

Candidíase vaginal recorrente: manejo clínico

Recurrent vaginal candidiasis: clinical management

Otto Henrique May Feuerschuette¹
Sheila Koettker Silveira²
Irmoto Feuerschuette³
Tiago Corrêa³
Leisa Grandó⁴
Alberto Trepani⁵

Palavras-chave
Vaginite Candidíase

Key words
Vaginitis Candidiasis

Resumo

A candidíase vulvovaginal (CVV) é patologia extremamente frequente, atingindo 75% das mulheres em alguma fase da vida. Cerca de 5% delas terão candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR), definida como quatro ou mais episódios a cada 12 meses. Apesar de existirem fatores de risco conhecidos, a maioria dos episódios ocorre na sua ausência. Com base na apresentação clínica, microbiologia e fatores do hospedeiro, ela é classificada em complicada e não-complicada. Um espectro de sintomas comuns a outras patologias, e a ausência de métodos rápidos, simples e baratos de diagnóstico, tornam seu manejo um desafio, mesmo para os mais experientes. O exame padrão-ouro para confirmar a infecção é cultura em meio específico. O presente estudo tem por objetivo revisar os métodos diagnósticos da CVV e descrever o manejo da CVVR.

Abstract

Vulvovaginal candidiasis (VVC) is an extremely frequent pathology, affecting 75% of women in some phase of life. About 5% of them will have recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC), defined as four or more episodes every 12 months. In spite of known risk factors, most of the episodes happen in its absence. Based on the clinical presentation microbiology and factors of the host, it is classified in complicated and non-complicated. A spectrum of symptoms common to other pathologies, and the absence of fast, simple and inexpensive methods of diagnosis, turns it into a challenge even for experts. The gold standard exam to confirm the infection is a culture in specific medium. The present study has the objective of revising the diagnosis methods of VVC and to describe the management of RVVC.

¹ Médico assistente da Maternidade do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC); mestrando em Ciências da Saúde pela Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul); professor de Saúde Materno-infantil da Unisul – Florianópolis (SC), Brasil

² Médica assistente da Maternidade do Hospital Universitário da UFSC e da Maternidade Carmela Dutra; mestre em Ciências da Saúde pela UFSC – Florianópolis (SC), Brasil

³ Médico ginecologista; professor de Saúde Materno-infantil da Unisul – Florianópolis (SC), Brasil

⁴ Médica ginecologista; chefe do serviço de Tocoginecologia da UFSC – Florianópolis (SC), Brasil

⁵ Médico ginecologista; chefe do serviço de Tocoginecologia da UFSC; mestrando em Ciências da Saúde pela UFSC – Florianópolis (SC), Brasil

Endereço para correspondência: Otto Henrique May Feuerschuette – Rua Vidal Ramos, 100 - Centro - CEP: 88701-001 - Tubarão (SC), Brasil - E-mail: otton@unisul.br

Introdução

Queixas de sintomas vaginais são extremamente comuns, gerando cerca de 10 milhões de consultas por ano somente nos Estados Unidos.¹ Como os sintomas são inespecíficos, o autodiagnóstico, bem como o diagnóstico por telefone e a automedicação, são inaceitáveis. Talvez por não ter o mesmo glamour de outras patologias mais valorizadas, acaba-se relegando a segundo plano o estudo das vulvovaginites, doença cujo principal desafio é o diagnóstico correto. A inacurácia no diagnóstico leva a um número significativo de mulheres rotuladas como portadoras de infecção vaginal de repetição e tratadas contra uma suposta patologia que, na realidade, não estava associada ao agente suspeito.

