

CANDIDÍASE VULVOVAGINAL RECORRENTE: FISIOPATOGÊNESE, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

RECURRENT VULVOVAGINAL CANDIDIASIS: PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Iara Moreno LINHARES^{1,2}

Paulo Cesar GIRALDO²

Maria Eugênia CAETANO^{1,3}

Maria Dulce NISSAN¹

Ana Katherine da Silveira GONÇALVES⁴

Helena Patrícia Donovan GIRALDO⁵

RESUMO

A candidíase vaginal representa uma das ginecopatias mais freqüentes, acometendo, pelo menos uma vez na vida, cerca de 75% da população feminina sexualmente ativa. Apesar de sua alta freqüência, existem outras doenças vulvovaginais que mimetizam a candidíase vaginal, dificultando o diagnóstico e induzindo a tratamentos inadequados. A candidíase vulvovaginal pode assumir a forma recorrente quando se faz presente por três ou mais episódios agudos no decorrer do período de um ano, desde que apropriadamente diagnosticados (através de exames clínico e microbiológico) e tratados. Este artigo se propõe a revisar os principais tópicos referentes à identificação do fungo, sinais e sintomas,

¹ Setor de Infecções do Trato Reprodutivo, Ambulatório de Ginecologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

² Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Rua Alexander Fleming, 101, Cidade Universitária, 13084-881, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: P.C. GIRALDO. E-mail: <giraldo@unicamp.br>.

³ Pós-graduanda, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, RN, Brasil.

⁵ Acadêmica, Faculdade de Medicina de Jundiaí. Jundiaí, SP, Brasil.

resposta imune vaginal para *Candida sp*, ação do sêmen sobre a imunidade vaginal, possíveis interferências genéticas e as estratégias de tratamento nos quadros recorrentes. Os autores levam em consideração que habitualmente não existe uma relação direta entre a concentração da cândida na vagina e a expressão dos sintomas clínicos. Outro aspecto considerado é que a maioria das mulheres rotuladas como portadoras de candidíase vulvovaginal recorrente não tem evidência bacterioscópica do fungo na vagina e que essa doença não pode ser distinguida de outras apenas pela sintomatologia.

Termos de indexação: candidíase vulvovaginal, corrimento vaginal, diagnóstico, vulvovaginites.

ABSTRACT

*Vaginal candidiasis is one of the most frequent gynecological diseases and 75% of the sexually active female population will suffer from an episode at least once in their life. Despite its high frequency, there are other diseases that mimic vaginal candidiasis, hindering diagnosis and treatment. Vulvovaginal candidiasis can be considered recurrent when three or more acute episodes, adequately diagnosed through clinical and microbiological exams, appear within the period of one year. This paper aims to review topics related to the identification of the fungus, signs and symptoms, vaginal immune response to *Candida sp*, action of semen on vaginal immunity, influence of genetics and strategies for treatment of recurrent cases. The fact that there is usually no direct relation between vaginal candidiasis and symptomatology was also taken into consideration. Another aspect considered was that the majority of women supposedly infected by candida show no bacterioscopic evidence of the fungus in the vaginal epithelium and also that the disease cannot be distinguished from other diseases by symptomatology alone.*

Indexing terms: candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, diagnosis, clinical, vaginal discharge.

INTRODUÇÃO

As infecções genitais representam uma das doenças mais frequentes nos consultórios de ginecologia. Entretanto, muitas mulheres recebem o diagnóstico de candidíase vulvovaginal sem que realmente sejam portadoras de infecção por *Candida sp*. Médicos e pacientes por vezes identificam ampla variedade de sintomas vulvovaginais não específicos como devidos a tais microorganismos.

