialistas.

4.7 Aspectos Éticos

Este estudo dispensou a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa por se tratar de dados que estão sob domínio público, obedecendo, portanto, a Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2016b).

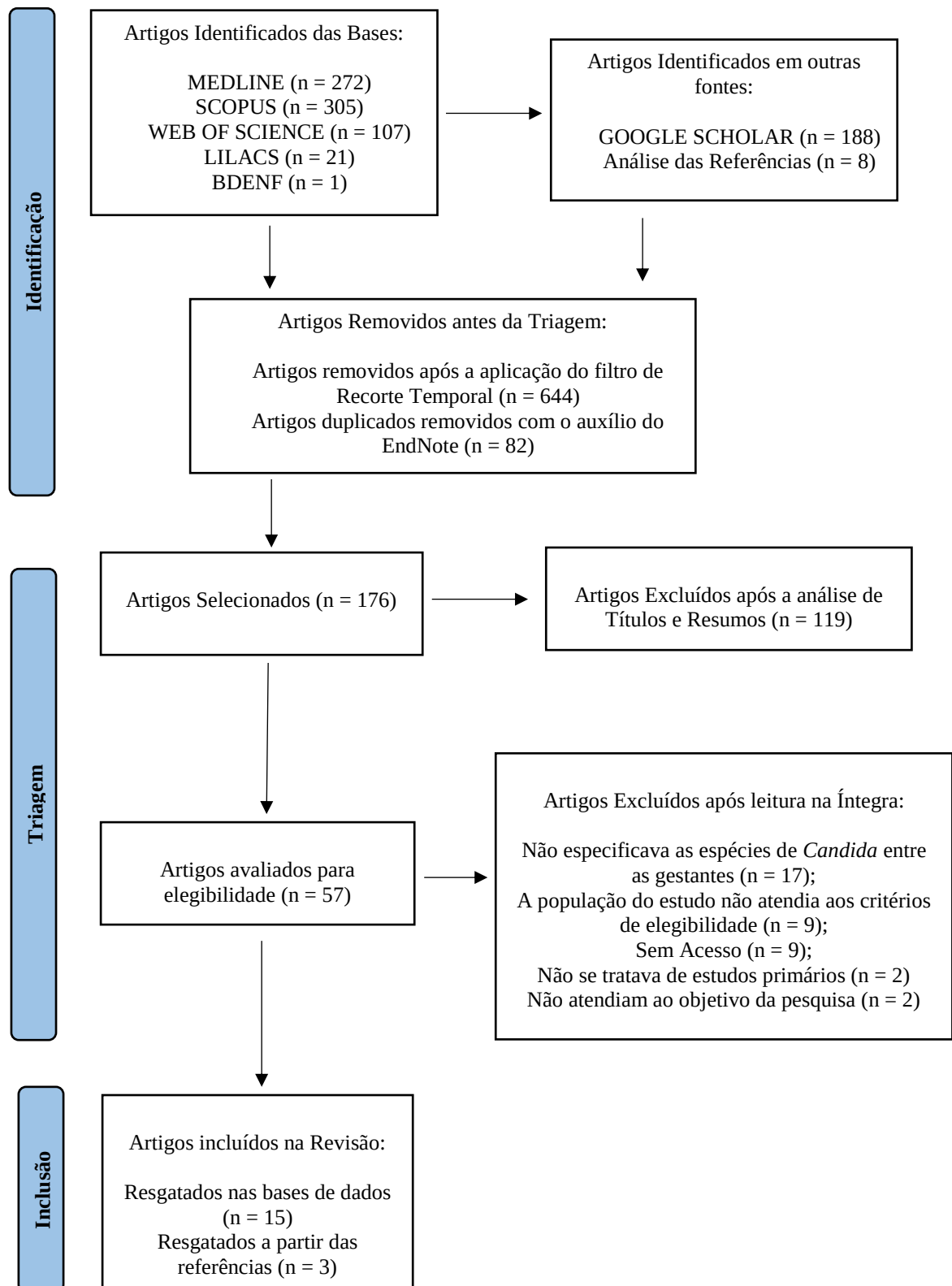
5 RESULTADOS

As buscas nas bases de dados e portais selecionados capturaram o total de 894 artigos. Destes, foram excluídos 644 após a aplicação do filtro de recorte temporal, e com o auxílio do gerenciador de referências *EndNote Web*, também foram removidas 82 duplicatas. Desse modo, 168 artigos tiveram seus títulos e resumos analisados, dos quais apenas 49 foram considerados elegíveis para a leitura na íntegra. Assim, inicialmente, 15 artigos foram selecionados para compor a amostra final. Destes, 6 foram provenientes da Medline, 7 da Scopus, 1 da *Web of Science* e 1 do *Google Scholar*. Ademais, esses artigos foram submetidos a uma análise de suas referências, que contemplou a leitura de seus títulos e resumos, obtendo-se 8 novos artigos, dos quais, após leitura na íntegra, 3 foram adicionados a amostra final. Dessa forma, a amostra final dessa pesquisa foi composta por 15 estudos resgatados a partir das bases de dados e 3 estudos das referências, resgatados a partir do Periódicos CAPES. O fluxograma da seleção (Anexo B) das evidências está detalhado na Figura 1.

Todos os artigos incluídos na presente revisão apresentavam o inglês como idioma de publicação, com destaque para o ano de 2018 ($n = 7$), seguido de 2021 ($n = 4$), 2019 ($n = 3$), 2020 ($n = 3$) e 2022 ($n = 1$). Quanto a distribuição segundo o país de origem, o Paquistão, a China, a Índia e o Iraque foram os países com mais estudos, colaborando cada qual com 2 artigos. Os demais países tiveram apenas um estudo contemplado, sendo eles o Brasil, Gana, Líbano, Nigéria, Colômbia, Burquina Faso, Trindade e Tobago, Irã, Kuwait e Etiópia.

Quanto ao delineamento de pesquisa, dentre os estudos selecionados, 77,6% eram estudos do tipo Transversal Prospectivo ($n = 14$), 5,6% eram do tipo Transversal Descritivo ($n = 1$), 5,6% eram do tipo Estudo de Caso-Controle, 5,6% eram do tipo Longitudinal Prospectivo ($n = 1$) e 5,6% eram do tipo Transversal Randomizado ($n = 1$). Em relação ao nível de evidência, 5,6% eram Nível 2, 88,8% dos estudos ($n = 16$) foram Nível 3 e 5,6% eram Nível 4 ($n = 1$). No Quadro 3 estão detalhadas as características principais dos estudos contemplados na presente revisão.

Figura 1– Fluxograma da Seleção das Evidências conforme critérios do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA-ScR, 2020)*.



Fonte: elaborado pelo autor, 2023.

Quadro 3– Descrição dos estudos incluídos na amostra final referente as evidências científicas acerca das leveduras do gênero *Candida* relacionadas a vulvovaginite em gestantes. Maceió, Brasil, 2023.

Código do Artigo	Nível de Evidência	Título	Autores	País / Ano	Objetivos	Delineamento do Artigo	Amostra Populacional do Estudo
A1	Nível 3	<i>Antifungal susceptibility testing of vulvovaginal Candida species among women attending antenatal clinic in tertiary care hospitals of Peshawar</i>	KHAN, M. <i>et al.</i>	Paquistão, 2018	Avaliar a taxa de prevalência de <i>Candida</i> spp. causando CVV em gestantes sintomáticas e seu padrão de suscetibilidade aos antifúngicos.	Estudo Transversal Prospectivo	450 mulheres grávidas com sintomas de corrimento vaginal excessivo, dor e prurido.
A2	Nível 3	<i>Prevalence and antifungal susceptibility of Candida species among pregnant women attending a school maternity at Natal, Brazil</i>	BRANDÃO, L.D.S, <i>et al.</i>	Brasil, 2018	Identificar fenotípica e genotipicamente leveduras coletadas de pacientes com sintomas de CVV, com o intuito de estimar a prevalência de <i>Candida</i> spp. entre mulheres grávidas e sua suscetibilidade in vitro a agentes antifúngicos. Além disso, a associação entre sua prevalência e	Estudo Transversal Prospectivo	41 mulheres grávidas com sintomas de CVV

					outros aspectos clínicos relevantes também foram investigados.		
A3	Nível 3	<i>Prevalence of vulvovaginal candidiasis among pregnant women in the Ho municipality, Ghana: species identification and antifungal susceptibility of Candida isolates</i>	WAIKHOM, S. D. et al.	Gana, 2020	Verificar a prevalência de CVV, identificar as espécies recentes e mais recorrentes de <i>Candida</i> associadas a CVV em mulheres grávidas e determinar o medicamento antifúngico mais eficaz para o tratamento.	Estudo Transversal Prospectivo	176 mulheres grávidas
A4	Nível 3	<i>Emergence of Vulvovaginal Candidiasis among Lebanese Pregnant Women: Prevalence, Risk Factors, and Species Distribution</i>	GHADDAR, N et al.; ROZ, A. E.; IBRAHIM, J. N.	Líbano, 2019	Determinar a prevalência de CVV e outras colonizações vaginais entre gestantes libanesas, bem como a frequência de distribuição de <i>C. albicans</i> e espécies não <i>albicans</i> de <i>Candida</i> em culturas vaginais; Avaliar o perfil demográfico e clínico das gestantes e determinar os fatores de	Estudo Transversal Prospectivo	221 mulheres grávidas

					risco que contribuem para o surgimento da doença durante a gravidez.		
A5	Nível 3	<i>Vaginal Candida infection in pregnancy and its implications for fetal well-being</i>	SULE-ODU, A. O. et al.	Nigéria, 2020	Determinar a prevalência de infecção vaginal por <i>Candida</i> e o padrão de isolados de espécies de <i>Candida</i> no trato genital de mulheres grávidas durante o período pré-natal e no início do trabalho de parto; e o resultado fetal associado.	Estudo Longitudinal Prospectivo	408 mulheres grávidas
A6	Nível 3	<i>Detection of Candida species in pregnant Chinese women with a molecular beacon method</i>	ZHAI, Y., et al.	China, 2018	Estudar a prevalência de <i>Candida</i> e distribuição de espécies em mulheres grávidas chinesas com um ensaio de farol molecular.	Estudo Transversal Prospectivo	993 mulheres grávidas
		<i>Prevalence, risk factors and antifungal</i>			Determinar a prevalência, possíveis fatores de risco e perfil		

A7	Nível 2	<i>susceptibility pattern of Candida species among pregnant women at Debre Markos Referral Hospital, Northwest Ethiopia</i>	TSEGA, A.; MEKONNEN, F.	Etiópia, 2019	de suscetibilidade a antifúngicos de espécies de <i>Candida</i> entre mulheres grávidas atendidas no Debre Markos Referral Hospital, Noroeste da Etiópia.	Estudo Transversal Randomizado	384 gestantes, selecionadas aleatoriamente de um grupo total de 1.581 grávidas.
A8	Nível 3	<i>Isolation and diagnosis of vaginal candida spp. and the effect of some antifungal drugs in pregnant women with and without diabetes</i>	QADDOORI, B. H.; SAMAD, A. B. A.; MASLAT, A. H.	Iraque, 2018	Avaliar o efeito do tratamento medicamentoso antifúngico na candidíase vulvovaginal (CVV) em gestantes.	Estudo Observacional Transversal	209 gestantes
A9	Nível 3	<i>Antifungal profile of vulvovaginal candidiasis in sexually active females from a tertiary care hospital of Western Rajasthan</i>	KOMBADE, S. P. et al.	Índia, 2021	Avaliar o perfil clínico-micológico e o perfil antifúngico da CVV em mulheres sexualmente ativas atendidas em hospital terciário.	Estudo Transversal Prospectivo	60 mulheres grávidas