Não se pode esquecer o alto custo que envolve o diagnóstico, tratamento e perda de produtividade no serviço, que em 1995 foi quantificado em cerca de um bilhão de dólares na América do Norte.²

Dentre as vulvovaginites, a candidíase vulvovaginal (CVV) é a segunda mais frequente, estimada em 17 a 39% dos casos, atrás somente da vaginose bacteriana (VB) com 22 a 50%. A CVV acomete 75% das mulheres em alguma fase da vida, sendo que 50% apresentam outros episódios e 5% têm candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR), definida como quatro ou mais episódios em um ano³(C). É causada por um único agente, porém o mecanismo de transformação da colonização em infecção é multifatorial. A *Candida albicans* é responsável por 85 a 90% dos casos, seguida pelas espécies *C. Glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* e *C. parapsilopsis*.

O objetivo desta revisão é analisar os métodos utilizados no diagnóstico da candidíase vaginal e o manejo dos casos recorrentes.

Metodologia

Realizou-se revisão bibliográfica utilizando os bancos de dados Medline, Lilacs e Biblioteca Cochrane, por meio das seguintes palavras-chave: *recurrent vaginal candidiasis*, *recurrent vaginitis* e *vaginal candidiasis*, a partir de 1995.

Discussão

Diagnóstico

Para o diagnóstico correto, mulheres com queixa de sintomatologia vaginal devem ser submetidas à avaliação padrão com medida do pH vaginal, teste de Whiff, microscopia à fresco e com hidróxido de potássio (KOH) a 10%.⁴

Manifestações clínicas

Irritação, ardência, eritema e prurido vulvar, eventualmente fissuras, disúria externa, dispareunia e secreção vaginal que pode variar de aspecto de talco molhado aderido à parede vaginal, com coloração esverdeada, até aparência fisiológica. O odor costuma ser incharacterístico e as paredes vaginais podem se encontrar hiperemiadas.

Nenhum desses achados é específico e sempre se deve ter em mente que uma grande quantidade de situações, infecciosas ou não, podem provocar queixas semelhantes. De fato, em algumas populações, a queixa de descarga vaginal e prurido vulvar é mais frequente nas pacientes com vaginose bacteriana (31%) e com flora normal (25%) do que nas com CVV (23%).⁵ Em 30% (de 7 a 72%) dos casos não se identifica agente causal, mesmo utilizando todos os métodos adequados de diagnóstico, o que configura uma situação fisiológica interpretada pela paciente como sendo evidência de doença. Essa situação leva à reflexão sobre como se distingue a normalidade e a doença.

O autodiagnóstico de vaginite está correto em 35% das mulheres que já tiveram CVV e em apenas 11% das que nunca tiveram a doença.⁶ A ausência de prurido torna o diagnóstico de CVV menos provável, com *Likelihood Ratio* (LR) de 0,18 a 0,79.⁷

Exame físico/office tests

A maioria das mulheres com sintomas vaginais pode ser rapidamente diagnosticada com a avaliação da secreção vaginal por microscopia. Deve ser realizado exame de rotina para pesquisar a presença de micélios ou esporos, característicos da candidíase, além de lactobacilos e polimorfonucleares (PMN), e também para afastar *clue cells* e *Trichomonas vaginalis*. O exame a fresco é realizado com material retirado das paredes laterais da vagina, com espátula de Ayre ou *swab*, que é então depositado em lâmina e misturado com uma ou duas gotas de solução fisiológica e coberta com lamínula. O exame é iniciado com aumento de quatro vezes, procurando locais com amostras representativas de material (>12 células epiteliais não-agrupadas por campo), mudando, então, para aumentos de 20 e 40 vezes.

Presença de relação leucócitos/células epiteliais maior que 1:1 ou mais de cinco leucócitos por campo de grande aumento (CGA) (40 vezes) sugere infecção e, na ausência de patógenos, justifica investigação de cervicite.⁸ Na VVC a flora é predominantemente composta de lactobacilos. Ocorre leve lise celular e presença de moderada (de 5 a 10/CGA) a grande (>20/CGA) quantidade de leucócitos. Identifica-se a presença da forma infectante (hifas) e de esporos. A espécie *glabrata* é menor que uma hemácia (de 2 a 8 micra) e contém hipofilamentos. A sensibilidade do método está diminuída nos casos de *Candida*