Além da grande confusão sobre o diagnóstico das vulvovaginites que cursam com corrimento vaginal e prurido, existe também uma resistência muito grande por parte das mulheres e, principalmente, dos ginecologistas em entenderem os mecanismos pelos quais a candidíase vaginal recorrente se instala. Por mais que queiramos

identificar fatores de risco para os episódios recorrentes das candidíases vaginais (diabete melito, obesidade, uso de hormônio em altas doses etc.), a grande e imensa maioria das mulheres portadoras de candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR) não apresenta esses antecedentes em sua história de vida. Todas, sem exceção, fazem ou fizeram rigorosamente a higiene e dietas recomendadas por seus ginecologistas e mesmo assim continuam com frequentes episódios agudos da infecção. Por sua vez, o uso de roupas íntimas de algodão talvez possa ajudar em alguns poucos casos de mulheres com alergia a materiais sintéticos.

Portanto, é necessário maior compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que interferem com o indivíduo, determinando que a *Candida sp* fique

na mucosa vaginal em fase de colonização ou passe para a fase de infecção.

A definição de CVVR implica o aparecimento de três episódios da afecção, diagnosticados clínica e laboratorialmente, no período de doze meses. Porém, com relativa freqüência a CVVR é erroneamente caracterizada.

Estima-se que nos Estados Unidos ocorram aproximadamente dez milhões de consultas ginecológicas por ano, atribuídas a presumidos casos de candidíase vaginal, que têm na verdade outras causas que não a infecção fúngica. Além disso, uma vez que as medicações antifúngicas são vendidas sem prescrição médica, muitas mulheres se automedicam quando acreditam ser portadoras de uma infecção vaginal por fungos. Entretanto, já está demonstrado que a candidíase vulvovaginal recorrente comprovada (clínica e laboratorialmente) ocorre em aproximadamente 5% da população feminina sexualmente ativa.

Existem algumas crenças, partilhadas por médicos e pacientes, de que o diagnóstico da infecção vaginal por fungos, episódica ou recorrente, é realizado imediatamente, de maneira fácil, sem deixar dúvidas. Tal assertiva, além de não corresponder à verdade, contribui para a confusão diagnóstica, administração de tratamentos inadequados e frustração de médicos e pacientes.

O objetivo desta revisão é relembrar algumas informações da literatura no intuito de fornecer elementos para uma avaliação mais precisa e conseqüente tratamento de mulheres que apresentam sintomas e sinais consistentes com a possibilidade diagnóstica de candidíase vulvovaginal recorrente¹. Serão abordados sete aspectos a serem considerados pelo clínico frente a uma mulher que se apresente com queixa de sintomas vulvovaginais, a saber:

Sinais, sintomas e achados clínicos

Estudos já demonstraram que não existem sinais ou sintomas patognomônicos de candidíase

vulvovaginal recidivante^{2,3}. Os sintomas mais comuns: prurido vulvar, ardor e corrimento, disúria e dispareunia são freqüentemente associados a outras condições ginecológicas. Similarmente, mulheres com candidíase vulvovaginal recidivante não podem ser diferenciadas de mulheres com outros diagnósticos médicos com base apenas em achados clínicos como corrimento, eritema vulvar e/ou vaginal, fissuras ou escoriações vulvares.

Identificação de *Candida sp* na vagina

A maioria das pacientes que recebe o diagnóstico clínico de candidíase vulvovaginal recorrente não apresenta o microorganismo na vagina. Estudos utilizando microscopia direta (exame "a fresco"), bacterioscopia, cultura ou reação de polimerase em cadeia (PCR) de conteúdo vaginal para detectar mesmo pequenas quantidades de DNA de fungos identificaram espécies de *Candida sp* apenas em uma minoria (aproximadamente 30%) de pacientes com presumível candidíase vulvovaginal recidivante⁴⁻⁶. Obviamente, na ausência de evidências que demonstrem a presença de fungos, qualquer tratamento com antifúngicos por via oral ou local será inapropriado e inefetivo para o alívio dos sintomas.