A10	Nível 3	<i>Vaginal colonization and vulvovaginitis by Candida species in pregnant women from Northern of Colombia</i>	ALVAREZ, P. S. <i>et al.</i>	Colômbia, 2018	Identificar as espécies colonizadoras e associadas ao CVV, fatores predisponentes e sensibilidade ao fluconazol em gestantes que assistem à consulta externa ginecológica de uma clínica materna de Cartagena (Colômbia).	Estudo Transversal Prospectivo	76 gestantes com sintomas de vulvovaginite
A11	Nível 3	<i>Prevalence of vulvovaginal candidiasis in pregnancy at three health centers in Burkina Faso</i>	SANGARÉ, I. <i>et al.</i>	Burquina Faso, 2018	Determinar a prevalência de <i>Candida</i> sp. em esfregaços vaginais de mulheres grávidas.	Estudo Transversal Prospectivo	229 mulheres grávidas
A12	Nível 3	<i>Comparison of Species Distribution, Antifungal Susceptibility and Virulence Factors in Pregnant and Non-pregnant Women with</i>	SIDDIQUI, R.	Índia, 2021	Compreender as diferenças entre as espécies de <i>Candida</i> causadoras de CVV em mulheres grávidas e não grávidas e comparar seu padrão de suscetibilidade aos antifúngicos	Estudo Transversal Prospectivo	55 mulheres, sendo 37 mulheres não grávidas e 18 grávidas

		<i>Vulvo-vaginal Candidiasis</i>					
A13	Nível 4	<i>Comparison of Vaginal Flora in Patients with Spontaneous Abortion and Women with Normal First-Trimester</i>	LIU, X.L <i>et al.</i>	China, 2018	Comparar a distribuição da flora vaginal em mulheres com aborto espontâneo e aquelas em condições normais.	Estudo de Caso-Controle	3.233 mulheres, das quais 1.513 eram do grupo de aborto espontâneo, 908 eram grávidas do 1º trimestre e 812 eram não grávidas (grupo controle)
A14	Nível 3	<i>Conventional and Molecular Identification, Incidence and Species Distribution of Candida Associated with Vaginal Candidiasis among Women Attending Gynecological Clinic at Duhok</i>	OUFI, Z. S.; MOHAMMED, A. B.; ABDULLAH, S. K.	Iraque, 2022	Isolar e identificar as espécies de <i>Candida</i> em mulheres grávidas e não grávidas de diferentes faixas etárias atendidas em maternidades de Duhok, Iraque, utilizando métodos convencionais e moleculares.	Estudo Transversal Prospectivo	385 mulheres grávidas e não grávidas

		<i>Province, Kurdistan – Iraq</i>					
A15	Nível 3	<i>Effect of pregnancy and demography on susceptibility pattern of azole antifungal agents against clinical isolates of candida species recovered from vulvovaginal candidiasis patients</i>	ZAFAR, S. <i>et al.</i>	Paquistão, 2021	Determinar a suscetibilidade in vitro de isolados de espécies de <i>Candida</i> vaginal recuperados de pacientes grávidas e não grávidas com candidíase vaginal pertencentes a áreas urbanas e rurais de Peshawar contra agentes antifúngicos azólicos comumente usados.	Estudo Transversal Prospectivo	100 mulheres, das quais 50 eram grávidas
A16	Nível 3	<i>Epidemiological evaluation of risk factors associated with vaginal candidiasis in a cross section of pregnant women in Trinidad and Tobago</i>	AKPAKA, P. E. <i>et al.</i>	Trindade e Tobago, 2022	Determinar infecções por espécies de <i>Candida</i> e fatores de risco associados em um corte transversal de mulheres grávidas atendidas em um hospital terciário em Trindade e Tobago durante o pré-natal.	Estudo Transversal Prospectivo	492 mulheres grávidas

A17	Nível 3	<i>Prevalence and antifungal susceptibility of Candida albicans causing vaginal discharge among pregnant women in Lebanon</i>	GHADDAR, N. <i>et al.</i>	Kuwait, 2020	Determinar a prevalência de espécies de <i>Candida</i> em gestantes sintomáticas com corrimento vaginal entre 35 e 37 semanas de gestação e avaliar o perfil de suscetibilidade antifúngica das cepas isoladas de <i>C. albicans</i>; Avaliar a associação entre a presença de espécies de <i>Candida</i> e complicações e desfechos gestacionais.	Estudo Transversal Prospectivo	258 mulheres grávidas com corrimento vaginal
A18	Nível 3	<i>Prevalence of vulvovaginal candidiasis in ahvaz, Southwest Iran: A Semi-Large scale study</i>	KIASAT, N. <i>et al.</i>	Irã, 2019	Determinar a prevalência de CVV e a frequência de <i>Candida sp.</i> em mulheres com sinais e sintomas de vaginite encaminhadas para as clínicas de obstetrícia em Ahvaz.	Estudo Transversal Descritivo	493 pacientes, sendo 20 grávidas e 473 não grávidas.

Fonte: elaborado pelo autor, 2023.

Todos os estudos coletaram amostras de secreção vaginal das gestantes, sendo que 61,1% (n = 11) deles utilizaram espéculo junto ao swab estéril no momento da coleta, ao passo que 38,9% (n = 7) dos estudos apenas apontaram o uso do swab estéril. Ademais, para a diferenciação das espécies de *Candida*, 38,8% (n = 7) dos artigos utilizaram apenas testes fenotípicos através do uso dos meios diferenciais, como o meio cromogênico CHROMagar® ou o ágar HiChrome®; 16,7% (n = 3) dos artigos utilizaram de testes fenotípicos associados aos genotípicos, em que utilizaram os meios diferencial CHROMagar® ou o ágar HiChrome® junto a PCR; 16,7% (n = 3) dos estudos utilizaram o meio diferencial HiChrome® associado a testes de tubo germinativo; 22,2% (n = 4) dos estudos utilizaram outros testes para identificação, como formação de tubo germinativo, produção de esporos, macro e micromorfologia em ágar tabaco, crescimento a 45°C e formação de clamidoconídios e hifas verdadeiras em ágar de farinha de milho. Por sua vez, apenas 1 estudo (5,6%) não esclareceu quais tipos de testes foram utilizados para a identificação de *Candida* spp.

Dentre as principais espécies de *Candida* mais comumente envolvidas em vulvovaginites em gestantes, a *C. albicans* foi a espécie que teve maior destaque, sendo citada como a de maior prevalência por 15 estudos (A1; A2; A5; A6; A7; A8; A10; A11; A12; A13; A14; A15; A16; A17; A18), seguida da *C. glabrata*, citada por 9 artigos (A2; A5; A6; A11; A14; A15; A16; A17; A18) e a *C. krusei*, que foi citada por 8 estudos (A1; A3; A4; A10; A11; A14; A15; A17). Por outro lado, as espécies menos prevalentes foram a *C. dubliniensis*, apontada por 3 artigos (A1; A10; A12), *C. lusitaniae*, apontada por 2 artigos (A10; A12) e a *C. kefyr* e *C. norvegensis*, ambas apontadas por apenas 1 estudo (A9; A10, respectivamente). A distribuição das espécies, de acordo com os estudos resgatados, diretamente envolvidas em quadros de CVV entre as gestantes estão detalhadas no Quadro 4.

Quadro 4 – Distribuição e Prevalência de espécies de *Candida* envolvidas em quadros de vulvovaginites em gestantes a partir das evidências resgatadas. Maceió, Brasil, 2023.

Código do Artigo	Quantidade Total de Gestantes	Quantidade de amostras com crescimento fúngico	Prevalência das espécies de <i>Candida</i> acometendo as gestantes
A1	450 gestantes	108 amostras	<i>C. albicans</i> : 45 (41,7%) <i>C. tropicalis</i> : 18 (16,7%) <i>C. krusei</i> : 18 (16,7%) <i>C. glabrata</i> : 16 (14,8%) <i>C. dubliniensis</i> : 11 (10,2%)
A2	41 gestantes	20 amostras	<i>C. albicans</i> : 19 (95%) <i>C. glabrata</i> : 1 (5%)

A3	176 gestantes	54 amostras	<i>C. glabrata</i> : 31 (57,4%) <i>C. albicans</i> : 14 (25,9%) <i>C. krusei</i> : 6 (11,1%) <i>C. parapsilosis</i> : 3 (5,6%)
A4	221 gestantes	99 amostras	<i>C. glabrata</i> : 44 (44,5%) <i>C. albicans</i> : 43 (43,4%) <i>C. krusei</i> : 12 (12,1%)
A5	408 gestantes	155 amostras	<i>C. albicans</i> : 93 (60%) <i>C. glabrata</i> : 25 (16,1%) <i>C. tropicalis</i> : 12 (7,7%) <i>C. krusei</i> : 2 (1,3%) Não identificadas: 6 (3,9%) Crescimento Misto: 17 (11%)
A6	933 gestantes	149 amostras pelos testes fenotípicos e 216 amostras pelo método molecular	<i>C. albicans</i> : 79,8%* <i>C. glabrata</i> : 13,5%* <i>C. parapsilosis</i> : 3,7%* <i>C. krusei</i> : 2,2%* <i>C. tropicalis</i> : 1,1%*
A7	384 gestantes	96 amostras	<i>C. albicans</i> : 54 (56,3%) <i>C. krusei</i> : 21 (21,9%) <i>C. glabrata</i> : 17 (17,7%) <i>C. tropicalis</i> : 1 (1%) Não identificados: 3 (3,1%)
A8	209 gestantes	161 amostras	<i>C. albicans</i> : 151 (93,7%) <i>C. krusei</i> : 10 (6,3%)
A9	60 gestantes	26 amostras	<i>C. glabrata</i> : 15 (58%) <i>C. albicans</i> : 5 (19%) <i>C. tropicalis</i> : 3 (11%) <i>C. kefyr</i> : 2 (8%) <i>C. krusei</i> : 1 (4%)
A10	76 gestantes	56 amostras	<i>C. albicans</i> : 34 (60,8%); <i>C. tropicalis</i> : 4 (7,2%); <i>C. krusei</i> : 3 (5,4%); <i>C. parapsilosis</i> : 3 (5,4%); <i>C. dubliniensis</i> : 2 (3,5%); <i>C. glabrata</i> : 2 (3,5%); <i>C. lusitaniae</i> : 1 (1,7%); <i>C. norvegensis</i> : 1 (1,7%); <i>Candida spp.</i> : 6 (10,8%)
A11	229 gestantes	104 amostras	<i>C. albicans</i> : 21 (20,2%) <i>C. glabrata</i> : 17 (16,3%) <i>C. krusei</i> : 06 (5,8%) <i>C. tropicalis</i> : 08 (7,7%) <i>Candida sp.</i> : 52 (50%)
A12	18 gestantes	18 amostras	<i>C. albicans</i> : 7 (38,8%) <i>C. tropicalis</i> : 5 (27,8%) <i>C. glabrata</i> : 3 (16,6%) <i>C. dubliniensis</i> : 1 (5,6%) <i>C. parapsilosis</i> : 1 (5,6%)

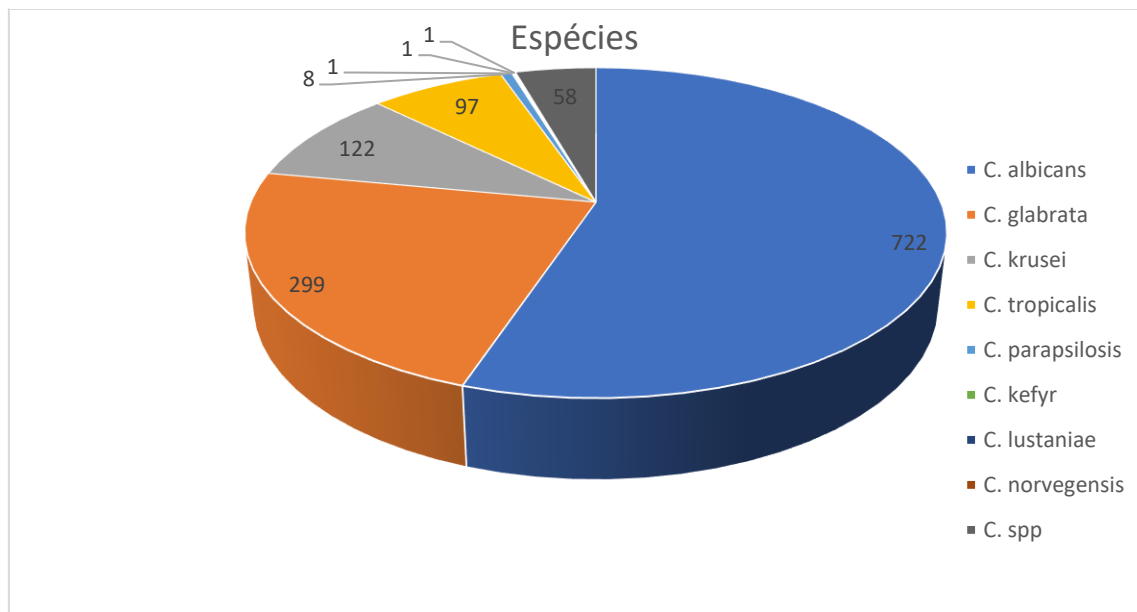
			<i>C. lusitaniae</i> : 1 (5,6%)
A13	908 gestantes	34 amostras	<i>C. albicans</i> : 17 (50%) <i>C. tropicalis</i> : 12 (35,3%) <i>C. glabrata</i> : 4 (11,8%) <i>C. parapsilosis</i> : 1 (2,9%)
A14	87 gestantes	87 amostras	<i>C. albicans</i> : 40 (46%) <i>C. glabrata</i> : 31 (35,7%) <i>C. krusei</i> : 9 (10,3%) <i>C. tropicalis</i> : 3 (3,4) <i>C. albicans e C. glabrata</i> : 4 (4,6%)
A15	50 gestantes	28 amostras	<i>C. albicans</i> : 15 (53,6%) <i>C. glabrata</i> : 7 (25%) <i>C. krusei</i> : 6 (21,4%)
A16	492 gestantes	221 amostras	<i>C. albicans</i> : 137 (62%) <i>C. glabrata</i> : 43 (19,3%) <i>C. tropicalis</i> : 31 (13,9%) <i>C. krusei</i> : 10 (4,5%)
A17	258 gestantes	100 amostras	<i>C. albicans</i> : 42 (42%) <i>C. glabrata</i> : 41 (41%) <i>C. krusei</i> : 17 (17%)
A18	20 gestantes	11 amostras	<i>C. albicans</i> : 8 (72,7%) <i>C. glabrata</i> : 2 (18,2%) <i>C. albicans + C. glabrata + C. krusei</i> : 1 (9,1%)

Nota: *Prevalência média a partir das amostras obtidas pelo método molecular e pelos testes fenotípicos.