não-*albicans*, uso de técnica inadequada ou na presença de poucos organismos. A adição de uma ou duas gotas de KOH a 10% na secreção vaginal destrói os elementos celulares, facilitando a visualização das hifas e esporos, melhorando a sensibilidade da microscopia. A não-identificação do fungo na microscopia não descarta presença de VVC. A ausência de odor de peixe após contato com KOH aumenta a probabilidade de infecção fúngica.⁷ A quantidade de células parabasais (menores que as basais, ovas e com núcleo grande) está aumentada (>1/10 células basais) na diminuição dos níveis de estrógenos, situação não-favorável ao crescimento de fungos.

A sensibilidade da coloração de Papanicolau é de apenas 25% em pacientes com cultura positiva.⁹ A microscopia apresenta baixa sensibilidade, porém alta especificidade. Em 50% das pacientes sintomáticas com infecção confirmada por cultura para CVV, a microscopia é normal¹⁰(B). Avaliação com história e exame físico, medida de pH vaginal, teste de Whiff e microscopia, diagnóstica corretamente 60% dos casos de VVC, 70% dos casos de tricomoníase e 90% dos casos de vaginose bacteriana.¹¹

O pH vaginal não costuma estar alterado na VVC e, quando encontrado em valores normais (de 3,8 a 4,5), torna mais difícil a ocorrência de vaginose bacteriana, tricomoníase e vaginite atrófica.

Não se recomenda a realização de cultura da secreção vaginal como avaliação inicial pelo seu custo, demora do resultado e presença de falso-positivos por colonização assintomática. No entanto, nos casos resistentes, recorrentes e em mulheres sintomáticas com microscopia negativa, a cultura é mandatória para o correto diagnóstico.

Exames complementares

Quando necessária sua realização, a cultura deve ser semeada em meio de Sabouraud ou de Nickerson. Se disponível, o ágar cromogênico facilita diferenciação entre as espécies de *Candida*, sendo preferido na investigação da CVV¹²(B). Outros métodos, como aglutinação em látex, reação em cadeia da polimerase e sondas de DNA, são utilizados somente em pesquisa.

Testes de sensibilidade aos antifúngicos não tiveram sua utilidade validada, tendo algum benefício nas portadoras de alteração imunológica¹³(B).

Algumas situações apresentam sintomas similares, causando erro de diagnóstico, tais como hipersensibilidade local, reação alérgica ou química e dermatite de contato. A resposta alérgica local com anticorpos da classe IgE pode ser induzida por produtos presentes no papel higiênico, sabonetes e absorventes, bem como aloantígenos não-especificados presentes no sêmen do parceiro, capazes de provocar resposta alérgica virtualmente indistinguível

da CVV. A variedade que o genoma do fungo apresenta permite expressar virulência extremamente variável.

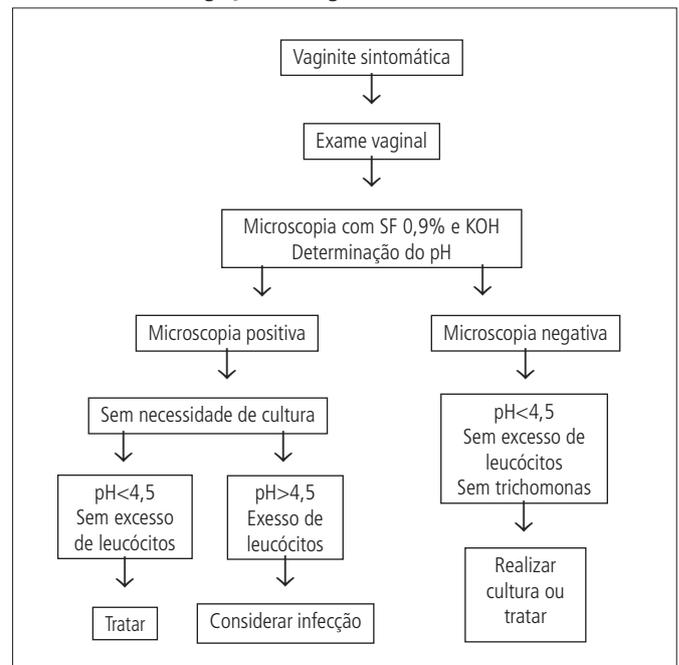
A investigação está sumarizada no Quadro 1.