Outras possíveis causas de sinais e sintomas que se assemelham aos da candidíase incluem líquen escleroso, vulvovestibulite, dermatite vulvar, vulvodínea, vaginite citolítica e reações de hipersensibilidade. Portanto, é essencial identificar a presença de *Candida sp* antes do início do tratamento. Deve-se lembrar que o exame das secreções ao microscópio é um método relativamente insensível para a detecção de espécies de *Candida*, particularmente as espécies "não-albicans", que não formam hifas. Por outro lado, algumas mulheres portadoras de candidíase vaginal poderão cursar exames bacterioscópicos negativos na identificação dos elementos micóticos. Tal fato provavelmente ocorra devido a técnicas inadequadas de realização do exame. Todas as pacientes com suspeita de candidíase vulvovaginal recorrente e que são

negativas para o microorganismo através da microscopia necessitam ser submetidas à cultura do conteúdo vaginal para excluir a presença do fungo e, em especial, das espécies não "albicans" antes do diagnóstico de CVVR ser eliminado⁵.

Concentração de *Candida sp* e sintomas vulvovaginais

Algumas vezes é possível identificar a presença de *Candida sp*, mesmo em altas concentrações ao exame microscópico de conteúdo vaginal de mulheres saudáveis assintomáticas. Contrariamente, algumas mulheres nas quais o microorganismo pode apenas ser identificado através de PCR (por existir em pequenas concentrações) podem apresentar quadro clínico severo⁶. Tais achados demonstram claramente que não há relação entre a concentração de *Candida sp* na vagina e o aparecimento de sintomas. As razões para essa aparente dicotomia ainda não foram completamente esclarecidas. Uma possível explanação é que algumas mulheres seriam alérgicas aos componentes fúngicos, podendo desenvolver uma reação imediata de hipersensibilidade mesmo em presença de baixas concentrações do microorganismo. A subsequente migração de eosinófilos para a vagina e a liberação de mediadores inflamatórios resultariam nas manifestações clínicas^{7,8}.

Imunidade vaginal contra *Candida sp*

Parece que os anticorpos desempenham um papel menor nas defesas do indivíduo contra a *Candida sp* na vagina. Mulheres com deficiência severa na produção de anticorpos não apresentam aumento na ocorrência de candidíase vulvovaginal. Além disso, quase todas as mulheres apresentam ambos os tipos de anticorpos anticândida, sistêmicos e locais. Tais anticorpos, entretanto, não são protetores contra o desenvolvimento de episódios isolados ou recorrentes de candidíase vulvovaginal.

A imunidade mediada por células parece ser o fator imunológico mais importante contra a proliferação do microorganismo na vagina. As células epiteliais vaginais contêm em sua superfície uma proteína (denominada *tool-like receptor 2*) que possui a capacidade de se ligar a um componente dos fungos. Isso desencadeia a liberação de citocinas pelas células epiteliais que ativam a subclasse de linfócitos TH1. Essas células ativadas produzem interferon gama, que por sua vez ativa os macrófagos a fagocitarem e destruírem efetivamente as células da *Candida sp*. Através desse mecanismo imune a concentração do microorganismo na vagina é mantida em níveis subclínicos⁹.

Assim, considerando-se mulheres com vaginas colonizadas por baixas concentrações de fungos, qualquer ocorrência que leve a um desbalançamento nessa seqüência de eventos da imunidade celular irá aumentar a probabilidade da proliferação dos mesmos em níveis suficientes para o aparecimento de sintomas.

Ação do sêmen sobre a imunidade vaginal

Já foi demonstrado que a prostaglandina E2 (PGE2) possui ação inibitória potente sobre a imunidade celular. Tal composto previne a ativação dos linfócitos TH1 e, dessa forma, efetivamente inibe a imunidade anticândida. A produção de PGE2 pode ser induzida por resposta alérgica a uma variedade de alérgenos, incluindo componentes do sêmen, medicamentos ou alérgenos ambientais^{9,10}. Além disso, a PGE2 pode diretamente induzir a transformação de *Candida albicans* de formas menos invasivas (esporos) para mais invasivas (hifas)¹¹.