Fonte: elaborado pelo autor, 2023.

De acordo com os estudos, de um total de 4087 gestantes que originaram aproximadamente 1378 amostras, observou-se que 722 foram de *C. albicans*, 299 *C. glabrata*, 122 *C. krusei*, 97 *C. tropicalis*, 8 *C. parapsilosis*, 1 *C. Kefyr*, 1 *C. norvegensis* e 58 *Candida spp.* 9 amostras não foram identificadas e 22 tiveram crescimento misto, conforme o gráfico 1. Não foram incluídos os dados do artigo A6, já que os autores não apresentaram a quantidade numérica das espécies.

Gráfico 1- Quantitativo de espécies identificadas a partir dos testes de diferenciação. Maceió, Brasil, 2023



*Não incluído artigo A6 por não ter demonstrado valor dedutível para expressão quantitativa.

Fonte: elaborado pelo autor, 2023.

Os testes de suscetibilidade antifúngica foram realizados por 66,7% dos estudos ($n = 12$), ao passo que 33,3% ($n = 6$) não realizaram nenhum tipo de teste. Dentre aqueles que realizaram os testes de sensibilidade, 5 utilizaram o método de difusão em disco (A1; A3; A5; A7; A8), 4 artigos utilizaram testes de Concentração Inibitória Mínima (MIC) (A2; A9; A10; A15), 2 estudos utilizaram testes comerciais (A6; A17) e 1 estudo utilizou o método de difusão em disco junto a MIC (A12). Ademais, o antifúngico mais testado foi o fluconazol, presente em todos os artigos incluídos (A1; A2; A3; A5; A6; A7; A8; A9; A10; A12; A15; A17), seguido do Itraconazol (A1; A6; A7; A9; A15; A17), o Voriconazol (A1; A2; A3; A6; A12; A17) e a Anfotericina B (A2; A6; A7; A9; A12; A17), que foram todos testados por 6 estudos.

Em relação a suscetibilidade aos antifúngicos testados, 6 estudos (A1; A3; A5; A6; A9; A15) apontaram que a *C. krusei* foi a espécie com maior resistência ao Fluconazol, enquanto 4 estudos (A1; A6; A9; A15) apontaram sua resistência ao Itraconazol; a *C. albicans* apresentou resistência ao Fluconazol em 5 estudos (A1; A3; A7; A8; A15), mas foi sensível a droga em outros 6 artigos (A2; A5; A6; A10; A12; A17); já a *C. glabrata* apresentou maior resistência ao Itraconazol em 3 estudos avaliados (A1; A9; A15). Desse modo, o quadro 5 detalha o perfil de suscetibilidade das várias espécies de *Candida* causadoras de CVV em gestantes frente aos antifúngicos testados nos estudos avaliados.

Quadro 5 – Perfil de Suscetibilidade Antifúngica das espécies de *Candida* prevalentes em quadros de CVV em gestantes a partir da literatura resgatada. Maceió, Brasil, 2023.

Espécie	Perfil de Suscetibilidade*			Código do Artigo
	R	SDD	S	
<i>C. albicans</i>	Fluconazol; Nistatina; Clotrimazol	-	Voriconazol; Itraconazol	A1
	-	-	Fluconazol; Flucitosina; Voriconazol; Anfotericina B; Micafungina; Caspofungina	A2
	Fluconazol; Voriconazol	Nistatina	-	A3
	Nistatina	-	Fluconazol	A5
	-	-	Flucitosina; Anfotericina B; Fluconazol; Itraconazol; Voriconazol	A6
	Fluconazol; Itraconazol; Cetoconazol	-	Anfotericina B; Clotrimazol;	A7
	Fluconazol; Cetoconazol	-	-	A8
	Itraconazol	-	-	A9
	-	-	Fluconazol	A10
	-	-	Anfotericina B; Fluconazol; Voriconazol	A12
	Cetoconazol; Fluconazol; Itraconazol	-	Clotrimazol	A15
	-	-	Anfotericina B; Fluconazol; Itraconazol; Voriconazol	A17
	Clotrimazol; Itraconazol	-	Fluconazol; Voriconazol	A1
	-	-	Fluconazol; Nistatina	A5
			Flucitosina; Anfotericina B;	A6

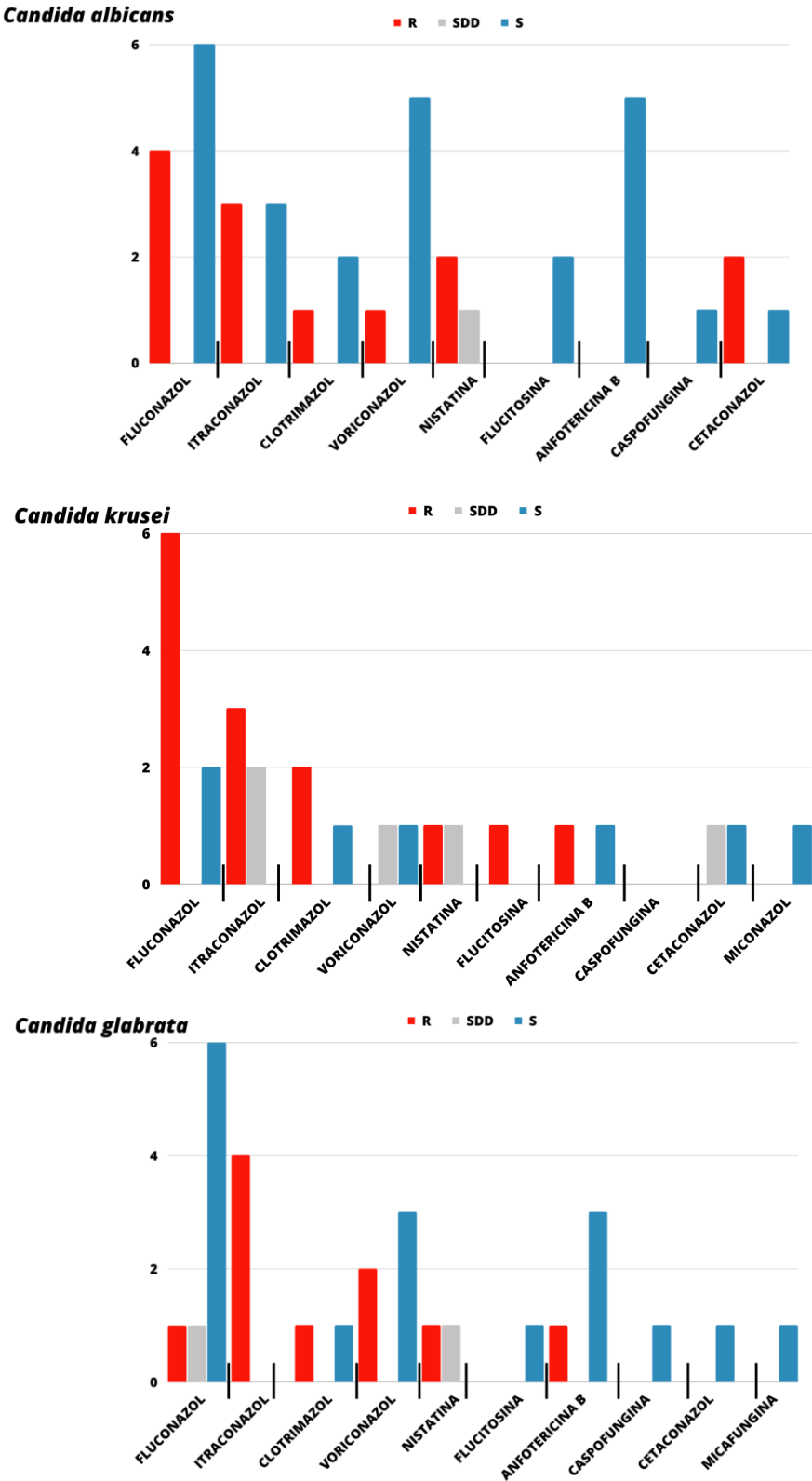
<i>C. tropicalis</i>			Fluconazol; Itraconazol; Voriconazol	
	Itraconazol	Cetoconazol	Anfotericina B; Clotrimazol; Fluconazol;	A7
	Itraconazol	-	-	A9
	-	-	Fluconazol	A10
	-	-	Anfotericina B; Fluconazol; Voriconazol	A12
<i>C. krusei</i>	Fluconazol; Nistatina; Clotrimazol; Itraconazol	-	Voriconazol	A1
	Fluconazol;	Nistatina; Voriconazol	-	A3
	Fluconazol	-	Nistatina	A5
	Flucitosina; Fluconazol	Itraconazol	Anfotericina B; Voriconazol	A6
	-	Itraconazol; Cetoconazol	Anfotericina B; Clotrimazol; Fluconazol	A7
	-	-	Miconazol	A8
	Anfotericina B; Itraconazol; Fluconazol	-	-	A9
	-	-	Fluconazol	A10
	Clotrimazol; Fluconazol; Itraconazol	-	Cetoconazol	A15
<i>C. glabrata</i>	Fluconazol; Nistatina; Clotrimazol; Itraconazol	-	Voriconazol	A1
	-	-	Fluconazol; Flucitosina; Voriconazol; Anfotericina B; Micafungina; Caspofungina	A2
	Voriconazol	Fluconazol; Nistatina;	-	A3
	-	-	Fluconazol; Nistatina	A5

	Itraconazol	-	Anfotericina B; Clotrimazol; Fluconazol;	A7
	Anfotericina B; Itraconazol; Voriconazol	-	-	A9
	Itraconazol	-	Clotrimazol; Cetoconazol; Fluconazol	A15
	-	-	Fluconazol	A10
	-	-	Anfotericina B; Fluconazol; Voriconazol	A12
<i>C. parapsilosis</i>	-	-	Nistatina; Voriconazol	A3
	-	-	Fluconazol	A10
<i>C. dubliniensis</i>	Fluconazol; Nistatina; Clotrimazol;		Voriconazol; Itraconazol	A1
	-	-	Fluconazol	A10
<i>C. Kefyr</i>	Itraconazol; Fluconazol	-	-	A9
<i>C. lusitaniae</i>	-	-	Fluconazol	A10
<i>C. novogensis</i>	-	-	Fluconazol	A10

Nota: *A distribuição de *Candida* spp. entre as categorias Sensível (S), Resistente (R) e Suscetível Dose Dependente (SDD) ocorreu através do maior resultado obtido pelas células fúngicas frente ao antifúngico testado.

Fonte: elaborado pelo autor, 2023.

Gráfico 2- Perfil de Suscetibilidade Antifúngica das espécies de *C. albicans*, *C. krusei* e *C. glabrata*. Maceió, Brasil, 2023.