Tratamento

A maioria dos casos ditos de repetição pode ser considerada uma sucessão de erros diagnósticos. As mulheres que realmente apresentarem CVVR, tendo os quatro ou mais casos devidamente documentados, devem se submeter à avaliação clínica e laboratorial visando a confirmar a presença do fungo, bem como a sua espécie, e descartar outras causas. Cerca de 10% das pacientes apresentam infecção mista, devendo o tratamento de cada agente ser realizado por via diferente, evitando-se o uso de cremes de amplo espectro.¹⁴

Nos casos de candidíase não-complicada (Quadro 2), todos os azólicos tópicos ou orais alcançam cura clínica e microbiológica de 80 a 95% em casos agudos na ausência de gravidez, e os poliênicos como nistatina alcançam 70 a 90%^{15,16}(A).

Quadro 1 - Investigação de vaginite⁹



Quadro 2 - Classificação da candidíase vulvovaginal³

VVC não-complicada
Esporádica
Intensidade leve a moderada
Espécie <i>albicans</i>
Na ausência de grávidas ou alteração imunológica
VVC complicada
Recorrente (quatro ou mais episódios por ano)
Severa
Espécie não- <i>albicans</i>
Comprometimento imunológico (diabetes, gravidez, imunossupressão)

O sucesso do tratamento da CVVR impõe inicialmente regime de supressão com dose prolongada de antifúngico oral, como fluconazol 150 mg (três doses, dias 1, 4 e 7) ou qualquer azólico tópico por sete a 14 dias, para alcançar remissão clínica e microbiológica antes de iniciar o regime de manutenção.⁴ Utilização de tratamento inicial de curta duração aumenta a chance de recidiva para 50% em três meses¹⁴(A). O uso de cetoconazol e itraconazol é uma boa opção nos episódios eventuais ou para supressão, não sendo escolha para manutenção por apresentarem mais efeitos colaterais.

O tratamento de manutenção pode ser realizado com fluconazol oral 150 mg uma vez por semana, clotrimazol vaginal 500 mg uma vez por semana ou 200 mg duas vezes por semana. Em estudo de 387 mulheres randomizadas para usar placebo ou fluconazol em dose de 150 mg, um comprimido nos dias 1, 4 e 7, seguido de 150 mg semanais durante seis meses, o grupo fluconazol manteve livres de sintomas 90,8% das mulheres em seis meses (35,9% grupo placebo), 73,2% em nove meses (27,8% grupo placebo) e 42,9% em 12 meses (21,9% grupo placebo)¹⁴(A). Após seis meses, a terapia é descontinuada, ficando a maioria das mulheres assintomáticas. Nos casos de recidiva, devidamente documentados pela cultura, reinicia-se regime de supressão seguido de manutenção com fluconazol semanal, dessa vez durante um ano.¹⁷ A decisão sobre como tratar as mulheres com recorrência, após a descontinuação do tratamento prolongado, é controversa. Existem relatos de mulheres que se tornaram assintomáticas, mas dependentes de tratamento com fluconazol, que foram acompanhadas por muitos anos sem manifestações adversas pelo uso contínuo da droga. Na realidade, a incidência de efeitos colaterais foi muito menor do que se estimava, sendo similar ao uso de placebo.¹⁴

