

Candidíase Vulvovaginal Recorrente

– Uma contribuição ao Diagnóstico

Alcina Frederica Nico; Tegnus Vinicius Depes de Gouvêa e Rosane Orofino Costa

Resumo

A candidíase vulvovaginal recorrente é uma doença comum de difícil tratamento. Alguns fatores predisponentes são conhecidos, contudo eles não são encontrados na totalidade das pacientes. Além disso, dados indicam que a imunidade celular tem importância considerável na patogenia desta doença. Foi realizado revisão bibliográfica sobre o assunto em seguida foi feito o levantamento de 132 prontuários de pacientes atendidas no Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Universidade Federal Fluminense no período de Agosto/89 a Setembro/92 entre as quais 39 apresentavam infecção por *Candida*; sendo que em 14 destas pacientes a autora teve a oportunidade de aplicar a técnica de Imunoperoxidase como diagnóstico, obtendo positividade em todos os casos, com fácil visualização de elementos fúngicos ao compará-la com a técnica de Papanicolau. Na análise dos prontuários fez-se a correlação com sinais, sintomas clínicos, fatores predisponentes, bem como infecções associadas. Observou-se que 60% das pacientes apresentavam leucorréia com prurido, 30% utilizavam contraceptivo oral e 23% apresentavam história de diabetes melito na família.

Abstract

Recurrent vulvovaginal candidiasis is a common disease of difficult treatment. Some recognized predisposing factors are known, however these factors are not present in the majority of these woman. Further on cellular immunity has a considerably importance in the pathogenesis of this disease. Literature review is presented. In order to analyse the prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis, 132 records from patients were reviewed in Sexually Transmitted Diseases from Universidade Federal Fluminense were analysed in the period of august/89 to september/92, of these, 39 were infected by *Candida*; considering that in 14 of these patients, the author had an opportunity of using the immunoperoxidase staining as a diagnostic; having positivity in all cases, with easier visualization of fungic elements if compared with the Papanicolau's technique. Clinical symptoms, predisposing factors and associated infections were correlated. We noticed 66% of the patients showed leukorrhea and itching, 30% used oral contraceptives and 23% showed diabete mellitus in the family history.

1. Introdução

A candidíase vulvovaginal é uma das infecções mais frequentes nas mulheres que procuram consultório ginecológico, sendo a *C. albicans* responsável pela maior parte destas infecções.

Estima-se, que 3/4 de todas mulheres adultas do mundo inteiro apresentam candidíase vulvovaginal durante algum tempo de suas vidas e, muitas vezes, a doença é recorrente⁶⁰. Segundo

Rigg⁵², a causa da recorrência nestas mulheres continua sendo um enigma.

Já se conhecem vários fatores predisponentes, contudo, a maioria destas pacientes não os apresenta. Pouco se sabe sobre as mudanças bioquímicas e imunológicas que as hifas produzem em seu estado patógeno.

De acordo com a teoria da reincidência vaginal, após terapia local há alívio sintomático, porém, um pequeno número de microrganismos persiste na superfície cervical ou nas células da mucosa vaginal, ressurgindo a sintomatologia semanas ou meses depois¹⁵.

Alguns estudos mostraram que há deficiência da resposta imune celular, devido à interação do macrófago com o antígeno da *Candida*, ocorrendo produção de prostaglandina E₂ em excesso, que inibiria a proliferação linfocitária resultando, na multiplicação da *Candida*.

A diminuição de células *T helper* pode permitir uma proliferação descontrolada de blastoconídios e germinação da *Candida*.

Aproximadamente 25% das mulheres com sintomas de candidíase vulvovaginal não respondem à terapia inicial. Embora a *Candida albicans* seja responsável pela maioria das infecções outras espécies também podem induzir os mesmos sintomas, como a *C. tropicalis* ou *C. glabrata*, bem como outras de diferentes espécies²⁵.

Devido à relevância do tema, visto que muitos pesquisadores têm se dedicado a buscar formas de enfrentar a problemática da CVVR, ao término do II CEDST, a autora escolheu esta importante questão para refletir sobre os esforços que vêm sendo desenvolvidos. Motivou-a sobretudo a extensa bibliografia existente sobre o assunto e a oportunidade de atender pacientes portadores da referida infecção no Setor de DST da UFF, em estágio supervisionado.

Este estudo está estruturado basicamente na revisão bibliográfica atual e apreciação de uma amostra de 132 casos, sendo complementado com uma listagem bibliográfica que apoiará análise posterior.

2. Revisão Bibliográfica

2.1. Histórico

– Segundo Kwon-chung³¹, *Hippocrates*, no seu "Epidemics", descreveu a afta ou o "sapinho" em pacientes debilitados e a existência desta condição clínica tem sido reconhecida por séculos; o mesmo autor dá-nos a trajetória da candidíase, como se segue: A primeira descrição de candidíase vaginal foi feita por Wilkinson em 1849, sendo sua paciente uma mulher de 77 anos de idade, que tinha secreção vaginal intensa; a importante associação da candidíase vaginal e "sapinho" no recém-nascido foi feita por Haussmann, em 1875 demonstrando que o fungo na boca das crianças era transmitido através de lesões na vagina da mãe por ocasião do parto; em 1890, Zopf denominou o fungo da afta, como *Monilia albicans*, denominando Monilíase o nome inicial da candidíase; em 1923, Berkhout notou que as espécies

Trabalho apresentado no curso de especialização em DST/UFF

de *Monilia* diferenciavam-se fisiologicamente e estabeleceu o gênero *Candida* para acomodar *Monilia*; durante as primeiras duas décadas deste século, Castellani fez estudos extensivos em micoses causadas por leveduras, e sob sua influência, o nome *Monilia* foi amplamente usado na literatura médica e permaneceu por várias décadas; o nome genérico de *Candida* foi finalmente aceito como um "nomen conservandum" pelo 18º Congresso Botânico em Paris, 1954.

A incidência da candidíase tem crescido rapidamente desde 1940 pelo uso de antibióticos de amplo espectro, esteróides e outras drogas imunossupressoras.

A candidíase é hoje reconhecida como uma das infecções oportunistas mais frequentes nos pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA/AIDS) e em outros pacientes imunodeficientes por outras causas. Em pacientes com imunodeficiência devido ao HIV, a candidíase ocorre em 80%. As principais localizações são a orofaríngea e esofágica¹⁰, contudo a maioria das pacientes com SIDA apresentam candidíase vulvovaginal antes mesmo de ser diagnosticada na região orofaríngea e esofágica.

Demonstrou-se, geneticamente, que a *C. albicans* é um organismo diplóide e tem um sistema genético parassexual. Em 1986, Kurtz e cols.³⁰ desenvolveram uma técnica baseada no sistema de DNA da *C. albicans*, cujo sucesso serviu para rápido progresso nos estudos da genética molecular de *C. albicans* e outras espécies de *Candida*.

2.2. Epidemiologia

A candidíase é uma doença de possível transmissão sexual, embora seja comum a contaminação a partir do sistema gastrointestinal. Mais raramente também pode ocorrer a transmissão pelo contágio indireto, com objetos contaminados, toalhas e roupas³¹.