Legenda: R- Resistente; S – Sensível; SDD- Suscetível Dose Dependente

Fonte: elaborado pelo autor, 2023.

6 DISCUSSÃO

As evidências apontam que as espécies de *Candida* mais envolvidas em quadros de vulvovaginites em gestantes são a *C. albicans*, a *C. glabrata* e a *C. krusei*. Nesse sentido, Yassin *et al.* (2020) afirmam que a *C. albicans* está diretamente envolvida em cerca de 80,5% dos casos de CVV. Corroborando com esse achado, no estudo de Brandão *et al.* (2018), desenvolvido no Rio Grande do Norte, *C. albicans* teve prevalência de 95%, estando presente em 19 dos 20 isolados obtidos a partir de secreções vaginais de 41 mulheres grávidas.

Por sua vez, Makanjoula, Bongomin e Fayemiwo (2018) apontam que, dentre as espécies não *albicans*, a *C. glabrata* representa a mais comum em quadros de vaginite em gestantes, sendo rara as ocasiões em que outras espécies são mais prevalentes. Isso ocorreu em um estudo desenvolvido na Colômbia por Alvarez e seus colaboradores (2018), em que, embora a *C. albicans* tenha sido a espécie mais predominante, isolada em 34 amostras (60,7%) de um total de 56, dentre as espécies não *albicans*, a *C. glabrata* ocupou a 6ª posição, pois estava presente em apenas 2 amostras (3,6%). Por sua vez, *C. tropicalis*, presente em 4 isolados (7,1%) e *C. krusei* presente 3 amostras (5,4%), ocuparam, respectivamente, a 2ª e a 3ª posição. Do mesmo modo, em um estudo desenvolvido na Índia por Siddiqui (2021), a *C. glabrata* foi a espécie não *albicans* mais isolada em mulheres não grávidas, ao passo que, entre as gestantes, a *C. tropicalis* foi a mais prevalente.

De forma geral, a alta prevalência de *Candida* spp. em casos de CVV em gestantes se deve a inúmeros mecanismos de patogenicidade e virulência demonstrados por esses fungos, que fazem com que passem de organismos comensais a patógenos invasivos (MAKANJOULA; BONGOMIN; FAYEMIWO, 2018; OUFİ; MOHAMMED; ABDULLAH, 2021). Desse modo, dentre os principais mecanismos de patogenicidade, destacam-se as propriedades adesivas, propriedades invasivas, formação de biofilme, capacidade de crescer a condições extremas e mudança fenotípica de algumas espécies, especialmente *C. albicans* (SUSTR *et al.*, 2020; CZECHOWICZ; NOWICKA; GÓSCINIAK, 2022).

Em condições normais, sabe-se que espécies de *Candida* colonizam o trato vaginal das mulheres, por meio do processo de adesão do fungo à mucosa epitelial (MAKANJOULA; BONGOMIN; FAYEMIWO, 2018). Entretanto, do mesmo modo que a adesão é importante para o processo de colonização, ela representa o principal fator de virulência para o início da infecção (CZECHOWICZ; NOWICKA; GÓSCINIAK, 2022).

Nesse contexto, o processo de adesão envolve múltiplos mecanismos, que atuam de forma conjunta para garantir a fixação do patógeno à parede vaginal. Sendo assim, o primeiro

estágio da adesão depende diretamente da hidrofobicidade celular e das interações eletrostáticas que ocorrem entre o fungo e as células epiteliais. Entretanto, esse mecanismo varia a depender da espécie de *Candida* envolvida, bem como das respostas desenvolvidas pelas células hospedeiras (CZECHOWICZ; NOWICKA; GÓSCINIAK, 2022).

Por sua vez, o segundo estágio depende da ação de proteínas específicas chamadas de adesinas. Essas proteínas, que são codificadas a partir de genes, estão presentes na parede celular dos fungos e atuam por meio de ligantes, que se conectam à superfície das células epiteliais. Dentre as principais adesinas, estão as proteínas da família ALS (Agglutinin-like Sequence), EPA (Adesinas Epiteliais) e Hwp1 (Proteínas 1 da parede da hifa) (KALIA; SINGH; KAUR, 2020; CZECHOWICZ; NOWICKA; GÓSCINIAK, 2022).

Nesse sentido, Bignoumba *et al.* (2019) afirmam que *C. albicans* possui uma aderência mais forte à parede vaginal, ao passo que, Makanjoula, Bongomin e Fayemiwo (2018) apontam que *C. albicans* consegue aderir em maior número quando se comparado a outras espécies. Isso justifica a maior prevalência deste patógeno em casos de CVV em gestantes.

Ademais, outro fator que contribui para a alta prevalência de *C. albicans* em casos de vulvovaginite consiste na sua capacidade de mudar fenotipicamente, isto é, mudar de uma forma mais ovalada, chamada de leveduriforme, para uma mais alongada, chamada de hifa (Figura 2). Esse processo é chamado de dimorfismo e acontece para que a *Candida albicans* passe de uma forma comensal, que é a levedura, para a forma invasiva, ou seja, a forma de hifa (LIU *et al.*, 2018; SETA *et al.*, 2022; JACOMINI *et al.*, 2022).

Figura 2 – Imagens de *Candida albicans* assumindo a forma de levedura (à esquerda) e de hifas (à direita) visualizada por microscopia de contraste de fase.



Fonte: Correia, 2016.

Por sua vez, a *C. glabrata* consiste na segunda espécie mais prevalente devido a um mecanismo de fuga à resposta imune do hospedeiro. Dessa forma, essa espécie consegue

sobreviver dentro dos macrófagos humanos, que são células fagocíticas, a partir de fatores como fuga dos fagolisossomos e supressão da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) (MAKANJOULA; BONGOMIN; FAYEMIWO, 2018). Além disso, Czechowicz, Nowicka e Gósciniak (2022) afirmam que a *C. glabrata* possui uma hidrofobicidade muito semelhante à de *C. albicans*, sendo sua adesão muito mais estável em ambientes extremos, o que também justifica a sua prevalência maior dentre as espécies não *albicans*.

Em relação à *C. krusei*, Gómez-Gaviria e Mora-Montes (2020) afirmam que, as infecções causadas por essa espécie, representam uma verdadeira ameaça emergente à saúde pública. Sua prevalência se deve também a fatores de virulência, principalmente sua forte adesão aos tecidos e as superfícies abióticas, já que foi demonstrado que sua hidrofobicidade celular é bem semelhante, e em algumas condições, superior àquela apresentada por *C. albicans* (GÓMEZ-GAVIRIA; MORA-MONTES, 2020).

Posteriormente ao processo de adesão, ocorre a manifestação das propriedades invasivas. Esse mecanismo de patogenicidade está ligado à liberação de enzimas hidrolíticas que apresentam o papel de destruir as células e o tecido epitelial. Assim, dentre as principais enzimas estão as proteases, as hemolisinas, as lipases e as fosfolipases (CZECHOWICZ; NOWICKA; GÓSCINIAK, 2022).

Dentre as enzimas proteases, a classe das Aspartil Proteases (SAP) são as mais bem caracterizadas. Sua principal função é degradar proteínas, como colágeno, creatinina, fibronectina, ou ainda proteínas de defesa produzidas pelo sistema imune, como imunoglobulinas e moléculas do sistema complemento. Como consequência, os fungos conseguem escapar mais facilmente das células de defesa do organismo. Ademais, o funcionamento adequado das SAPs depende diretamente de um *pH* ácido, que é o *pH* encontrado no trato vaginal (MAKANJOULA; BONGOMIN; FAYEMIWO, 2018; CZECHOWICZ; NOWICKA; GÓSCINIAK, 2022). Desse modo, esse ambiente propício favorece o processo de infecção e invasão por fungos do gênero *Candida*.

A expressão das Aspartil Proteases nos fungos depende diretamente da codificação em genes da família SAP, que estão presentes em várias espécies de *Candida*, com exceção da *C. glabrata*. Subdividida em SAP1 a SAP9, as mais envolvidas em infecções de mucosa, e consequentemente em casos de CVV, consistem na SAP1 a SAP3. Esses subtipos são produzidos majoritariamente por leveduras, ao passo que hifas só produzem os subtipos SAP4 a SAP6, que estão mais relacionadas a infecções sistêmicas (MAKANJOULA; BONGOMIN; FAYEMIWO, 2018; CZECHOWICZ; NOWICKA; GÓSCINIAK, 2022).

Com relação às outras enzimas hidrolíticas, as fosfolipases são responsáveis por degradar os fosfolípidios que constituem as membranas das células hospedeiras; já as lipases são responsáveis por hidrolisar triacilgliceróis, ao passo que as hemolisinas apresentam a função de hidrolisar ferro e ésteres. Assim, todas essas enzimas atuam em conjunto a fim de romper as células epiteliais vaginais e facilitar o processo de invasão pelos fungos de *Candida* (CZECHOWICZ; NOWICKA; GÓSCINIAK, 2022).

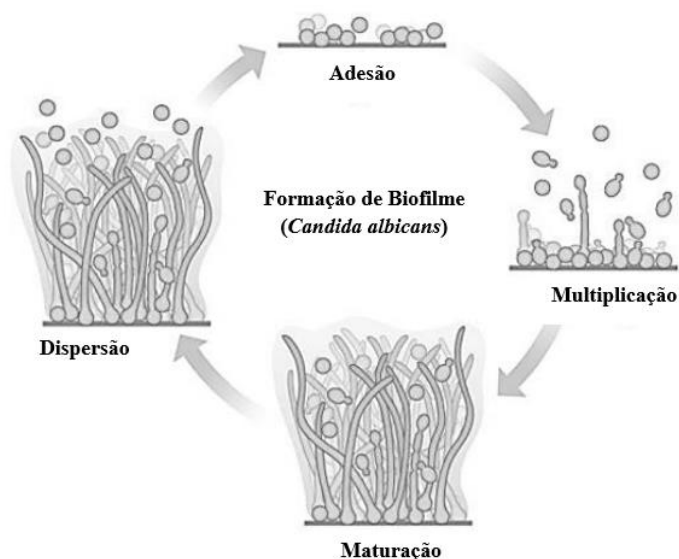
Mesmo não estando majoritariamente ligado à patogênese e a fonte da infecção fúngica, a formação de biofilme por *Candida* spp. se caracteriza por um importante mecanismo de patogenicidade, principalmente ligado a casos de CVVR. Caracterizado por uma estrutura tridimensional, o biofilme é composto por várias camadas de células fúngicas que se aderem, produzem uma Matriz Extracelular (MEC), se comunicam e interagem entre si (JACOMINI *et al.*, 2022; CZECHOWICZ; NOWICKA; GÓSCINIAK, 2022).

Nesse contexto, o processo de formação de um biofilme ocorre através de 4 etapas sucessivas, a saber: primeiro, ocorre o processo de adesão dos fungos ao epitélio vaginal; segundo, segue-se um processo de multiplicação das células e formação de MEC; posteriormente, ocorre a maturação e por fim a dispersão das células (Figura 3) (CZECHOWICZ; NOWICKA; GÓSCINIAK, 2022). Desse modo, forma-se um “amontoado” de células compactas que é altamente resistente, principalmente à ação das drogas antifúngicas e as células de defesa (KALIA; SINGH; KAUR, 2020; JACOMINI *et al.*, 2022).

O ambiente do trato vaginal é composto majoritariamente por *Lactobacillus* spp., que produzem em grande abundância ácido láctico. Essa substância fornece carbono como substrato principal para *Candida* spp., promovendo uma supressão da exposição da β -glucana, um polissacarídeo constituinte de sua parede celular. Esse polissacarídeo consiste em um Padrão Molecular Associado ao Patógeno (PAMP), molécula que atua como um marcador, favorecendo o reconhecimento do patógeno pelas células imunes inatas. Sendo assim, se há uma diminuição da exposição desse marcador, conseqüentemente haverá uma diminuição da efetividade do sistema imunológico (SETA *et al.*, 2022).

Entretanto, para que não ocorra um crescimento exacerbado de células fúngicas no trato vaginal, o ácido láctico também promove a acidificação do ambiente, que atua como um *up-regulation* sobre as células fúngicas, favorecendo a exposição da β -glucana. Desse modo, as células imunes conseguem reconhecer facilmente as leveduras, eliminando-as de forma adequada e promovendo um controle em seu crescimento (SETA *et al.*, 2022; JACOMINI *et al.*, 2022).