Tentando diminuir a dose administrada, Donders utilizou fluconazol 200 mg, três doses em dias alternados, reavaliando em 14 dias e incluindo somente pacientes com cura clínica e microbiológica. Iniciado então 200 mg semanais por dois meses, nova avaliação clínica e microbiológica; se negativa, mantinham-se os 200 mg quinzenais por quatro meses; quando se repetia avaliação clínica e microbiológica, nas pacientes livres de cândida se mantinham os 200 mg mensais por seis meses. Pacientes que apresentavam clínica de VVC repetiam as três doses iniciais e reiniciavam a mesma dose de manutenção. As pacientes que se mantivessem colonizadas, porém sem sinais ou sintomas de VVC, mantinham a mesma dose por todo o ciclo. Pacientes com resposta pobre (dois ou mais episódios de VVC) à diminuição da dose foram mantidas com a dose que lhes mantinha assintomáticas. Cerca de 90% dessas pacientes se mantiveram livres de doença em seis meses, e 77% em um ano.¹⁸

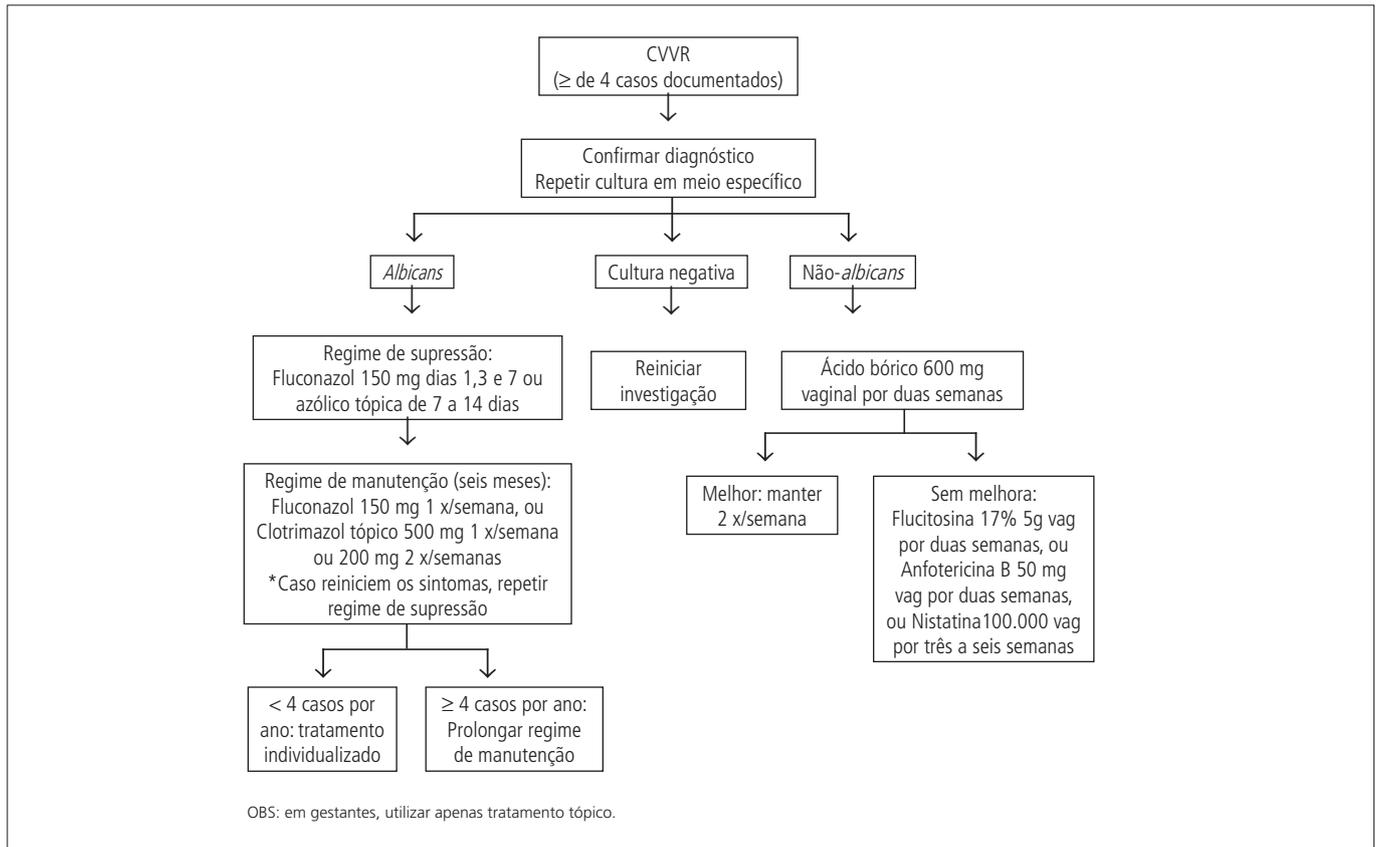
A *Candida glabrata* e outras espécies não-*albicans* apresentam maior resistência à terapia convencional com derivados azólicos, principalmente fluconazol. O diagnóstico clínico pode ser meramente suspeitado frente à secreção menos típica e mais aquosa, queixa de ardor/queimor mais intenso que de prurido, e nos casos resistentes e recorrentes, devendo sempre ser confirmado pela cultura em meio específico. O uso indiscriminado de antimicóticos azólicos elimina as cepas mais sensíveis, selecionando as mais resistentes e as não-*albicans*. O tratamento consiste na administração de ácido bórico 600 mg diariamente por via vaginal durante duas semanas, atingindo 65 a 70% de sucesso.¹⁹ Se necessário, faz-se manutenção com a mesma dose duas vezes por semana. Nos casos de falha, utiliza-se flucitosina a 17% 5 g a noite por via vaginal também durante duas semanas, que atinge mais de 90% de melhora, porém é mais cara e difícil de ser encontrada.²⁰ Também se descreveu o uso de anfotericina B supositórios vaginais de 50 mg durante 14 dias em pequenas séries de pacientes.²¹ Em casos refratários, propõe-se o uso de nistatina tópica 100.000 U diariamente durante três a seis meses.²² O uso de violeta de genciana não é recomendado em mucosas pelo CDC, pois seu corante pode aumentar a resposta inflamatória. O tratamento da CVVR está sumarizado no Quadro 3.