A candidíase não tem limite geográfico ocorrendo universalmente em pacientes que são predispostos ao crescimento de sua flora leveduriforme; a maioria dos autores acredita que a *C. albicans* faz parte da flora habitual da vagina, e que sua capacidade de sobrevivência em meio ácido permite a coexistência com o bacilo de Doderlein¹². Tem sido descrita como comensal do trato gastrointestinal e geniturinário do ser humano e de vários animais de sangue quente³¹.

Em estudo recente realizado em 52 mulheres saudáveis (média de idade de 28 anos + desvio padrão de 11 anos) 73% apresentaram *C. albicans*. A frequência da levedura foi alta na boca (56%), seguida da região vulvovaginal (40%) e anorretal (24%). Metade destas apresentavam *Candida* em mais de uma das três regiões³¹. A avaliação de leveduras na vagina tem sido estudada extensivamente utilizando-se "swab". Muitos estudos mostraram que a incidência de leveduras vaginais em mulheres assintomáticas é menor do que 30%.

Pesquisas em pacientes tratadas com antibióticos, mostraram alta prevalência da infecção mesmo quando não tinham corrimento ou evidência clínica de vaginite. Odds e cols.⁴⁷ encontraram, associação significativa entre o número de hifas septadas (forma patogênica) isoladas e o sintoma e sinal de prurido e corrimento anormal. Estas investigações também mostraram que o tratamento prévio com antibióticos, uso de

contraceptivos hormonais e estágio do ciclo menstrual, tradicionalmente visto como fatores predisponentes ao crescimento da *Candida*, paradoxalmente não tinham correlação com o número de hifas de leveduras isoladas.

A vulvovaginite não parece ter associação com raça¹ e frequentemente ocorre durante a gravidez².

A *Candida albicans* encontra-se na vagina em percentagens que variam de 1-1,5% nas mulheres não grávidas e aumenta nestas até 24% ou mais. Admite-se que seja devido à elevação do teor de glicogênio da mucosa vaginal.

A presença de hifas é mais prevalente em mulheres grávidas do que não grávidas. Em muitos estudos comparativos observa-se alta prevalência de leveduras vaginais durante o terceiro trimestre da gravidez. A concentração de hifas diminui imediatamente após o parto. Isso sugere que fatores fisiológicos comuns da gravidez predispoem o epitélio vaginal à colonização por *Candida*. Mudanças em vários fatores fisiológicos durante a gravidez, como concentração de progesterona e estradiol, pH vaginal e concentração de glicogênio predispoem o epitélio vaginal à colonização por *Candida*. Nenhum destes três fatores, contudo, pode ser identificado como o único mecanismo predisponente na gravidez¹⁶.

O diabetes melito tem sido considerado como fator predisponente para candidíase vulvovaginal³².

Não parece haver correlação entre a taxa de candidíase vaginal e o número de parceiros sexuais. As hifas não são frequentemente isoladas do pênis, exceto em alguns pacientes nos quais a parceira sexual tenha candidíase vaginal¹⁹, podendo ser, por este fato, o responsável pela recorrência da infecção.

Métodos de identificação de cepas envolvendo vários marcadores diferenciais fenotípicos ou genotípicos têm sido desenvolvidos como ferramenta epidemiológica para *Candida albicans*. Os tipos de métodos baseados em fenótipos incluem marcadores bioquímicos, morfologia das colônias, isoenzimas³¹, tipos sorológicos, e "imunoblotting"^{32,33}.

Usando estes métodos, demonstrou-se, com raras exceções, que muitos indivíduos usualmente abrigam a *Candida albicans* do mesmo biotipo ou tipo em diferentes regiões anatômicas⁴¹.

O estudo da candidíase genital revelou que biotipos associados com sintomas clínicos eram estatisticamente os mesmos daqueles encontrados na vagina como comensal. Em muitos casos, as mesmas cepas eram isoladas repetidamente de pacientes com candidíase vaginal recorrente⁶⁶.

A *C. albicans* exige um nível de instabilidade fenotípica e genotípica notável⁶³.

Mudanças fenotípicas de cepas de *C. albicans* têm sido documentadas durante sucessivos episódios de vaginite recorrente^{62, 64}.

2.3. Etiopatogenia

A *Candida albicans* é a responsável pela maior parte de candidíase vulvovaginal.

O que caracteriza a infecção por *Candida*, é a presença da hifa septada com blastoconídios justa-septal. Na colonização há blastoconídios e pseudo-hifas. Vide em Anexo 3, figuras de hifa septada, blastoconídios e pseudo-hifas.

Culturas do conteúdo vaginal revelam candidíase assintomática em 40% dos casos³². A doença parece depender de alterações locais e sistêmicas do hospedeiro. A infecção se

desenvolve quando o pH vaginal diminui e aumenta a quantidade de glicogênio. A *C. albicans* é uma levedura Gram-positiva, que se desenvolve melhor em pH ácido, entre 3,9 e 5,0 e na presença de glicogênio³².

Mudanças hormonais predisõem as mulheres à candidíase vaginal. Na fase pré-menstrual, a infecção se torna clinicamente evidente havendo exacerbação dos sintomas. Aproximadamente 20% das mulheres ativas sexualmente abrigam a mesma cepa da hifa em seu trato gastrointestinal e vaginal⁴⁴. O papel dos hormônios sobre a infecção por *Candida* ainda não está bem esclarecido. Se houver alguma mudança local ou geral, e se for susceptível, a *C. albicans* pode agir como patógeno oportunista e causar doenças inflamatórias. Estudos recentes mostram que a *C. albicans* pode se ligar a eles²⁷.

Por sua vez os hormônios podem afetar o metabolismo de *C. albicans* ou podem simular componentes esteróides metabólicos envolvidos no controle metabólico, ou induzir metabólitos no hospedeiro que afetam a cepa de *C. albicans*²⁷. Parece que o crescimento das hifas pode ser estimulado pelo aumento da concentração de hormônios.

Estudo da candidíase em ratos, baseados em subculturas *in vitro* detectaram diferenças de virulência em cepas de *Candida*, sendo observada a presença de microrganismos menos virulentos. A capacidade da *Candida* de produzir hifa é um fator importante de virulência na patogenia vaginal²⁷.

Goldstein *et al*¹⁶ relataram a existência de 68 espécies de *Candida*. Das 68 espécies por eles indentificadas, a *C. albicans*, *C. glabrata* e a *C. tropicalis* são relativamente virulentas, ao passo que a *C. stellatoidea*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermandii*, *C. krusei*, *C. pseudotropicalis*, *C. viswanathii* e *C. zeylanoides* são fracamente virulentas. Quanto às demais a patogenicidade não foi estabelecida.

A antiga *Torulopsis glabrata*, atualmente *C. glabrata* se aproxima da *C. albicans*, patogenicamente, sendo a segunda maior causa de micose vulvovaginal.

A frequência geral de espécies isoladas é de 57% para *C. albicans*, 21% para *C. glabrata* e 6% para *C. tropicalis*³⁰.

Também foram identificados dezoito cepas de *C. albicans* e observadas diferenças de virulência entre elas. A identificação da cepa é importante para auxiliar a identificação da fonte de infecção^{45, 48, 49}.