Figura 3 – Esquema representativo da formação de biofilme por espécies de *Candida albicans*.



Fonte: adaptado de Nascimento, 2020.

Durante o primeiro trimestre de gravidez, as mulheres apresentam um fator de risco importante para o desenvolvimento de CVV: a diminuição da população de *Lactobacillus* spp. no trato vaginal. Consequentemente, haverá uma redução na produção de ácido lático, o que favorece a proliferação de espécies de *Candida* e o desenvolvimento de candidíase vaginal (AMABEBEE; ANUMBA, 2018; KAUR *et al.*, 2020).

Ademais, a maior atuação do sistema imunológico, propiciado pelo ambiente ácido da vagina, cria um ambiente pobre em nutrientes para *Candida* spp., o que também auxilia no combate do crescimento exacerbado. No entanto, algumas espécies conseguem se adaptar a essas condições, ativando vias metabólicas alternativas, em que consomem proteínas e lipídios para sobreviver. Como consequência, há liberação de amônia para o meio externo, o que acaba por aumentar o *pH* vaginal, facilitando o processo de formação de hifas, e consequentemente, de invasão tecidual (KALIA; SINGH; KAUR, 2020). Dessa forma, espécies de *Candida* mais adaptadas à fome e ao *pH* ácido tendem a ser mais invasivas e mais resistentes ao sistema imunológico (SETA *et al.*, 2022).

Dentre as espécies menos prevalentes em casos de CVV em gestantes, os estudos apontaram a *C. dubliniensis*, *C. lusitaniae*, *C. kefyr* e *C. norvegensis*. Isso se deve, principalmente, devido a questões diagnósticas e também a fatores geográficos. De modo geral, o tratamento de CVV, na prática clínica, ocorre de forma presuntiva, sem a realização de cultura vaginal para identificação da espécie, especialmente quando a infecção é causada por espécies

não *albicans*. Dessa forma, é comum a subvalorização dessas espécies no fechamento diagnóstico de vaginites. Além disso, a prevalência de várias espécies de *Candida* não *albicans* difere a depender do país e também da pressão seletiva exercida pelos antibióticos mais usados em cada região geográfica (BIGNOUMBA *et al.*, 2019).

Em relação aos testes de suscetibilidade, dentre os antifúngicos mais testados, se destacaram o fluconazol, o itraconazol, o voriconazol e a anfotericina B. Atualmente, existem 4 classes de antifúngicos disponíveis para o tratamento de diversas infecções fúngicas, sendo elas os polienos, os azóis, as equinocandinas e a flucitosina (DAELE *et al.*, 2019). No entanto, para o tratamento de CVV, Costa, Campos e Souza (2020) afirmam que os medicamentos mais utilizados consistem nos agentes poliênicos e nos azóis.

Nesse contexto, os antifúngicos azólicos se subdividem em dois grupos, a saber: os imidazólicos, que apresentam 2 átomos de nitrogênio ligados ao anel azólico, sendo seus principais representantes o cetoconazol, o miconazol e o clotrimazol; e os triazólicos, que apresentam 3 átomos de nitrogênio ligados ao anel azólico, sendo seus representantes o fluconazol, o itraconazol e o voriconazol. Na prática clínica, os triazólicos são mais utilizados, pois apresentam um perfil de segurança melhor e menos toxicidade quando se comparado aos imidazóis (CASTRO *et al.*, 2016; DAELE *et al.*, 2019).

Descoberto na década de 1940, o primeiro azol só foi liberado para uso em humanos por volta do início de 1960. Considerados medicamentos fungistáticos, os azóis atuam inibindo uma enzima chamada 14- α -desmetilase, responsável por sintetizar o ergosterol, que é o principal esterol constituinte da membrana plasmática dos fungos. Sendo assim, essa inibição promove um acúmulo de esteróis tóxicos na membrana, que, posteriormente, resultam no seu rompimento. Os azóis apresentam um espectro de atividade relativamente amplo, sendo bastante eficientes contra leveduras e fungos filamentosos (WALL; ELOPEZ-RIBOT, 2020; TORTORANO *et al.*, 2021).

Por sua vez, dentre os polienos, os principais representantes consistem na nistatina e na anfotericina B (COSTA; CAMPOS; SOUZA, 2020). Considerados fármacos fungicidas, atuam a partir da sua ligação com o ergosterol, alterando a permeabilidade da membrana plasmática e permitindo o extravasamento do conteúdo proveniente do citosol. A anfotericina B também apresenta amplo espectro de atividade, sendo bastante eficaz contra leveduras, bolores e fungos dimórficos, mas, por apresentar apenas formulação intravenosa, apresenta alta nefrotoxicidade (DAELE *et al.*, 2019; WALL; ELOPEZ-RIBOT, 2020; TORTORANO *et al.*, 2021).

Nessa conjuntura, todos os antifúngicos utilizados no tratamento de vaginites fúngicas são apresentados como preparações tópicas ou orais. O tratamento tópico apresenta a vantagem

de proporcionar um alívio dos sintomas de forma mais rápida, ao passo que o tratamento oral apresenta a vantagem de ser mais conveniente, já que são dose única e não requerem o uso de supositórios vaginais (PALADINE; DESAI, 2018). Assim, no Brasil, dentre os tratamentos para CVV preconizados pelo Ministério da Saúde, 4 estão sob a formulação tópica, representados pelo miconazol, clotrimazol, tioconazol e nistatina, e 2 são por via oral, representados pelo fluconazol e o itraconazol (BRASIL, 2016a).

Em relação ao tratamento de CVV em gestantes, Paladine e Desai (2018) e Sangaré *et al.* (2018) apontam que o mais recomendado seria o tratamento tópico, pois as terapias orais, principalmente em altas doses, parecem estar mais ligadas a desfechos neonatais negativos, como aborto, parto prematuro ou malformações fetais. Corroborando com essa ideia, o Ministério da Saúde preconiza que em gestantes, o tratamento de candidíase seja feito apenas com miconazol creme, clotrimazol creme ou nistatina (BRASIL, 2016a).

Em um estudo de coorte realizado nos Estados Unidos por Zhu e seus colaboradores (2020), mais de 37.000 gestantes utilizaram o fluconazol oral em doses que variaram entre 150 a 450 miligramas durante o primeiro trimestre de gestação. Dessa maneira, o risco de malformações musculoesqueléticas e conotruncais nos bebês foi significativamente maior entre as mulheres que receberam o fluconazol oral em comparação com aqueles que foram expostas a azóis tópicos.

A partir dos estudos resgatados, observou-se que *C. krusei* apresentou resistência ao fluconazol e ao itraconazol. De fato, a literatura vigente aponta que essa espécie é intrinsecamente resistente ao fluconazol, sendo, portanto, recomendado a não utilização desse fármaco em infecções causadas por *C. krusei*. Além disso, as pesquisas também afirmam que algumas cepas dessa espécie vêm apresentando resistência ao itraconazol (GÓMEZ-GAVIRIA; MORA-MONTES, 2020; TORTORANO *et al.*, 2021).

Em estudo realizado na China, Gong e seus colaboradores (2018) demonstraram que, de um total de 48 isolados de *C. krusei*, todos foram intrinsecamente resistentes ao fluconazol. Por outro lado, todos os isolados foram sensíveis ao itraconazol. Desse modo, acredita-se que os mecanismos de patogenicidade que fazem com que essa espécie seja resistente ao fluconazol e ao itraconazol, consistem em bombas de efluxo, isto é, proteínas que “jogam” as moléculas de azóis para fora da célula. Além disso, outra explicação seria a mutação no gene ERG11, que codifica a enzima 14- α -desmetilase, resultando em baixa afinidade ao fármaco (WALL; ELOPEZ-RIBOT, 2020; GÓMEZ-GAVIRIA; MORA-MONTES, 2020).

Por sua vez, a *C. glabrata* também apresentou resistência ao itraconazol em alguns estudos avaliados. Esse achado vai de encontro ao estudo desenvolvido por Oliveira e Schimidt

(2020), em que, a partir de 180 amostras de secreções vaginais, dos 7 isolados que foram identificados como *C. glabrata*, cerca de 71,4% foram suscetíveis ao itraconazol e apenas 14,3% foram resistentes.

Nesse contexto, Silva, Júnior e Lima (2020) apontaram que o itraconazol consistia em um medicamento eficaz no tratamento da candidíase, mas o aumento da resistência a esse fármaco vem causando sérios problemas para as instituições de saúde. Desse modo, Tortorano *et al.* (2021) afirmam que, devido ao aumento da resistência da *C. glabrata* aos antifúngicos azólicos, o uso das equinocandinas se tornou a alternativa mais viável para o tratamento das infecções.

Em relação a suscetibilidade da *C. albicans* ao fluconazol, alguns estudos mostraram a sua sensibilidade, ao passo que outros apontaram sua resistência. Na pesquisa de Oliveira e Schimidt (2021), por exemplo, dos 33 isolados identificados como *C. albicans*, 84,8% foram sensíveis ao fluconazol e apenas 6,1% foram resistentes. Ao contrário do que ocorreu no estudo de Tsega e Mekonnen (2019), em que, dos 54 isolados identificados como *C. albicans*, 53,7% foram resistentes ao fluconazol.

Surgido na década de 1990, o fluconazol se tornou o fármaco de escolha para o tratamento da CVV, difundindo, assim, a sua utilização na prática clínica. Entretanto, o seu uso generalizado e indiscriminado levou ao aumento de cepas de *Candida* spp. resistentes, incluindo espécies de *C. albicans*, elevando, por consequência, o risco de recidivas de CVV (CASTRO *et al.*, 2016; MACALUPÚ, 2018; WALL; ELOPEZ-RIBOT, 2020; FENG *et al.*, 2020).

7 CONCLUSÃO

As evidências apontaram que a *Candida albicans* foi a espécie mais prevalente em casos de vulvovaginites em gestantes. Por outro lado, dentre as espécies não albicans, destacaram-se a *Candida glabrata* e a *Candida krusei*.

Quanto à suscetibilidade da *Candida* frente aos antifúngicos comerciais mais utilizados, os estudos demonstraram um aumento na resistência das espécies *C. albicans*, *C. glabrata* e *C. Krusei*. Dentre os antifúngicos testados, destacaram-se os azóis, em especial o fluconazol e o itraconazol, de tal modo que, considerando os estudos que realizaram os testes de sensibilidade antifúngica, *C. krusei* e *C. glabrata* demonstraram resistência ao itraconazol (33,3% e 25% dos estudos, respectivamente), ao passo que *C. albicans*, em 41,6% dos estudos, demonstrou resistência ao fluconazol. Por sua vez, *C. krusei* foi a espécie que apresentou maior resistência ao fluconazol, sendo apontada como resistente por 50% dos estudos analisados.

Portanto, tendo em vista a maior suscetibilidade das gestantes ao desenvolvimento de CVVs associado ao aumento da resistência aos fármacos antifúngicos comercializados, faz-se necessário ações de saúde qualificadas, com o intuito de melhorar o diagnóstico e o tratamento dessas infecções. Dentre os profissionais de saúde que podem contribuir com a melhoria dessas ações, destaca-se o enfermeiro, já que é responsável pelo cuidado direto, durante o pré-natal, a esse público.

Desse modo, o conhecimento adequado sobre as espécies de *Candida* mais comumente envolvidas em quadros de CVV em gestantes, bem como seus comportamentos de sensibilidade frente aos principais antifúngicos utilizados, podem respaldar cientificamente a assistência prestada frente a esse público, garantindo o bem-estar materno-fetal e prevenindo possíveis desfechos neonatais desfavoráveis.