Tratamentos alternativos para CVVR com acetato de medroxiprogesterona 150 mg intramuscular a cada três meses, iogurte por via oral, terapia com lactobacilos, dessensibilização ao antígeno da *Candida*, e dieta pobre em carboidratos e açúcar carecem de dados que comprovem sua real eficácia.²³ As vacinas e a imunoterapia nunca tiveram seus resultados testados de forma conveniente, com protocolos standardizados, em estudos duplo-cegos, placebo-controlados, a ponto de se estabelecer sua aplicabilidade comercial.

Na realidade, apesar de existirem fatores de risco para o seu desenvolvimento, na maioria das pacientes com CVVR tais fatores não são identificados. Gravidez, *diabetes mellitus* mal controlada, imunossupressão, indivíduos com falha na produção de antígeno de Lewis, sexo oral passivo e atopia são situações relacionadas à CVV.

Quando a vulvite é intensa, associa-se corticoide tópico de baixa potência que, apesar do ardor da primeira aplicação, tem ação mais rápida que os azólicos, que demoram de 24 a 48 horas para iniciar sua ação. Banho de assento com bicarbonato e utilização de nistatina na vulva também produz boa resposta, pois seu emoliente é extremamente bem tolerado pela pele lesada³(C).

Atenção especial deve ser dada à situação em que a *Candida* está associada a outra patologia (dermatite de contato,

Quadro 3 - Manejo da CVVR

por exemplo), sendo considerada *innocent bystander*, com sinais e sintomas de VVC, microscopia negativa e cultura positiva, situação que nos induz ao tratamento com antifúngicos com melhora parcial ou piora do quadro, aumentando a resposta alérgica pelo contato com o emoliente do creme vaginal. Essa situação ocorre em até 10% dos casos de CVVR, e necessita associação de anti-histamínicos ou anti-inflamatórios orais por longo período (Quadro 4). Os anti-histamínicos, principalmente os mais recentes, não devem ser associados aos triazólicos orais pelo risco de cardiopatia^{3(C)}.