Sobel e cols.³⁵, observaram que há uma grande aderência dos blastoconídios nas células vaginais de animais no outro ou pseudoestro *in vivo* e *in vitro*.

Segundo Meech e cols.³⁷ a manutenção da infecção só é possível quando elementos da hifa penetram na camada cornificada e conseqüentemente não são eliminados pela renovação celular; acreditam também que o microambiente, além do tipo de célula epitelial, é um importante fator no crescimento da hifa.

Certos fatores são reconhecidos como predisponentes aumentando o risco da *Candidíase* vulvovaginal, como: o uso de antibióticos de amplo espectro; contraceptivos orais, hormônios exógenos e corticosteroides, diabetes melito, deficiência de ferro e zinco¹¹, ausência anormal de lactobacilos, roupas íntimas apertadas e sintéticas, SIDA e gravidez. A colonização de hifas aumenta durante a gravidez bem como as doenças inflamatórias ou seu último trimestre³⁶.

Há uma diminuição da imunidade mediada por células durante o último trimestre da gravidez e este é provavelmente o co-fator da doença. A terapia tópica é menos efetiva neste período²⁶.

Alguns pesquisadores consideram as hifas como patogênicas quando presentes na mulher grávida e aconselham o tratamento independente da sintomatologia³⁶.

Estudos clínicos de pacientes com candidíase crônica vaginal mostraram paradoxalmente, que a erradicação das hifas e a eliminação dos fatores predisponentes conhecidos não influenciam na frequência ou intensidade da recorrência^{26, 40, 67}.

2.4. Imunopatogenia

A imunidade celular tem um papel preponderante no mecanismo de defesa da mucosa vaginal nas infecções por *Candida*².

A CVVR tem sido observada em mulheres com SIDA antes do começo da "candidíase" oral ou outras doenças oportunistas²⁸.

Diversos pesquisadores têm relatado a diminuição da blastogênese dos linfócitos *in vitro*, devido à presença do antígeno específico da *Candida* o que dá fundamento à teoria de que este antígeno na superfície do epitélio vaginal permite a evolução de surtos sintomáticos repetidos de CVV^{9, 42}. A diminuição dos linfócitos reativos ao antígeno de *Candida* se deve ao excesso de prostaglandinas E₂ produzidas pelos macrófagos, que possivelmente bloqueia a proliferação linfocitária, inibindo a produção da interleucina 2. Conseqüentemente o número reduzido das células *T helper* permitirá a proliferação descontrolada dos blastoconídios da *Candida*, com o desenvolvimento da vaginite sintomática^{57, 68}.

Meech³⁷, estudando 22 mulheres com candidíase recorrente, encontrou dois tipos distintos de resposta imune à infecção pelo fungo: (1) anérgica, com alto título de IgG circulante, nas mulheres em que se observam inicialmente placas esbranquiçadas na vagina e (2) imediata alérgica, possivelmente mediada por anticorpos da classe IgE presentes em mulheres nas quais observa, primeiramente, a forma vulvovaginal aguda com prurido e edema e positivada ao teste cutâneo. A imunoterapia pode ser uma forma promissora no tratamento destas mulheres. Um outro fator é que a resposta imune do paciente pode variar, na presença da candidíase vaginal, conseqüente à presença de infecção microbiana mista⁶⁹.

Em esfregaços vaginais com presença de anticorpos do tipo IgE também foram encontrados níveis elevados de prostaglandina E₂ que inibindo a resposta imune celular. A resposta vaginal alérgica pode predispor as mulheres à candidíase recorrente.

A PGE₂ (Prostaglandina E₂) é uma monocina imunossupressora que aumenta os níveis de AMP cíclico intracelular nos linfócitos e macrófagos²⁴.

Propõe-se que a PGE₂ reduz a produção do IFN- γ diminuindo, assim, a habilidade dos fagócitos e dos linfócitos citotóxicos em deter a proliferação da *Candida*. Supõe-se, também que a PGE₂ aumenta a infectividade da *Candida*, induzindo a transição de levedura em hifa septada. Sob esta forma, o microrganismo adere mais às células da mucosa do que a forma levedurofírmica, invadindo, desse modo, mais facilmente os tecidos²⁴.

Nas mulheres com imunidade celular intacta, o IFN- γ induzido pela *Candida* ativa o sistema imune e a elimina⁸.

A demonstração de que o IFN- γ também inibe diretamente a

germinação da *Candida* é um mecanismo adicional onde a resposta imune limita a patogenicidade⁵⁹.

O mecanismo pelo qual o IFN- γ inibe a germinação da *Candida* precisa ser mais esclarecido. Há a hipótese de que a *C. albicans* possui receptores específicos para IFN- γ humano e esta interação inibe a produção de AMP nestes microrganismos. Sabe-se que a *C. albicans* possui receptores específicos para progesterona humana, corticosterona³⁵ e componentes do sistema de complemento C₃d. e C₃d. e também, para fibrinogênio, albumina e transferina no quais se ligam por mecanismos ainda não determinados³³.

2.5. Quadro Clínico

O quadro clínico pode ser variável. As pacientes usualmente apresentam prurido, que pode variar de discreto a intolerável.

Algumas vezes há ardência após a relação sexual ou durante a micção. Quando a urina entra em contato com a pele inflamada produz desconforto e dor³.

Algumas pacientes se queixam de ressecamento vulvar e ausência de lubrificação durante o ato sexual, muitas vezes acompanhada de dispareunia. O exame especular pode evidenciar placas esbranquiçadas na cervix uterina e parede vaginal.

A vulva pode apresentar-se normal ou com discreto eritema. Também pode haver erosões, escoriações e edema. A anormalidade pode se estender nas áreas perineal e perianal.

Na fase crônica predominam corrimento, prurido e disúria³².

O parceiro pode sentir ardor e prurido por alguns dias após o coito.

2.6. Diagnóstico

Diagnóstico clínico:

Com o auxílio do espéculo, observam-se placas esbranquiçadas aderentes à parede vaginal e ao colo do útero, tipo "leite coagulado", com odor desagradável. Geralmente há exacerbação dos sintomas no período pré-menstrual.

É essencial uma boa anamnese e o exame físico.

Diagnóstico laboratorial:

Não se deve fazer diagnóstico definitivo apenas na história clínica e nos sinais físicos, especialmente os casos brandos, que são facilmente mal diagnosticados²⁶.

Exame micológico a fresco:

Os filamentos e os blastoconídios da *Candida* podem ser observados, em lâminas a fresco com solução de hidróxido de potássio a 10%, soro fisiológico ou esfregaços corados pelo Gram. (Gram-positivo).

O método de Papanicolau muitas vezes apresenta resultados falso negativos.

Cultura:

Segundo Kaufman²⁵, nos casos de recidivas é importante fazer cultura para identificar a espécie, visto que a infecção pode ser causada por outras espécies de *Candida*, como a *C. tropicalis* ou *C. glabrata*, que são refratárias à terapêutica usada no trata-

mento da candidíase vulvovaginal pela *C. albicans*. Este fato também foi observado por Horowitz e cols.¹⁹ que tiveram grande dificuldade no tratamento da candidíase vulvovaginal de suas pacientes.