REFERÊNCIAS

- ABDUL-AZIZ, M. *et al.* Bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis and trichomonal vaginitis among reproductive-aged women seeking primary healthcare in Sana'a city, Yemen. **BCM infectious diseases**, Londres, v. 19, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6805389/>. Acesso em: 06 abr. 2023.
- AGUIN, T. J.; SOBEL, J. D. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. **Current Infectious diseases reports**, Filadélfia, v. 17, n. 6, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25916994/>. Acesso em: 01 mar. 2023.
- AKPAKA, P. E. *et al.* Epidemiological evaluation of risk factors associated with vaginal candidiasis in a cross section of pregnant women in Trinidad and Tobago. **African journal of reproductive health**, Cidade de Benin, v. 26, n. 3, 2022. Disponível em: <https://www.ajol.info/index.php/ajrh/article/view/226099>. Acesso em: 08 abr. 2023.
- ALVAREZ, P. S. *et al.* Vaginal colonization and vulvovaginitis by *Candida* species in pregnant women from Northern of Colombia. **Archivos de Medicina**, Manizales, v. 18, n. 1, 2018. Disponível em: <https://revistasum.umanizales.edu.co/ojs/index.php/archivosmedicina/article/view/2010>. Acesso em: 08 abr. 2023.
- ALVES, I. A.; CAMARGO, F. P.; GOULART, L. S. Identificação por PCR e sensibilidade a antifúngicos de isolados clínicos vaginais de *Candida* sp. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 43, n.5, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/vPgX4CJFDtGCBrtmtZQCGDj/?lang=pt#:~:text=Estas%20t%C3%A9nicas%2C%20como%20o%20PCR,patog%C3%AAnicos20%2C8%2C9>. Acesso em: 17 mai. 2023.
- AMABEBEE, E.; ANUMBA, D. O. C. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of *Lactobacilli*. **Frontiers in Medicine**, Lausanne, v. 5, n. 181, p. 1-11, 2018. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2018.00181/full>. Acesso em: 01 abr. 2023.
- ANG, X. Y. *et al.* Probiotics Reduce Vaginal Candidiasis in Pregnant Women via Modulating Abundance of *Candida* and *Lactobacillus* in Vaginal and Cervicovaginal Regions. **Microorganisms**, Basel, v. 10, n. 2, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2607/10/2/285>. Acesso em: 17 mai. 2023.
- ARAÚJO, I. M.; LOPES, L. P. CRUZ, C. M. Caracterização sistemática da resposta imune à infecção por *Candida*. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 3, n. 2, p. 3788-3803, 2020. Disponível em:

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/9325>. Acesso em: 01 mar. 2023.

ARKSEY, H.; O'MALEY, L. Scoping studies: towards a methodological framework. **International journal of social research methodology**, Londres, v. 8, n. 1, p. 19-32, 2005. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1364557032000119616>. Acesso em: 01 mar. 2023.

BAGGA, R.; ARORA, P. Genital Micro-Organisms in Pregnancy. **Frontiers in Public Health**, Lausanne, v. 8, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7308476/>. Acesso em: 06 abr. 2023.

BASSO, R. *et al.* Etiología de la candidiasis vulvovaginal recidivante en la Atención Primaria de Salud en Santa Catarina, Brasil. **Acta bioquímica clínica latino-americana**, Buenos Aires, v. 46, n. 3, 2012. Disponível em: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572012000300008&lng=es. Acesso em: 17 mai. 2023.

BIGNOUMBA, M. *et al.* Vulvovaginal candidiasis among symptomatic women of childbearing age attended at a Medical Analysis Laboratory in Franceville, Gabon. **Journal of medical mycology**, Paris, v. 29, n. 4, p. 317-319, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31481349/>. Acesso em: 12 abr. 2023.

BITEW, A.; ABEBAW, Y. Vulvovaginal candidiasis: species distribution of *Candida* and their antifungal susceptibility pattern. **BMC Womens's Health**, Londres, v. 18, n. 94, 2018. Disponível em: <https://bmcmomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-018-0607-z>. Acesso em: 06 abr. 2023.

BLAGANJE, M.; BARBIC, M. Vaginal Yeast Infection. **Current bladder dysfunction reports**, Filadélfia, v. 15, n. 1, p. 1-7, 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/346437377_Vaginal_Yeast_Infection. Acesso em: 01 mar. 2023.

BOATTO, H. F. *et al.* O papel dos parceiros sexuais sintomáticos e assintomáticos nas vulvovaginites recorrentes. **Revista de ginecologia e obstetrícia**, São Paulo, v. 37, n. 7, p. 314-318, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/NDkD7D6Vbk6Bxr3MKXNgGVq/?lang=pt#:~:text=albicans%3B%20parceiros%20sintom%C3%A1ticos%20ou%20assintom%C3%A1ticos,nos%20quadros%20de%20vulvovaginites%20recorrentes>. Acesso em: 17 mai. 2023.

BONA, E. A. M. *et al.* Comparação de métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração inibitória mínima (MIC) de extratos vegetais aquosos e

etanólicos. **Revista Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v. 81, n. 3, p. 218-225, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aib/a/mwDLMCbVGPRvH4gdFNJMV4F/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 08 abr. 2023.

BOYCE, J.M; PITTET, D. Guideline for hand hygiene in health-care setting: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 51, n. 16, p.1-45, 2002. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5116.pdf>. Acesso em: 22 mai. 2023.

BRANDÃO, S. U. D. *et al.* Prevalência e suscetibilidade a antifúngicos de espécies de *Candida* em gestantes atendidas em uma maternidade-escola de Natal, Brasil. **Letters in Applied Microbiology**, Oxford, v. 67, n. 3, p. 285-291, 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/lambio/article-abstract/67/3/285/6699184?redirectedFrom=fulltext&login=false>. Acesso em: 08 abr. 2023.

BRASIL. Comitê Brasileiro de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana. **Teste sensibilidade aos antimicrobianos - Método de disco-difusão EUCAST**. v. 6, 2017. Disponível em: <https://brcast.org.br/wp-content/uploads/2022/07/Manual-Disco-Difusao-BrCAST-21092018.pdf>. Acesso em: 08 abr. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis – IST** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022_isbn-1.pdf/view. Acesso em: 04 abr. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual Segurança do Paciente: Higiene das Mãos**. - Brasília: Ministério da Saúde, p. 17, 2019. Disponível em: <https://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2019/06/Manual-higiene-das-maos-Seg-Paciente.pdf>. Acesso em: 22 mai. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres** / Ministério da Saúde, Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa – Brasília: Ministério da Saúde, 2016a. Disponível em: https://www.unasus.unifesp.br/biblioteca_virtual/MOOCs/Saude_da_mulher_2021/protocolos/pdf/protocolo_saude_mulher.pdf. Acesso em: 04 abr. 2023.

BRASIL. **Resolução Nº 510, de 07 de abril de 2016**. Ministério de Estado da Saúde, 2016b. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf>. Acesso em: 01 mar. 2023.

CARSON, L. *et al.* The Vaginal Microbiota, Bacterial Biofilms and Polymeric Drug-Releasing Vaginal Rings. **Pharmaceutics**, Basel, v. 13, n. 5, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/13/5/751>. Acesso em: 17 mai. 2023.

CARVALHO, C. C. *et al.* Prevalence of vulvovaginal candidiasis in Brazil: A systematic review. **Medical Micology**, Oxford, v. 59, Issue 10, p. 946-957, 2021a. Disponível em: <https://academic.oup.com/mmy/article-abstract/59/10/946/6302380?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 06 abr. 2023.

CARVALHO, N. S. *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam corrimento vaginal. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 30, esp. 1, p. 1-13, 2021b. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/X9WkLLZRBbcW3mFwbRYBHxD/?lang=pt>. Acesso em: 06 abr. 2023.

CASTRO, I. M. N. *et al.* Activity comparison of imidazole and triazole antifungals against *Candida albicans*. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/comparacao-da-atividade-de-antifungicos-imidazolicos-e-triazolicos-frente-a-candida-albicans-48n-3/>. Acesso em: 12 abr. 2023.

CECCARANI, C. *et al.* Diversity of Vaginal Microbiome and Metabolome during genital infections. **Scientific Reports**, Londres, v. 9, n. 14095, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-50410-x>. Acesso em: 01 abr. 2023.

CHRISTÓVÃO, R. G. *et al.* Espécies de *Candida* predominantes em secreção vaginal de mulheres sintomáticas e não: uma Revisão Integrativa. **Conversas Interdisciplinares**, Torres, v. 1, 2017. Disponível em: <http://ulbratorres.com.br/revista/artigos/volumei2017/ESP%C3%89CIES%20DE%20CANDIDA%20PREDOMINANTES%20EM%20SECRE%C3%87%C3%83O%20VAGINAL.pdf>. Acesso em: 01 mar. 2023.

COLUNA, J. M. M. Candidíase Vulvovaginal: como caracterizar e tratar?. **PEBMED**, Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <https://pebmed.com.br/candidiase-vulvovaginal-como-caracterizar-e-tratar/>. Acesso em: 01 mar. 2023.

CORDEIRO, L. SOARES, C. B. Revisão de escopo: potencialidades para a síntese de metodologias utilizadas em pesquisa primária qualitativa. **Boletim do Instituto de Saúde**,

São Paulo, v. 20, n. 2, p. 37-43, 2019. Disponível em:
<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/10/1021863/bis-v20n2-sintese-de-evidencias-qualitativas-37-43.pdf>. Acesso em: 01 mar. 2023.

CORREIA, A. F. **Avaliação da atividade antifúngica de estratos de plantas do Cerrado Brasileiro sobre isolados clínicos de *Candida* spp.** 2016. Tese (Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2016. Disponível em:
https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/19979/1/2016_AmabelFernandesCorreia.pdf. Acesso em: 13 abr. 2023.

COSTA, E. G. R.; CAMPOS, A. C. A.; SOUZA, A. P. S. Terapias para o tratamento de candidíase vulvovaginal. **Revista Referências em Saúde da Faculdade Estácio de Sá de Goiás, Goiânia**, v. 3, n. 2, 2020. Disponível em:
<https://estacio.periodicoscientificos.com.br/index.php/rrsfesgo/article/view/168>. Acesso em: 13 abr. 2023.

CZECHOWICZ, P.; NOWICKA, J.; GÓSCINIAK, G. Virulence Factors of *Candida* spp and Host Immune Response Important in the Pathogenesis of Vulvovaginal Candidiasis. **International journal of molecular sciences**, Basel, v. 23, n. 11, 2022. Disponível em:
<https://www.mdpi.com/1422-0067/23/11/5895>. Acesso em: 06 abr. 2023.

DAELE, R. V. *et al.* Antifungal drugs: What brings the future?. **Medical Micology**, Oxford, v. 57, Issue 3, p. 328-343, 2019. Disponível em:
https://academic.oup.com/mmy/article/57/Supplement_3/S328/5530955?login=false. Acesso em: 08 abr. 2023.

DAVIS, K.; GOULD, N. D. D. What are scoping studies? A review of the nursing literature. **International journal of nursing studies**, Oxford, v. 46, n. 10, p. 1386-1400, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19328488/>. Acesso em: 01 mar. 2023.

FELIX, T. C. **Vulvovaginite em mulheres atendidas em serviço de Atenção Primária à Saúde da Família: Ocorrência e Hábitos de Higiene.** 2019. Dissertação (Pós-Graduação em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2019. Disponível em:
<https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/25189/3/VulvovaginiteMulheresAtendidas.pdf>. Acesso em: 01 mar. 2023.

FENG, W. *et al.* Mrr2 mutations and upregulation are associated with increased fluconazole resistance in *Candida albicans* isolates from patients with vulvovaginal candidiasis. **Letters**

in **applied microbiology**, Oxford, v. 70, n. 2, p. 95-101, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31705810/>. Acesso em: 12 abr. 2023.

FEUERSCHUETTE, O.H M. *et al.* Candidíase vaginal recorrente: manejo clínico. **Revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 2, 2010. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-545642>. Acesso em: 17 mai. 2023.

FONSECA, M. R. **A importância dos testes de suscetibilidade aos antifúngicos - Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.** 2014. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas – Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2014. Disponível em: https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/5141/1/3550_7226.pdf. Acesso em: 08 abr. 2023.

FUENTEFRIA, A. M. *et al.* Antifungals discovery: an insight into new strategies to combat antifungal resistance. **Letters in applied microbiology**, Oxford, v. 66, Issue 1, p. 2-13, 2017. Disponível em: <https://ami-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/lam.12820>. Acesso em: 08 abr. 2023.

GHADDAR, N. *et al.* Emergence of Vulvovaginal Candidiasis among Lebanese Pregnant Women: Prevalence, Risk Factors, and Species Distribution. **Infectious diseases in obstetrics and gynecology**, Nova Iorque, v. 2019, p. 1-8, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6699268/>. Acesso em: 01 mar. 2023.

GHADDAR, N. *et al.* Prevalence and antifungal susceptibility of *Candida albicans* causing vaginal discharge among pregnant women in Lebanon. **BMC infectious diseases**. Londres, v. 20, n. 32, 2020. Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-019-4736-2>. Acesso em: 08 abr. 2023.