A CVVR tem sido associada a freqüentes episódios de intercurso sexual¹². Isso ocorre provavelmente porque o sêmen humano contém concentrações de PGE2 mais elevadas do que qualquer fluido corporal. Além disso, o sêmen humano induz a produção de interleucina -10, outro inibidor da resposta imune TH1, e, portanto, inibe a liberação do interferon gama, que é o indutor da

ativação dos macrófagos, responsáveis pelo fenômeno de fagocitose dos fungos¹³.

CANDIDÍASE VULVOVAGINAL RECORRENTE

Possíveis interferências genéticas

Diferentes indivíduos variam na produção de citocinas que induzem a imunidade pró-inflamatória mediada por células em resposta à *Candida sp*^{5,14}. Algumas mulheres produzem elevadas quantidades de citocinas derivadas dos linfócitos TH1 associadas à imunidade celular; outras preferencialmente produzem citocinas de uma segunda classe de linfócitos auxiliares, os linfócitos TH2, que iniciam a formação de anticorpos. Mulheres geneticamente programadas para alta produção de citocinas TH1 ou baixa produção de citocinas TH2 podem ter diminuição na susceptibilidade a desenvolver candidíase vulvovaginal recorrente. Contrariamente, aquelas mulheres geneticamente programadas para preferencialmente produzirem citocinas TH2 em resposta à *Candida sp* teriam maior susceptibilidade a desenvolver sintomas clínicos em resposta à colonização vaginal por fungos.

Estratégias de tratamento

As drogas para tratamento da candidíase vulvovaginal têm ação fungistática, não atuando como fungicidas. Assim, não são capazes de eliminar totalmente o microorganismo da vagina. Portanto, a menos que os fatores facilitadores que predispõem ao desenvolvimento da proliferação de *Candida sp* na vagina consigam ser regulados de maneira satisfatória, mulheres que apresentam CVVR permanecerão altamente susceptíveis a novos episódios de proliferação de fungos após o término do uso de medicamentos.

O Quadro 1 ilustra possíveis tratamentos para a resposta alérgica vaginal que predispõe as recorrências da infecção por fungos. Caso o alérgeno

seja identificado, obviamente sua eliminação irá atenuar a latente susceptibilidade à proliferação do microorganismo. Nos casos em que a própria *Candida sp* se constitui o alérgeno, o tratamento efetivo poderá ser o uso prolongado de medicações antifúngicas por via oral no intuito de manter as concentrações de fungos em níveis tão baixos quanto possível. Quando existe suspeita de reação alérgica vaginal, mas o alérgeno efetivo não pode ser identificado, o tratamento com drogas antialérgicas poderá trazer benefícios. O sucesso na abordagem de tais casos varia amplamente, considerando-se cada situação. Em determinado número de pacientes, o uso de anti-histamínicos ou inibidores da síntese de prostaglandinas efetivamente encerra o ciclo de recorrências de candidíase vulvovaginal.

Quadro 1. Possíveis tratamentos para alergia relacionada à candidíase vulvovaginal recorrente.

Alérgeno	Tratamento
Sêmen	Uso de condom
Veículos de antifúngicos por via vaginal	Mudança de cremes vaginais para produtos por via oral
Outros produtos vaginais	Interromper o uso
Medicamentos por via oral	Substituir
Cândida	Tratamento prolongado com antifúngicos: possível dessensibilização
Alérgeno não identificado	Anti-histamínicos por via oral, inibidores da síntese de prostaglandina

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Embora o aparecimento dos episódios recorrentes de candidíase vulvovaginal comprovadamente se relacione à produção insatisfatória de citocinas tipo TH1 e/ou produção excessiva de citocinas TH2 desencadeadas por fatores genéticos ou ambientais, ainda não foram realizadas pesquisas em seres humanos para obter terapêuticas adequadas para tais condições de desequilíbrio da imunidade. Possibilidades teóricas para tais tratamentos encontram-se representadas no Quadro 2.

Quadro 2. Tratamentos teóricos para as bases imunogenéticas da candidíase vulvovaginal recorrente.