Os meios de cultura mais utilizados são:

– *O Sabouraud* – o mais confiável para identificação de *Candida*;

– *Nickerson* – também indicado, este meio possui sensibilidade de 90%, mas há mais ou menos 30% de falso-positivos. No meio de cultura positivo, apresenta-se com grande número de pseudomicélio ou micélio verdadeiro com blastoconídios. As colônias são brancas ou cremes.

A cultura não é totalmente satisfatória, pois não distingue quando é colonização ou doença inflamatória.

Citodiagnóstico:

Siapco e cols.⁵³ estudando o citodiagnóstico de *Candida* em esfregaços cervicais, chegou à conclusão que este método pode detectar 80% destas infecções com cultura positiva, sendo um meio rápido para identificar *C. albicans* quando existem blastoconídios e pseudomicélio. Quando há hifas com gemulação ou não gemulante deve ser sugestivo de infecção por *C. glabrata*.

pH vaginal: além do exame a fresco e das técnicas de cultura, a determinação do pH vaginal é outro procedimento utilizado para avaliar o paciente com infecção vulvovaginal. De acordo com Friedrich¹⁴, o uso de fitas de pH permite uma acurada determinação do pH vaginal e do diagnóstico. A maioria das infecções por *Candida* ocorre em pH variando de 3,5 a 4,0 e 4,5. O pH normal vaginal é de 3,8 a 4,2.

Teste Imunocitoquímico – Imunoperoxidase:

O diagnóstico feito através da imunoperoxidase em esfregaços citológicos é uma das técnicas mais sensíveis de detecção da *Candida*. Obtendo-se o soro específico, pode-se também fazer a tipagem da espécie causadora da infecção. Vide em Anexo 1, a descrição da técnica.

Teste de aglutinação do Látex:

Com o teste de aglutinação do látex, que detecta o antígeno solúvel da *Candida* na secreção vaginal pode-se correlacionar com maior proximidade a doença sintomática.

Alguns problemas podem ocorrer no processo diagnóstico da candidíase. A associação de *C. albicans* com *Trichomonas* ou *G. vaginalis* não é comum. A presença de *C. albicans* na área vaginal não necessariamente indica vaginite (apud Kaufman)²⁵. Merkos e cols.³⁸, em seus estudos, constataram que a *C. albicans* pode estar presente em mulheres que não apresentam prurido, corrimento ou outros sintomas correlacionados com a candidíase podendo ser encontrada na vagina de 1 entre 27 mulheres, assintomáticas.

Histopatologia:

Bykov⁵, estudou o aspecto histopatológico da candidíase vaginal de biópsias retiradas da parede da vagina e ectocervix, como diagnóstico, visto que usando os métodos usuais é impossível determinar a profundidade que a pseudohifa invade o tecido do hospedeiro, a extensão dos danos causados ou para definir

a natureza exata da resposta do hospedeiro ao patógeno. Estas informações são essenciais para a compreensão da patogênese da candidíase vaginal. Bykov⁵, observou que a superfície epitelial é coberta por uma massa aderente composta de células epiteliais descamadas e destruídas, leucócitos impregnados com fluido proteináceo, penetrado por pseudomicélio. A camada epitelial externa é caracterizada pelas mudanças distróficas e necrobióticas. O pseudomicélio penetra de 4 a 6 camadas das células epiteliais superficiais.

O diagnóstico diferencial da candidíase vulvovaginal, habitualmente é fácil de fazer. As características clínicas de outras infecções genitais podem ser muito parecidas.

O diagnóstico deve ser confirmado pela microscopia, que pode diferenciar rapidamente a candidíase de vaginites bacterianas e por trichomonas.

2.7. Tratamento e Prognóstico

Aproximadamente 25% das mulheres com sintomas de candidíase vulvovaginal não respondem à terapia inicial²⁵.

A *C. albicans* é responsável pela maior parte das infecções; a *C. tropicalis*, *C. glabrata* e muitos outros microrganismos de diferentes espécies são refratários à terapêutica utilizada no tratamento da candidíase vulvovaginal²⁵.

Durante anos, a violeta de genciana em solução aquosa a 2% foi a substância mais utilizada para o tratamento desta infecção, sendo considerado um agente eficaz, mas provoca manchas e as reações não são raras, podendo causar irritação no epitélio⁴³.

As drogas terapêuticas são principalmente em forma de drágeas e cremes aplicados topicamente.

Os dois grupos principais de antibióticos são os polienos e derivados dos imidazóis.

Antibióticos Poliênicos.

A nistatina é o principal membro do grupo dos polienos e mostrou-se um dos mais eficazes, contudo o tratamento das vulvovaginites não é completo com menos de três meses, devido as recidivas pré e pós-menstruais, provavelmente por alterações do pH vaginal. É recomendável que seja utilizado durante pelo menos três ciclos e num esquema mais rígido durante o período intermenstrual, 1 a 2 vezes por semana.

A metil-partricina é encontrado em forma de creme ou óvulo vaginal, 25.000 UI por 15 dias⁵¹.

A fungicidina³², sob a forma de creme ou óvulo (100.000 U), pode ser aplicada 2 x dia, durante 10 dias, podendo ser complementada por via oral (comprimidos de 250.000 U), 4 vezes ao dia. A clordantoina, derivada da hidantoina, sob a forma de creme vaginal, proporcionou bons resultados segundo Lacaz³².

Derivados Imidazólicos:

Miconazol: Somente na forma de creme vaginal a 2%, aplicação diária, durante quatorze dias.

Clotrimazol: Em creme ou comprimido vaginal, 0,05 a 0,1g diariamente, durante seis dias.

Econazol: Na forma de creme ou óvulo vaginal, 150mg diariamente, durante três dias.

Tioconazol: Pomada e óvulo a 6,5% em dose única ou creme a 2%, 3 vezes ao dia⁵¹.

Os derivados imidazólicos como clotrimazol, miconazol e econazol apresentam resultados semelhantes aos da nistatina, mas com menor tempo de tratamento, de 1 a 6 dias.

Fox¹³, estudando a eficácia de dose única de 500 mg de clotrimazol, encontrou concentrações do clotrimazol em secreção vaginal por vários dias após o tratamento sendo suficientes para a inibição da *C. albicans*. a adesão da *C. albicans* no epitélio celular ficar dificultado, devido à mudança do pH causado, pelo clotrimazol.

O itraconazol deve ser administrado na posologia de 200 mg pela manhã e à noite por um dia ou duas cápsulas (200 mg) uma vez ao dia durante três dias¹.

Os derivados triazólicos, são considerados tratamento oral ativo.

O ketoconazol, administrado em doses de 200 mg, 2 vezes ao dia por via oral mostrou eficácia semelhante aos tratamentos tópicos, mas tem sido associado a pequenos riscos de hepatotoxicidade, além de náuseas, dor de cabeça e até mesmo reações anafiláticas⁶⁵.

Depois de revisão da literatura, Odds⁴⁶ concluiu que a cura clínica de recorrência está relacionada com o total de doses altas e talvez longa duração da terapia.

Boag e cols.⁴ estudando o efeito da terapia vaginal antimicótica, verificou a eficácia do fluconazol 150 mg no tratamento de culturas positivas de candidíase vaginal atribuída a *C. albicans*.