GIRALDO, P. C. *et al.* Vulvovaginites na Gestação. **Protocolos Febrasgo**. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). São Paulo, nº 45, 2018. Disponível em: <https://sogirgs.org.br/area-do-associado/vulvovaginites-na-gestacao.pdf>. Acesso em: 17 mai. 2023.

GOMES, L. S.; HOLANDA, V. R.; BARROS, M. B. S. C. Identificação de infecções do trato reprodutivo em mulheres atendidas na Atenção Primária à Saúde. **Revista de APS**, Juíz de Fora, v. 22, n. 4, p. 870-880, 2019. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/aps/article/view/16228>. Acesso em: 04 abr. 2023.

GÓMEZ-GAVIRIA, M.; MORA-MONTES, H. M. Current Aspects in the Biology, Pathogeny, and Treatment of *Candida krusei*, a Neglected Fungal Pathogen. **Infection and drug resistance**, Auckland, v. 13, p. 1673-1689, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7293913/>. Acesso em: 12 abr. 2023.

GONÇALVES, B. *et al.* Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. **Critical Reviews in Microbiology**, Londres, v. 42, n. 6, p. 905-927, 2016. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/1040841X.2015.1091805?journalCode=imby20>. Acesso em: 01 mar. 2023.

GONDO, D.C.A.F. *et al.* Alteração de flora vaginal em gestantes de baixo risco, atendidas em serviço público de saúde: prevalência e associação à sintomatologia e achados do exame ginecológico. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, São Paulo, v. 18, n. 5, p. 919-927, 2010. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rlae/article/view/4239>. Acesso em: 17 mai. 2023.

GONG, J. *et al.* Genetic Differentiation, Diversity, and Drug Susceptibility of *Candida krusei*. **Frontiers in microbiology**, Lausanne, v. 9, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6256198/>. Acesso em: 12 abr. 2023.

GÜNTHER, V. *et al.* Vaginal Microbiome in Reproductive Medicine. **Diagnostics**, Basel, v. 12, n. 8, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4418/12/8/1948>. Acesso em: 01 abr. 2023.

HORTELAN, M. S. *et al.* Papel do gestor de saúde pública em região de fronteira: scoping review. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 32, n. 2, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/appe/a/tt3Y6pqFfw5b8KrymRVmBYb/?lang=pt>. Acesso em: 01 mar. 2023.

JACOMINI, B. B. *et al.* Candidíase vulvovaginal recorrente: uma visão geral das perspectivas atuais. **Brazilian journal of development**, Curitiba, v. 8, n. 9, p. 64480-64697, 2022. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/52592/39248>. Acesso em: 12 abr. 2023.

KAAMBO, E. *et al.* Vaginal Microbiomes Associated with Aerobic Vaginitis and Bacterial Vaginosis. **Frontiers in Public Health**, Lausanne, v. 6, 2018. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2018.00078/full>. Acesso em: 01 abr. 2023.

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**, Londres, v. 19, n. 5, 2020. Disponível em: <https://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12941-020-0347-4>. Acesso em: 01 abr. 2023.

KAUR, H. *et al.* Crosstalk Between Female Gonadal Hormones and Vaginal Microbiota Across Various Phases of Women's Gynecological Lifecycle. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, v. 11, n. 551, p. 1-17, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.00551/full>. Acesso em: 01 abr. 2023.

KHAN, M. *et al.* Antifungal susceptibility testing of vulvovaginal *Candida* species among women attending antenatal clinic in tertiary care hospitals of Peshawar. **Infection and drug resistance**, Auckland, v. 11, p. 447-456, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5878663/>. Acesso em: 08 abr. 2023.

KIASAT, N. *et al.* Prevalence of vulvovaginal candidiasis in ahvaz, Southwest Iran: A Semi-Large scale study. **Jundishapur journal of microbiology**, Ahvaz, v. 12, issue 3, 2019. Disponível em: <https://brieflands.com/articles/jjm-89815.html>. Acesso em: 08 abr. 2023.

KOMBADE, S. P. *et al.* Antifungal profile of vulvovaginal candidiasis in sexually active females from a tertiary care hospital of Western Rajasthan. **Journal of family medicine and primary care**, Mumbai, v. 10, n. 1, p. 398-402, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8132794/>. Acesso em: 08 abr. 2023.

LEASE, E. D.; ALEXANDER, B. D. Fungal diagnostics in pneumonia. **Seminars in respiratory and critical care medicine**, Nova Iorque, v. 32, n. 6, p. 663-672, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4158698/>. Acesso em: 17 mai. 2023.

LIMA, J. S. *et al.* Genotypic analysis of secreted aspartyl proteinases in vaginal *Candida albicans* isolates. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 54, n. 1, p. 28-33, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/tzCCF9FCcg5xhTFgFhBMymc/?lang=en>. Acesso em: 06 abr. 2023.

LINHARES, I. M. *et al.* Vaginites e vaginoses. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), 2018. **(Protocolo Febrasgo – Ginecologia, nº 24/ Comissão Nacional Especializada em Doenças Infectocontagiosas)**. Disponível em: https://www.febrasgo.org.br/images/pec/Protocolos-assistenciais/Protocolos-assistenciais-ginecologia.pdf/NOVO_Vaginites-e-Vaginoses.pdf. Acesso em: 04 abr. 2023.

LIU, K. L. *et al.* Comparison of Vaginal Flora in Patients with Spontaneous Abortion and Women with Normal First-Trimester. **Reproductive and developmental medicine**, Mumbai, v. 2, n. 3, p. 150-156, 2018. Disponível em: https://journals.lww.com/rdm/Fulltext/2018/07000/Comparison_of_Vaginal_Flora_in_Patients_with.4.aspx. Acesso em: 08 abr. 2023.

LOCKS L., *et al.* Qualidade da higienização das mãos de profissionais atuantes em Unidades Básicas de Saúde. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, Porto Alegre, v. 32, n. 3, p. 569-575, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rgenf/a/q3qNr84fyrSqR4QYvyTXwvv/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 22 mai. 2023.

MACALUPÚ, S. Z. Situación de la resistencia antifúngica de especies del género *Candida* em Perú. **Revista peruana de medicina experimental y salud pública**, Lima, v. 35, n. 1, p.126-131, 2018. Disponível em: <https://www.scielosp.org/pdf/rpmesp/2018.v35n1/126-131/es>. Acesso em: 12 abr. 2023.

MAHMOUDI, R. M. *et al.* Identification of *Candida* species associated with vulvovaginal candidiasis by multiplex PCR. **Infectious diseases in obstetrics and gynecology**, Nova Iorque, 2012:872169. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3389677/>. Acesso em: 17 mai. 2023.

MAKANJUOLA, O.; BONGOMIN, F.; FAYEMIWO, S. A. An Update on the Roles of Non-*albicans Candida* Species in Vulvovaginitis. **Journal of fungi**, Basel, v. 4, n. 4, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6309050/>. Acesso em: 06 abr. 2023.

MEDEIROS, K. R. **Candidíase Vulvovaginal: uma revisão da literatura**. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/238046/TCC%20-%20Karina%20R%20de%20Medeiros.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 01 mar. 2023.

MOHAMED, A. O. *et al.* Prevalence of vulvovaginal candidiasis among pregnant women in Africa: A systematic review and meta-analysis. **Journal of infection in developing countries**, Sassari, v. 16, n. 8, p. 1243-1251, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36099366/>. Acesso em: 17 mai. 2023.

MTIBAA, L. *et al.* Vulvovaginal candidiasis: Etiology, symptomatology and risk factors. **Journal of medical mycology**, Paris, v. 27, n. 2, p. 153-158, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28314677/>. Acesso em: 08 abr. 2023.

MUNIZ, S. D. B. Prevalência de candidíase vulvovaginal em mulher de 18 a 30 anos. **Journal of biology**, Campina Grande, v.15, n. 1, p. 9-17, 2019. Disponível em: <https://pensaracademico.facig.edu.br/index.php/pensaracademico/article/view/214>. Acesso em: 01 mar. 2023.

MUNN, Z. *et al.* Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. **BMC Medical Research Methodology**, Londres, v. 18, n. 143, 2018. Disponível em: <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-018-0611-x>. Acesso em: 01 mar. 2023.

NASCIMENTO, L. S. **Avaliação de *lavandula angustifolia* mill. e *Lavandula dentata* L. sobre células planctônicas e biofilmes de *Candida albicans* e espécies não albicans de *Candida spp.*** 2020. Dissertação (Mestrado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, 2020. Disponível em: <https://www.unifal-mg.edu.br/ppgcb/wp-content/uploads/sites/193/2021/04/LAIS-STEMPNIEWSKI-DO-NASCIMENTO.pdf>. Acesso em: 13 abr. 2023.

OLESEN, T. B. *et al.* Prevalence of human papillomavirus DNA and p16INK4a in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Oncology**, Londres, v. 20, n. 1, p. 145-158, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30573285/>. Acesso em: 17 mai. 2023.

OLIVEIRA, D. L.; SCHMIDT, J. C. Espécies de *Candida* causadoras de vulvovaginites e resistência aos antifúngicos utilizados no tratamento. **Saúde e Pesquisa**, Maringá, v. 14, n. (Supl. 1), 2021. Disponível em: <https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/8022#:~:text=albicans.,a%20miconazol%20e%20nistatina%2C%20respectivamente>. Acesso em: 13 abr. 2023.

OLIVEIRA, J. A. G.; CARNEIRO, C. M. Fatores associados a alterações da microbiota no trato genital feminino inferior. **Pensar Acadêmico**, Manhuaçu, v. 18, n. 2, p. 289-299, 2020. Disponível em: <https://pensaracademico.unifacig.edu.br/index.php/pensaracademico/article/view/1707>. Acesso em: 01 abr. 2023.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **Resistência Antimicrobiana**. 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/resistencia-antimicrobiana>. Acesso em: 08 abr. 2023.

OUFI, Z. S.; MOHAMMED, A. B.; ABDULLAH, S. K. Conventional and Molecular Identification, Incidence and Species Distribution of *Candida* Associated with Vaginal Candidiasis among Women Attending Gynecological Clinic at Duhok Province, Kurdistan –

Iraq. **Acta microbiologica Bulgarica**, Sofia, v. 38, n. 1. P. 18-25. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/359648894_Conventional_and_Molecular_Identification_Incidence_and_Species_Distribution_of_Candida_Associated_with_Vaginal_Candidiasis_among_Women_Attending_Gynecological_Clinic_at_Duhok_Province_Kurdistan_-_Ira. Acesso em: 08 abr. 2023.

PADILHA, A. P. *et al.* Manual de cuidados às pessoas com diabetes e pé diabético: construção por scoping study. **Texto-Contexto – Enfermagem**, Florianópolis, v. 26, n. 4, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/h4wh6B55cPcPPk3s4CzdhfK/?lang=pt>. Acesso em: 01 mar. 2023.

PALADINE, H. L.; DESAI, U. A. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. **American Academy of Family Physicians**, Portland, v 97, n. 5, p. 321-329, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29671516/>. Acesso em: 04 abr. 2023.

PEREIRA, F. L. O. **Prevalência de vulvovaginites em mulheres grávidas: protocolo** Revisão de Escopo. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2022. Disponível em: https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/48501/1/Preval%C3%Aancia%20de%20vulvovaginites%20em%20mulheres%20gr%C3%A1vidas%20protocolo%20Revis%C3%A3o%20de%20Escopo_Fl%C3%A1via%20Leandra%20de%20Oliveira%20Pereira.pdf. Acesso em: 01 mar. 2023.

PEREIRA, L. C. **Candidíase vulvovaginal e perspectivas atuais: sintomas, diagnóstico** laboratorial, prevalência das espécies, resistência à antifúngicos, novos fatores de risco associados e avaliação da recorrência. 2021. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Universidade de Brasília, Brasília, 2021. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/41590>. Acesso em: 17 mai. 2023.

PETERS, M. D. J. *et al.* Chapter 11: Scoping Reviews (2020 version). In: Aromataris E, Munn Z (Editors). **Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual**, JBI, 2020. Disponível em: <https://synthesismanual.jbi.global>. Acesso em: 01 mar. 2023.

PRAMANICK, R. *et al.* Vaginal microbiota of asymptomatic bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis: Are they different from normal microbiota?. **Microbial Pathogenesis**, Londres, v. 139, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31212037/>. Acesso em: 01 abr. 2023.