Problema	Possíveis tratamentos
Diminuição de citoquinas TH1	1. Indutores da imunidade celular 2. Interferon por via vaginal 3. Inibidores da síntese de prostaglandina
Elevação de citoquinas TH2	1. Receptores de citoquinas TH2 por via vaginal 2. Receptores de citoquinas TH2 solúveis

A ocorrência de CVVR parece ser primariamente devida a diferentes suscetibilidades dos fatores do hospedeiro e não à maior freqüência de colonização ou à presença de cepas mais virulentas de *Candida sp.* Para reduzir efetivamente os ciclos de candidíase vulvovaginal, tais fatores devem ser mais bem identificados para cada mulher que apresente o problema, procurando-se assim uma melhor abordagem terapêutica. Considerando o estado atual do conhecimento sobre os fatores de susceptibilidade do hospedeiro, a avaliação e a conduta frente a cada caso representam um importante desafio ao ginecologista na prática clínica.

REFERÊNCIAS

- Gomes FAM. Valor do exame clínico especular e da anamnese para o diagnóstico do corrimento vaginal. Campinas [tese]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2003.
- Eckert LO, Hawes SE, Stevens CE, Koutsky LA, Eschenbach DA, Holmes KK. Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. *Obstet Gynecol.* 1998; 92(5):757-65.
- Linhares LM, Witkin SS, Miranda SD, Fonseca AM, Pinotti JA, Ledger WJ. Differentiation between women with vulvovaginal symptoms who are positive or negative for *Candida* species by culture. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2001; 9(4):221-5.
- Nyirjesy P, Seeney SM, Grody MH, Jordan CA, Buckley HR. Chronic fungal vaginitis: the value of cultures. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173(3 Pt 1):820-3
- Ledger WJ, Polaneczky MM, Yin MC. Difficulties in the diagnosis of *Candida vaginitis*. *Infect Dis Clin Pract.* 1999; 9(2):66-9.
- Giraldo P, von Nowaskonski A, Gomes FA, Linhares I, Neves NA, Witkin SS. Vaginal colonization by *Candida* in asymptomatic women with and without a history of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Obstet Gynecol.* 2000; 95(3):413-6.
- Witkin SS, Jeremias J, Ledger WJ. Vaginal eosinophils and IgE antibodies to *Candida albicans* in women with recurrent vaginitis. *J Med Vet Mycol.* 1989; 27(1):57-8.
- Witkin SS, Jeremias J, Ledger WJ. A localized vaginal allergic response in women with recurrent vaginitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1988; 81(2):412-6.
- Witkin SS. Transient local immunosuppression in recurrent vaginitis. *Immunol Today.* 1987; 8:360-3.
- Witkin SS, Kalo-Klein A, Galland L, Teich M, Ledger WJ. Effect of *Candida albicans* plus histamine on prostaglandin E2 production by peripheral blood mononuclear cells from healthy women and women with recurrent candidal vaginitis. *J Infect Dis.* 1991;164(2):396-9.
- Kalo-Klein A, Witkin SS. Prostaglandin E2 enhances and gamma interferon inhibits germ tube formation in *Candida albicans*. *Infect Immunol.* 1990; 58(1):260-2.
- Geiger AM, Foxman B, Sobel JD. Chronic vulvovaginal candidiasis: characteristics of women with *Candida albicans*, *C glabrata* and no candida. *Genitourin Med.* 1995; 71(5):304-7.
- Jeremias J, Mockel S, Witkin SS. Human semen induces interleukin 10 and 70kDa heat shock protein gene transcription and inhibits interferon gamma messenger RNA production in peripheral blood mononuclear cells. *Mol Hum Reprod.* 1998; 4(11):1084-8.
- Jeremias J, Kalo-Klein A, Witkin SS. Individual differences in tumor necrosis factor and interleukin-1 production induced by viable and heat-killed *Candida albicans*. *J Med Vet Mycol.* 1991; 29(3):157-63.

Recebido para publicação em 23 de setembro de 2004 e aceito em 11 de fevereiro de 2005.