A atividade antifúngica do fluconazol é devido à inibição da biossíntese do ergosterol, um esteroide essencial encontrado nas membranas celulares das hifas deste e de outros fungos.

Para pacientes com infecções recorrentes, é recomendada a terapia profilática com clotrimazol 500 mg tópico uma vez por ciclo menstrual. Alternativamente, também sugerem a aplicação de creme antimicótico na área perianal e perineal a fim de reduzir episódios sintomáticos de recolonização vaginal por *Candida*.

Witkin⁶⁹ encontrou níveis altos de IgE em secreções vaginais de mulheres com candidíase vulvovaginal, sugerindo que ocorre nestes casos uma hipersensibilidade local, talvez devido ao sêmen, espermicidas ou outros produtos químicos introduzidos na vagina ou presentes em alguns produtos como papel higiênico, sabonetes, tampão etc.

O tratamento ideal nestes casos é identificar o alérgeno causador e eliminar seu contato. Nestas pacientes o tratamento antifúngico convencional pode ser feito objetivando o controle do crescimento da *Candida albicans*, mas as pacientes continuarão suscetíveis à reinfecção.

O tratamento com anti-histaminicos traz alívio na sintomatologia e diminuição de IgE no fluido vaginal.

O valor da hiposensibilização no tratamento da CVVR ainda não foi bem estabelecido. Dependendo da melhora na metodologia e padronização, poderá torna-se a melhor terapia.

Prognóstico:

A candidíase vulvovaginal usualmente responde bem ao tratamento, mas a recorrência é comum; especialmente quando os fatores predisponentes são duplicados. Os casos crônicos podem

persistir por anos.

Os benefícios da terapia supressora devem ser avaliados devido à toxicidade dos agentes orais.

Vários estudos mostraram que a utilização da terapia oral e tópica estava associada com o ressurgimento da infecção sintomática em aproximadamente 50% das mulheres estudadas⁵⁷.

2.8. Resistência ao Tratamento

Ocasionalmente a vaginite fúngica ocorre devido à resistência de certas espécies de fungos. Este fato tem sido observado em pacientes com vulvovaginite crônica recorrente. Nestes casos, as pacientes são usualmente infectadas por *Saccharomyces cerevisiae* ou cepas *T. glabrata* ou *C. tropicalis*⁵⁷. Estes microrganismos, em geral, requerem altas doses de derivados azólicos, fluorocitosina e até mesmo anfotericina B.

Os testes de sensibilidade devem ser feitos nestes raros casos.

Os resultados dos testes de sensibilidade "in vitro" com derivados azólicos não se têm mostrado confiáveis quando correlacionados com a ação terapêutica "in vivo".

Os pacientes que apresentam resistência para um tipo de derivado azólico, nem sempre demonstram resistência cruzada com outros tipos de azólicos, incluindo os novos imidazólicos e triazólicos. Contudo, a resistência aos azólicos não está relacionada com resistência cruzada de agentes polienos e fluorocitosina, este último podendo ser de uso tópico ou sistêmico.

A aplicação tópica de fluorocitosina, pode levar à resistência da *Candida*.

– Diversos pesquisadores têm relatado sucesso no tratamento da CVVR com o uso padronizado pela imunoterapia alérgica, talvez devido à modificação da atividade da célula supressora feita pela imunoterapia da *Candida*.

Este tratamento é válido devido a possibilidade de algumas mulheres apresentarem hipersensibilidade vaginal local e não se beneficiarem com os métodos usuais de terapia.

2.9. Profilaxia, medidas de prevenção e educação em saúde

A profilaxia com baixas dosagens de ketoconazol oral, resulta em concentrações vaginais sub-inibidoras⁶¹.

Denerestein⁷ relatou a terapia com acetato de medroxi-progesterona durante 3 meses, no qual obteve redução da taxa de recorrência em 15 pacientes.

A terapia deve ser mantida na frequência suficiente para prevenir a recolonização e o crescimento vaginal da *Candida*.

A administração semanal de 500 mg de clotrimazol é tão eficaz quanto a terapia diária oral com ketoconazol na prevenção de candidíase recorrente vulvovaginal^{58, 56}.

A disponibilidade atual do fluconazol oral para o tratamento da vaginite por *Candida* tem fornecido uma outra opção como terapia profilática na prevenção da CVVR. A dose única de 150 mg obteve resultados excepcionais^{57, 54}.

Diversos estudos confirmaram o sucesso da manutenção do uso oral do Ketoconazol ou clotrimazol e miconazol tópicos, reduzindo a frequência de episódios sintomáticos como terapia profilática.

Uma outra alternativa é o uso da hipossensibilização com o preparo laboratorial do antígeno da *Candida*⁵⁷.

Têm sido frustrantes os resultados com tratamento oral utilizando antifúngicos a fim de prevenir a reinoculação do trato gastrointestinal, e o tratamento de parceiros assintomáticos é de valor duvidoso³⁹. Drogas como o ibuprofen, capazes de inibir as prostaglandinas têm sido investigadas como possíveis terapias antifúngicas convencionais em pacientes com candidíase recorrente.

Como medidas de prevenção e Educação em Saúde, baseia-se na educação em Saúde Pública em geral, esclarecendo sobre a infecção, sua transmissão e profilaxia. É importante também que a questão da sexualidade seja realmente focalizada de forma adequada pelas escolas, unidades de saúde, grupos e entidades comunitárias com estratégias que democratizem a informação e a educação inclusive de evitarem-se as doenças sexualmente transmissíveis e vivenciar sadamente, a sexualidade.

3. Estudo de amostra de prontuários de pacientes atendidas pelo setor de doenças sexualmente transmissíveis

3.1. Metodologia adotada

Para o desenvolvimento deste estudo monográfico realizou-se:

– Revisão bibliográfica pertinente ao tema da candidíase vulvovaginal, a partir de listagem obtida no Index Medicus da Biblioteca Central da Fiocruz.

– Análise de prontuários de pacientes selecionados a partir de uma amostra do atendimento realizado no período de agosto/89 a setembro/92 no Setor de D.S.T. da UFF, com coleta de dados e organização de tabelas referente às variáveis selecionadas. Estudo comparativo entre a técnica de Imunopexidase e o método de Papanicolaou como diagnóstico em 14 pacientes atendidas no Setor de DST da UFF.

– Concluindo-se, realizou-se comentários sobre os resultados obtidos neste estudo da amostra, confrontando aspectos teóricos com as variáveis estudadas na amostra.

3.2. Resultados e Discussão

Realizou-se o levantamento de 132 prontuários de pacientes do sexo feminino atendidas no Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Universidade Federal Fluminense, no período de agosto/89 a setembro/92, sendo encontradas 39 pacientes (33%) com infecção causada por *Candida*. Destas foi feita análise a fim de correlacionar os sinais, sintomas clínicos, fatores predisponentes e infecções associadas, dispostos nas tabelas seguidamente apresentadas.