QADDOORI, B. H.; SAMAD, A. B. A.; MASLAT, A. H. Isolation and diagnosis of vaginal candida spp. and the effect of some antifungal drugs in pregnant women with and without diabetes. **International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences**, Madhya Pradesh, v. 9, n. 4, p. 1476-1480, 2018. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/330668010_Isolation_and_diagnosis_of_vaginal_ca

ndida_spp_And_the_effect_of_some_antifungal_drugs_in_pregnant_women_with_and_witho
ut_diabetes. Acesso em: 08 abr. 2023.

RATHOD, S.; VIJAYALAKSHMI, S. Prevalence of vaginitis during pregnancy and its feto maternal outcome in the rural setup. **International jornal of reproduction, contraception, obstetrics and gynecology**, Ahmedabad, v. 5, n. 6, p. 1823-1826, 2016. Disponível em: <https://www.ijrcog.org/index.php/ijrcog/article/view/1217>. Acesso em: 01 mar. 2023.

RODRIGUES, M. T. *et al.* Associação entre cultura de secreção vaginal, características sociodemográficas e manifestações clínicas de pacientes com diagnóstico de candidíase vulvovaginal. **Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia**, São Paulo, v. 35, n. 12, p. 554-561, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/qfxByx3xStYqjMSQc9mZ4St/?lang=pt#>. Acesso em: 17 mai. 2023.

SANGARÉ, I. *et al.* Prevalence of vulvovaginal candidiasis in pregnancy at three health centers in Burkina Faso. **Journal of medical mycology**, Paris, v. 28, n. 1, p. 186-192, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28939305/#:~:text=The%20prevalence%20of%20vulvovagi,na%20candidiasis,the%20isolates%2C%20with%20mainly%20C>. Acesso em: 08 abr. 2023.

SCHUSTER, H. J. *et al.* Asymptomatic vaginal Candida colonization and adverse pregnancy outcomes including preterm birth: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Nova iorque, v. 2, Issue 3, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589933320301075>. Acesso em: 17 mai. 2023.

SEDICIAS, S. Candidíase na gravidez: sintomas, causas e tratamento. **Tua Saúde**. 2022. Disponível em: <https://www.tuasaude.com/candidiase-na-gravidez/>. Acesso em: 01 mar. 2023.

SETA, F. *et al.* The Vaginal Microbiome: III. The Vaginal Microbiome in Various Urogenital Disorders. **Journal of lower genital tract disease**, Malden, v. 26, n. 1, p. 85-92, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8719503/>. Acesso em: 12 abr. 2023.

SIDDIQUI, R. Comparison of Species Distribution, Antifungal Susceptibility and Virulence Factors in Pregnant and Non-pregnant Women with Vulvo-vaginal Candidiasis. **Journal of Krishna Institute of Medical Sciences University**, Karad, v. 10, n. 4, p. 80-88, 2021. Disponível em: <https://www.jkimsu.com/jkimsu-vol10no4/JKIMSU,%20Vol.%2010,%20No.%204,%20October-December%202021%20Page%2080-88.pdf>. Acesso em: 08 abr. 2023.

SILVA, F. J. N. **Fatores de virulência de candidíase em mulheres grávidas**: uma revisão de literatura. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/38050>. Acesso em: 17 mai. 2023.

SILVA, H. S. F. *et al.* Principais Aspectos referentes à Candidíase Vulvovaginal. **Revista Científica Integrada**, Ribeirão Preto, v. 4, n. 4, p. 23-33, 2020. Disponível em: <https://www.unaerp.br/revista-cientifica-integrada/edicoes-anteriores/volume-4-edicao-4/3686-rci-candidiasevulvovaginal-072020/file#:~:text=Clinicamente%2C%20a%20CVV%20%C3%A9%20caracterizada,em%20vulvovaginites%20de%20outras%20etiologias>. Acesso em: 01 mar. 2023.

SILVA, S. L.; JÚNIOR, F. P. A.; LIMA, E. O. Investigação de atividade antifúngica do itraconazol frente a cepas de *Candida*. **Journal of Medicina and Health Promotion**, Patos, v. 5, n. 2, p. 70-77, 2020. Disponível em: <https://jmhp.fiponline.edu.br/pdf/cliente=13-2464c2b01f0a8b4092215a5014ff6d7a.pdf>. Acesso em: 12 abr. 2023.

SOARES, D. M. *et al.* Candidíase vulvovaginal: uma revisão de literatura com abordagem para *Candida albicans*. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, Cianorte, v. 25, n. 1, p. 28-34, 2018. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20181204_202650.pdf. Acesso em: 01 mar. 2023.

SOUZA, M.T.D.; SILVA, M.D.D.; CARVALHO, R.D. Integrative review: what is it? How to do it?. **Einstein**, São Paulo, v.8, n.1, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26761761/>. Acesso em: 01 mar. 2023.

SULE-ODU, A. O. *et al.* Vaginal *Candida* infection in pregnancy and its implications for fetal well-being. **African journal of reproductive health**, Cidade de Benin, v. 24, n. 3, p. 33-40, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34077125/>. Acesso em: 08 abr. 2023.

SUSTR, V. *et al.* Vulvovaginal Candidosis: Current Concepts, Challenges and perspectives. **Journal of fungi**, Basel, v. 6, n. 4, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7712750/>. Acesso em: 06 abr. 2023.

TAEI, M.; CHADEGANIPOUR, M.; MOHAMMADI, R. An alarming rise of non-*albicans* *Candida* species and uncommon yeasts in the clinical samples; a combination of various molecular techniques for identification of etiologic agents. **BMC research notes**, Londres, v. 12, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6883655/>. Acesso em: 06 abr. 2023.

TORTORANO, A. M. *et al.* Candidemia: Evolution of Drug Resistance and Novel Therapeutic Approaches. **Infection and drug resistance**, Auckland, v. 14, p. 5543-5553, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8702982/>. Acesso em: 12 abr. 2023.

TRICCO, A. C. *et al.* PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. **Annals of internal medicine**, Filadélfia, v. 169, n. 7, p. 467 – 473, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30178033/>. Acesso em: 01 mar. 2023.

TSEGA, A.; MEKONNEN, F. Prevalence, risk factors and antifungal susceptibility pattern of *Candida* species among pregnant women at Debre Markos Referral Hospital, Northwest Ethiopia. **BMC pregnancy and childbirth**, Londres, v. 19, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6937829/>. Acesso em: 08 abr. 2023.

VASCONCELOS, C. N. E. *et al.* Estudo comparativo entre terapia oral e local no tratamento de corrimentos vaginais: candidíase, tricomoníase e vaginose bacteriana. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, Cianorte, v. 15, p. 123-128, 2016. Disponível em: http://www.mastereditora.com.br/periodico/20160604_093912.pdf. Acesso em: 17 mai. 2023.

VÉRAS, G.C.B. *et al.* Análise dos resultados do teste de papanicolaou entre usuárias da atenção primária: estudo transversal. **Revista Enfermagem em Foco**, Brasília, v. 10, n.1, p. 29-34, 2019. Disponível em: <http://revista.cofen.gov.br/index.php/enfermagem/article/view/1472/489>. Acesso em: 17 mai. 2023.

VIEIRA, A. J. H.; SANTOS, J. I. Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/mecanismos-de-resistencia-de-candida-albicans-aos-antifungicos-anfotericina-b-fluconazol-e-caspofungina/>. Acesso em: 01 mar. 2023.

VILLASECA, R. *et al.* Infecciones vaginales en un Centro de Salud Familiar de la Región Metropolitana, Chile. **Revista Chilena de Infectología**, Santiago, v. 32, n.1, 2015. Disponível em: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000200005. Acesso em: 17 mai. 2023.

WAIKHOM, S. D. *et al.* Prevalence of vulvovaginal candidiasis among pregnant women in the Ho municipality, Ghana: species identification and antifungal susceptibility of *Candida* isolates. **BMC pregnancy and childbirth**, Londres, v. 20, n. 266, 2020. Disponível em: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-020-02963-3>. Acesso em: 08 abr. 2023.

WALL, G.; LOPEZ-RIBOT, J. L. Current Antimycotics, New Prospects, and Future Approaches to Antifungal Therapy. **Antibiotics**, Basel, v. 9, n. 8, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/9/8/445>. Acesso em: 08 abr. 2023.

WILLEMS, H. M. *et al.* Vulvovaginal Candidiasis: A Current Understanding and Burning Questions. **Journal of fungi**, Basel, v. 6, n. 1, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151053/>. Acesso em: 06 abr. 2023.

WILLINGER, B. *et al.* Performance of candida ID, a new chromogenic medium for presumptive identification of *Candida* species, in comparison to CHROMagar Candida. **Journal of clinical microbiology**, Washington, v. 39, n. 10, p. 3793-3795, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11574621/>. Acesso em: 17 mai. 2023.

WORKOWSKI, K. A.; BOLAN, G. A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. **MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality Weekly report**, Atlanta, v. 64, n. 3, p. 75-78, 2015. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6403.pdf>. Acesso em: 01 mar. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO guidelines on hand hygiene in health care. First global patient safety challenge: clean care is safe care**. Geneva: WHO, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23805438/>. Acesso em: 22 mai. 2023.

YANO, J. *et al.* Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes. **BMC Womens's Health**, Londres, v. 19, n. 48, 2019. Disponível em: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-019-0748-8>. Acesso em: 06 abr. 2023.

YASSIN, M. T. *et al.* In vitro antifungal resistance profile of *Candida* strains isolated from saudis women suffering from vulvovaginitis. **European jornal of medical research**, Munique, v. 25, n. 1, 2020. Disponível em: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-019-0399-0>. Acesso em: 06 abr. 2023.

ZAFAR, S. *et al.* Effect of pregnancy and demography on susceptibility pattern of azole antifungal agents against clinical isolates of candida species recovered from vulvovaginal candidiasis patients. **Journal of Medical Sciences**, Dubai, v. 28, n. 1, p. 76-80, 2021. Disponível em: <https://jmedsci.com/index.php/Jmedsci/article/view/884>. Acesso em: 08 abr. 2023.

ZHAI, Y. *et al.* Detection of *Candida* species in pregnant Chinese women with a molecular beacon method. **Journal of medical microbiology**, Londres, v. 67, n. 6, p. 783-789, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6096925/>. Acesso em: 08 abr. 2023.

ZHU, Y. *et al.* Oral fluconazole use in the first trimester and risk of congenital malformations: population based cohort study. **British medical jornal**, Londres, v. 369, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7237981/>. Acesso em: 12 abr. 2023.

ZIMMERMMAN, J. *et al.* Frequência e etiologia de fluxos vaginais na gravidez. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, São Paulo, v. 21, n. 2, p. 65-68, 2019. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/34092>. Acesso em: 06 abr. 2023.

ANEXOS

ANEXO A – CHECKLIST PRISMA-SCR PARA SCOPING REVIEW

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a scoping review.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives.	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.	
Information sources*	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed.	
Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Selection of sources of evidence†	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.	
Data charting process‡	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.	
Critical appraisal of individual sources of evidence§	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).	
Synthesis of results	13	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.	

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
RESULTS			
Selection of sources of evidence	14	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.	
Characteristics of sources of evidence	15	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.	
Critical appraisal within sources of evidence	16	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).	
Results of individual sources of evidence	17	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives.	
Synthesis of results	18	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.	
DISCUSSION			
Summary of evidence	19	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups.	
Limitations	20	Discuss the limitations of the scoping review process.	
Conclusions	21	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps.	
FUNDING			
Funding	22	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.	

JB1 = Joanna Briggs Institute; PRISMA-ScR = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews.

* Where *sources of evidence* (see second footnote) are compiled from, such as bibliographic databases, social media platforms, and Web sites.

† A more inclusive/heterogeneous term used to account for the different types of evidence or data sources (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy documents) that may be eligible in a scoping review as opposed to only studies. This is not to be confused with *information sources* (see first footnote).

‡ The frameworks by Arksey and O'Malley (6) and Levac and colleagues (7) and the JBI guidance (4, 5) refer to the process of data extraction in a scoping review as data charting.

§ The process of systematically examining research evidence to assess its validity, results, and relevance before using it to inform a decision. This term is used for items 12 and 19 instead of "risk of bias" (which is more applicable to systematic reviews of interventions) to include and acknowledge the various sources of evidence that may be used in a scoping review (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy document).

ANEXO B – MODELO DE FLUXOGRAMA PRISMA PARA SCOPING REVIEW (2020)