Tabela I

Registro de sinais e sintomas clínicos

Sinais/sintomas clínicos	Nº	%
Leucorréia com prurido	26	66
Leucorréia sem prurido	3	7.6
Sem leucorréia	3	7.6
Sem prurido	—	—

Fonte: Levantamento da autora - Setor DST, 1992

Obs.: em 7 (18%) houve ausência de dados clínicos anamnese o número da porcentagem é referente aos 39 casos positivo 5 pacientes apresentavam leucorréia com prurido e exacerbação na fase pré-menstrual.

Tabela II

Registro de fatores predisponentes

Medicamentos	Nº	%
Contraceptivo oral	12	30
Antibióticos	3	7,6
História de diabete melito na família	9	23
Gravidez	4	20

Fonte: Levantamento da autora – Setor DST, 1992

Obs.: – em 15 (38%) houve ausência de dados clínicos/anamnese quanto ao uso de medicamentos
– 4 pacientes (10%) apresentavam história de diabete na família e utilizavam algum tipo de medicamentos

Tabela III

Ocorrência de Infecções Associadas

Infecções associadas	Nº	%
Condiloma acuminado	9	23
Gardnerella vaginalis	2	5
Herpes simples	2	5
Sífilis	1	2,5
Gonorréia	1	2,5

Fonte: Levantamento da autora – Setor DST, 1992

Na mulher adulta com atividade sexual, a candidíase vulvovaginal ocorre em 16 a 20% dos casos examinados³². Das 132 pacientes examinadas no setor de DST da UFF, 33% (39 casos) apresentavam CVV.

Na fase aguda surgem ardor e prurido vulvar, com leucorréia de intensidade variável. Nós observamos que 66% das pacientes (26 casos) apresentavam leucorréia com prurido e apenas em 3 casos foi observado leucorréia sem prurido, 3 eram assintomáticas; em 7 casos não foi possível obter informações devido a ausência de dados nos prontuários examinados. Os sinais e sintomas da vulvovaginite por *Candida* é decorrente de uma micotoxina não definida.

A CVV pode estar associada a outras infecções, havendo uma prevalência em mulheres com Citomegalovírus e com Herpesvírus e em menor incidência em associação com gonorréia³. Nós encontramos uma alta prevalência da candidíase, associada com condiloma acuminado, num total de 23% (9 casos positivos) e apenas 2 casos de herpes simples, 2 de gardnerella vaginalis, 1 de sífilis e 1 caso de gonorréia entre as 39 pacientes.

Quanto a análise de fatores predisponentes, observamos um predomínio de 30% (12 casos) de pacientes que faziam uso de contraceptivo oral. Muitos autores acham controverso o fato do uso de contraceptivo oral ser considerado como fator

predisponente, visto que pacientes com CVVR que evitam o uso de contraceptivos, continuam apresentando infecção vaginal recorrente⁶⁰. A fisiopatologia da infecção pela *C. albicans* em tais condições não está ainda bem esclarecida³².

Nós observamos 7,6% (3 casos) que usavam antibióticos e 10% (4 casos) de gravidez.

Reiss Apud Lacaz³², demonstrou que o estradiol e o pregnandiol, que aumentam durante a gravidez favorecem o desenvolvimento da *C. albicans* “in vitro”. O crescimento das hifas pode ser estimulado pelo nível de hormônio; durante o último trimestre ocorre uma diminuição da imunidade celular que é o fator determinante para o aparecimento da doença sintomática²⁶.

Quanto à Diabete, é conhecida a vulvovaginite relacionada com o aumento do glicogênio vaginal³². Não foi encontrado nenhum caso de diabética entre os 39 prontuários examinados, contudo em 9 casos (23%) apresentavam história de Diabete melito na família.

Para a observação da recorrência nestas pacientes, é necessário dar continuidade ao estudo atendendo novamente todas estas pacientes que apresentavam CVV, examinando-as 3 meses após o tratamento afim de notificar o percentual das mulheres que apresentaram recorrência.

A técnica de imunoperoxidase como diagnóstico imunocitoquímico, utilizando anticorpo policlonal anti *Candida albicans*, contribuiu em todos os casos estudados para o diagnóstico da doença, devido a sua alta sensibilidade, facilitando a visualização de elementos fúngicos, mesmo comparando com a técnica convencional da coloração pelo Papanicolau, que também mostrou ser positiva em todos os casos, porém com difícil visualização de hifas devido ao aglomerado de células inflamatórias nos esfregaços examinados. O estudo realizado pela autora, mostra ser a Técnica da Imunoperoxidase, importante para o diagnóstico da candidíase, principalmente na recorrência quando é necessário identificar a espécie infectante (utilizando anticorpos específicos). Contudo é cara e requer pessoal especializado para sua padronização, não sendo portanto indicada para a rotina. Vide em Anexo 1, a metodologia da técnica de Imunoperoxidase e em Anexo 2, três exemplos, em fotografias feitas pela autora de aplicação das técnicas citadas.

4. Conclusões

Ao contrário do que Odds e Cols.⁴⁷ encontraram em seus estudos, pudemos correlacionar o uso do contraceptivo oral e a presença de CVV em 30% das pacientes e 7,6% faziam uso de antibióticos. Na nossa casuística 23% tinham história familiar de diabete melito.

O maior índice de infecção associada foi com condiloma acuminado (23%). Outras associações ocasionais foram por *G. vaginalis* (5%), herpes simples (5%), sífilis (2,5%) e gonorréia (2,5%). O sintoma clínico mais encontrado foi prurido (66%). A leucorréia ocorreu em 73,6% e 7,6% das pacientes foram assintomáticas. Pudemos detectar a presença de CVV em 100% das gestantes (10% do total de pacientes) que procuraram o serviço por ocasião do trabalho.

A imunoperoxidase mostrou ser uma técnica que permite visualizar os elementos fúngicos da *Candida* mais facilmente que o Papanicolau, sendo porém de custo elevado o que inviabiliza o seu uso rotineiro, tendo sua principal aplicação nos casos de CVVR.

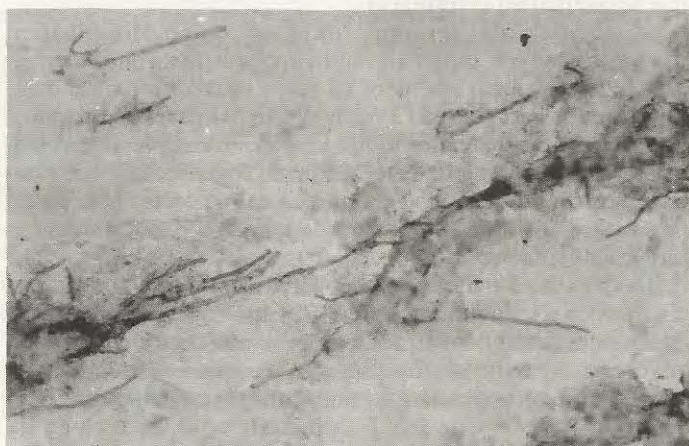
Anexos

1. Descrição da Técnica de Imunoperoxidase

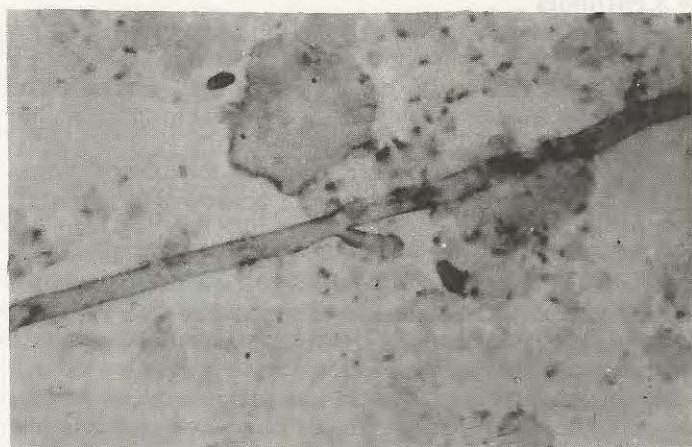
As lâminas de citologia foram lavadas em água corrente e destilada. Foi feito bloqueio da peroxidase endógena: H_2O_2 a 6% (20 vol.) diluída v/v em metanol durante 10 minutos. Lavagem em água corrente, destilada e tampão PBS (tampão fosfato salino). Incubação com soro normal de cabra (1:75); Incubação com Anticorpo policlonal obtido em coelho contra *Candida albicans* (1:2000) durante 18 horas a 4° C; lavagem em tampão PBS (3x). Incubação com o Complexo Avidina Biotina peroxidase (ABC Vector cod. PK 4000) durante 30 minutos a 37° C; lavagem em PBS e revelação com substrato cromogênico (H_2O_2 + 3 amino-9 ethylcarbazol). As lâminas foram contraincoradas com hematoxilina de Harris e montadas em gelatina glicerina.

* Todas as diluições dos soros foram feitas em tampão PBS.

2. Fotos elaboradas pela Autora, caracterizando as técnicas de diagnóstico.



Técnica de Imunoperoxidase com Anticorpo anti-*Candida albicans*. Micélio septado, hialino, delgado e blastoconídios - 40x.



Imunoperoxidase, detalhe de hifa hialina, septada, delgada e blastoconídios 100x.



Papanicolau, esfregaço evidenciando hifas de *Candida* 20x.

3. Figuras



hifa septada com blastoconídios-justa-septais (forma patagônica)



pseudo-hifas e blastoconídios (colonização)

Referências Bibliográficas

1. Almeida-Filho, G.L.; Passos, M.R.L. & Fonseca, G.C. Candidíase. *J. Bras. Doenças Sex. Transm.* 2 (2, 3, 4): 56-60, 1980. 2. Ashan, R.B. & Papadimitriou. What's new in the Mechanisms of host Resistance to *Candida albicans* infections. *Path Res. Pract.* 1986: 527-534, 1990. 3. Bingham, J.S. - Vulvo-vaginal candidosis an overview. *Acta Derm. Venereol. Suppl.* 121: 39-46, 1986. 4. Boag, F.C. et al. Comparison at vaginal flora after treatment with a clotrimazole 500 mg vaginal pessary or a fluconazole 150 mg capsula for vaginal candidosis. *Genitourin Med* 67: 232-234, 1991. 5. Bykov, V.L. Histopathology of human vaginal candidosis. *Mycoses* 35: 77-82, 1992. 6. Conant, N.F.; Smith, D.T.; Baker, R.D. & Callaway, J.L.W.B. Saunders Company, Cap. XI: 325-363, 1971. 7. Dennerstein G.J. Deport-Provera in the treatment of recurrent vulvovaginal candidosis. *J. Reprod Med* 31: 80-3, 1986. 8. Djou J.Y.; Blanchard D.K.; Halkias D.; Friedman H. Growth inhibition of *Candida albicans* by human polymorpho nuclear neutrophils: activation by interferon-gamma and tumor necrosis factor. *J. Immunol* 137: 2980-2984, 1986. 9. Dower J.E.; Garner R.E.; Refidi-Mengue R.N. Mannan as an antigen in cell-mediated immunity (CMI) assay and as a modulation of mannan-specific CMI. *Infect Immun* 57: 693-700, 1989. 10. Dupont, B. & Drouhet, E.; Cutaneous and ocular and osteoarticular candidiasis in heroin addicts new clinical and therapeutic aspects in 38 patients. *J. Infect. Dis.* 152: 577-591, 1985. 11. Edman J. et al. Zinc deficiency in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 155: 1082-5, 1986. 12. Esteves, J.A.; Cabrita, J.D. & Nobre, G.N. - Micologia Médica - Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa 1977. 13. Fox, G.N. - Single dose therapy for genitourinary infections. *APP* 36/31-111-116, 1987. 14. Friedrich E.G. Vaginites. *Pract ther* 28: 238-42, 1983. 15. Garcia-Tamayo J; Castillo G; Martinez A.J. Human genital candidosis. Histochemistry scanning and transmission electron microscopy. *Acta Cytol* (Baltimore) 26: 7-14, 1982. 16. Goldstein, Z. & Ideoprich, P.P. *Infect. Dis.* 1, 372-382, 1977. 17. Hasenclever, H.F. and Mitchell, W.O. and Lowew, J. Antigenic studies of *Candida* II. Antigenic relation of *Candida albicans* group A and group B to *Candida stellatoidea* and *Candida tropicalis*. *J. Bacteriol* 82: 574-577, 1961. 18. Hasenclever, H.F. & Mitchell, W.O. Antigenic studies of *Candida*. Observation of two antigenic groups in *Candida albicans*. *J. Bacteriol* 82: 570-577, 1986. 19. Horowitz B.J.; Edelstein S.W.; Lippman L. Sexual transmission of *Candida*. *Obstet Gynecol* 69: 883-6, 1987. 20. Horowitz B.J. Mycotic vulvovaginitis: a broad overview. *Am. J. Obstet Gynecol* 164(4): 1188-92, 1991. 21. Ideidenreich, F. & Dierch, M.D. *Candida albicans* and *Candida stellatoidea*, in contrast to other *Candida* species, bind i Cab. *Infect. Immun.* 50: 598-600, 1985. 22. Jansen, T.M. et al. Fungal morphology after treatment with itraconazole as a single oral dose in experimental vaginal candidosis in rats. *Am. J. Obstet Gynecol.* 165(5): pt 1: 1552-7, 1991. 23. Jovanovic, R. et al. Antifungal Agents V.S. boric acid for treating chronic Mycotic Vulvovaginitis. *J. Reprod. Med.* 36(8): 593-7, 1991. 24. Kalo-Klein, A. & Witkin, S.S., Prostaglandin E₂ enhances and gamma interferon inhibits germ tube formation in *Candida albicans*. *Infect. Immun.* 58: 260-2, 1990. 25. Kaufman, R.H. Establishing a correct diagnosis of vulvovaginal infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 158(4): 986-988, 1988. 26. Kinghorn, G.R. Vulvovaginal candidosis. *J. Antim. Chem.* 28 Suppl A, 59-66, 1991. 27. Kinsman O.S. & Collard A.F. Hormonal factors in vaginal candidosis in rats. *Infect Immun* 53: 498-504, 1986. 28. Klein R.S.; Harris C.A.; Small C.B. et al.; Oral candidiasis high risk patients as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl J. Med* 311: 354, 1984. 29. Kwon-Chung, K.J. et al. Evidence that *Candida stellatoidea* type II is a mutant of *C. albicans* that does not express sucrose inhibitable α -glucosidase. *Infect. Immun.* 58: 2804-2808, 1990. 30. Kurtz, M.B. Cortelyou, M.W. et al. Integrative transformation of *Candida albicans* using a cloned *Candida ADI2* gene. *Mol. Cell. Biol.* 6: 142-149, 1986. 31. Kwon-Chung, K.J. Medical Mycology. Lea & Febiger, cap. 13: 280-336, 1992. 32. Lacaz, C.S. - Candidíase - São Paulo: Ed. da Univ. de S.P.; pg. 113-120; 1980. 33. Lee J.C. & King R.D. Characterization of *C. albicans* adherence to human vaginal epithelial cells in vitro. *Infect Immun* 41: 1024-1030, 1983. 34. Lehman, P.E. et al.; Isoenzyme biotypes of *Candida* species. *J. Clin Microbiol.* 27: 2514-2521, 1989. 35. Loose, D.S. & Feldman D. Characterization of a unique corticosterone - binding protein in *Candida albicans*. *J. Biol. Chem.* 257: 4925-4930, 1982. 36. Medical Mycology. - Rippon, J.W. - W.B. Saunders Company, Cap. 8: 182-183, 1974. 37. Meech, R.J.; Smith, J.M.B.; Chewt. Pathogenic mechanism in recurrent genital candidiasis in women. *NZ Med. J.* 98: 1-5, 1985. 38. Merkos, J.M.W. et al. The Procedure nature of vaginal Candidosis and the problem of Recurrence. *Obstet. Gynecol. Surv.* 40: 493-504, 1985. 39. Merkos, A.R. et al. Oral and recurrent vulvo-vaginal candidiasis (letter). *Genitourin. Med.* 68(1): 61-2, 1991. 40. Merkos, J.M. et al. Chronic vulvovaginal candidosis: the role of oral treatment. *Br. J. Pract. Symp. Suppl.* 71: 81-4, 1990. 41. Milsom, I. & Forssman, L. Repeat candidiasis: Reinfection or Recrudescence? A review. *Am. J. Obst. Gynecol.* 152: 956-9, 1985. 42. Miyake T; Takeya K; Nomoto K; Muraoka J. Cellular elements in the resistance to candida infection in mice I. Contribution of T lymphocytes and phagocytes at various stages of infection. *Microbiol. Immunol* 21: 703-725, 1977. 43. Novak, E.R. - Tratado de Ginecologia. Guanabara Rogan 9ª Edição, 1977. 44. Odds, F.C. et al.; Analysis of *Candida albicans* phenotypes from different geographical and anatomical sources. *J. Clin. Microbiol.* 18: 849-857, 1983. 45. Odds, F.C. & Abbot, A.B.; A simple system for the presumptive identification of *Candida albicans* and differentiation of strains with the species. *Sabouraudia* 18: 301-317, 1980. 46. Odds, F.C.; Genital Candidiasis. *Clin. Exp. Dermatol.* 7: 345-354, 1982. 47. Odds, F.C. et al.; *Candida* concentrations in the vagina and their association with signs and symptoms of vaginal candidosis. *J. Med. Vet. Microbiol.* 26: 277-283, 1988. 48. Odds, F.C. et al. Epidemiology of Vaginal *Candida* infection: significance of numbers of vaginal yeasts and their biotypes. *EUR J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 25: 53-66, 1987. 49. Odds, F.C. et al.; *Candida albicans* strain types from the genitalia of patients with and without *Candida* infection. *EUR. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 15: 37-43, 1983. 50. Odds, F.C. *Candida* and Candidosis. Balliere Tindall, London, 1988. 51. Passos, M.R.L. - Doenças Sexualmente Transmissíveis. 3ª ed. Ed. Cultura Médica Pg. 125-1280, 1991. 52. Rigg, P. et al. Recurrent Allergic vulvovaginitis: treatment with *Candida albicans* allergen Immunotherapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 162: 332-6, 1990. 53. Siapco B.J.; Kaplan B.J. et al. Cytodiagnosis of *Candida* organisms in cervical smears. *Acta Cytol* 30: 477-80, 1986. 54. Sobel, J.D. Fluconazole maintenance therapy in recurrent vulvovaginal candidiasis. *Int. J. Gynecol. Obstet.* (in press). 55. Sobel, J.D.; Muller, G. & Buckley, H.R. Critical Role of Germ tube formation in the Pathogenesis of Candidal Vaginitis. *INFECT. Immun.* 44: 576-580, 1984. 56. Sobel, J.D.; Schmitt, C.; Mrewether, C. Clotrimazole treatment of recurrent and chronic *Candida* vulvovaginal. *Obstet. Gynecol.* 73: 330-4, 1989. 57. Sobel, J.D. Pathogenesis and treatment of Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin. Infect. Dis.* 14 (Suppl. 1): 5148-53, 1992. 58. Sobel, J.D.; Recurrent candida vaginitis: a rational approach to therapy. *Drug Ther.* 12: 41-55, 1982. 59. Sobel, J.D. & Optiz, M. Abst. Annu. Meet. Intersect. conj. Antimicrob. Agents Chemother. Abstr. 581, p. 198, 1987. 60. Sobel, J.D.; Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 152: 924 à 935, 1985. 61. Sobel, J.D. Management of recurrent vulvovaginal candidiasis with intermittent ketoconazole prophylaxis. *Obstet. Gynecol.* 65: 435-40, 1985. 62. Soll, Galask, R.; Isley, S.; Gopala Rao T.V.; Stone D.; Hicks J.; Schmid J.; Mac K.; Hanna C. Switching of *Candida albicans* during successive episodes of recurrent vaginitis. *J. Clin. Microbiol.* 27: 681-690, 1989. 63. Soll, D.R.; Langtimm, C.J.; Mc-Dowell, J.; Hicks, J.; Galask, R. High-frequency switching in *Candida* strains isolated from vaginitis. *J. Clin. Microbiol.* 25: 1611-1622, 1987. 64. Soll, D.R. High-frequency switching in *Candida albicans* and its relations to vaginal candidiasis. *Am. J. G. Obstet. Gynecol.* 158: 997-1001, 1988. 65. Van Dyke, G.; Veerman, F.R. & Haverkamp, H.C.H. Anaphylatic Reaction to Ketoconazole. *Br. Med. J.* 287: 1673. 66. Warnock, D.W. & Speller, D.C.E.; Epidemiological investigation of patients with vulvovaginal candidosis: application of a resistogram method for strain differentiation of *Candida albicans*. *Br. J. Vener. Dis.* 55: 357-361, 1979. 67. Witkin, S.S. Immunologic factors influencing susceptibility to Recurrent candidal Vaginitis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 34(3): 662-8, 1991. 68. Witkin, S.S.; Yu, I.R.; Ledger, W.J. Inhibition of *Candida albicans*-induced lymphocyte proliferation by lymphocytes and sera from women with recurrent vaginitis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 147: 809, 1983. 69. Witkin, S.S.; Jeremias, J.; Ledger, W.J. A localized vaginal allergic response in women with recurrent vaginitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 81: 412-6, 1988.