Na gravidez, restringe-se o tratamento à via vaginal, no mínimo por sete dias, estando os azólicos orais contraindicados.²⁵ Embora pareça controverso, o tratamento do parceiro sexual assintomático não é recomendado, não diminuindo as recidivas nas pacientes com CVVR.²⁶

O fluconazol tem reação cruzada com astemizole, cisaprida, anti-ácidos, anticoagulantes, anticonvulsivantes, hipoglicemiantes e teofilina, devendo ser evitada essa associação sempre que possível.

Quadro 4 - Tratamento da reação alérgica²⁴

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

Conclusão

A cultura da secreção vaginal é imprescindível para a confirmação diagnóstica de CVVR. O emprego de fluconazol oral por seis meses demonstrou ser eficaz no manejo dos casos recorrentes. O clotrimazol tópico semanal também é uma boa opção terapêutica. O uso de anti-histamínicos está indicado nos casos de resposta alérgica exacerbada.

Leituras suplementares

1. Kent HL. Epidemiology of vaginitis. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(4 Pt 2): 1168-76.
2. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Candida vaginitis: self-reported incidence and associated costs. *Sex Transm Dis.* 2000;27(4):230-5.
3. Sobel JD, Faro S, Force RW, Foxman B, Ledger WJ, Nyirjesy PR, et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(2):203-11.
4. Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep.* 2006;55(RR-11);1-94.
5. Lander D, Wiesenfeld HC, Heine P, Krohn MA, Hillier SL. Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(4):1004-10.
6. Ferris DG, Dekle C, Litaker MS. Women's use of over-the-counter antifungal medications for gynecological symptoms. *J Fam Pract.* 1996;42(6):595-600.
7. Anderson MT, Klink K, Cohn A. Evaluation of vaginal complaints. *JAMA.* 2004;291(11):1368-79.
8. Nyirjesy P. Chronic vulvovaginal candidiasis. *Am Fam Physician.* 2001;63(4): 697-702.
9. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet.* 2007;369(9577):1961-71.
10. Eckert LO. Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. *Obstet Gynecol.* 1998;92(5):757-65.
11. Carr PL, Rothberg, MB, Friedman, RH, Felsenstein D, Pliskin JS. "Shotgun" versus sequential testing: Cost-effectiveness of diagnostic strategies for vaginitis. *J Gen Intern Med.* 2005;20(9):793-9.
12. Houang ET, Chu KC, Koehler AP, Cheng AF. Use of CHROMagar Candida for genital specimens in the diagnosis laboratory. *J Clin Pathol.* 1997;50(7): 563-5.
13. Sobel JD, Zervos M, Reed BD, Hooton T, Soper D, Nyirjesy P, et al. Fluconazole susceptibility of vaginal isolates obtained from women with complicated Candida vaginitis: clinical implications. *Antimicrob Agents Chemoter.* 2003;47(1): 34-8.
14. Sobel JD, Wiesenfeld HD, Martens MGE, Danna P, Hooton TM, Rompalo A, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med.* 2004;351(9):876-83.
15. Reef SE, Levine WC, McNeil MM, Fisher-Hoch S, Holmberg SD, Duerr A, et al. Treatment options for vulvovaginal candidiasis. *Clin Infect Dis.* 1995;20 (Suppl 1):S80-90.
16. Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M, Bond CM, Mollison J, Ludbrook A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD002845.
17. Sobel JD. Candida vulvovaginitis [homepage on the Internet]. Up To Date [cited 2009 Sep 10]. Available from: www.uptodate.com.
18. Donders G, Bellen G, Byttebier G, Verguts L, Hinoul P, Walckiers R, et al. Individualized decreasing-dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(6):613.e1-9.
19. Sobel JD, Chaim W. Treatment of *Torulopsis glabrata* vaginitis: a retrospective review of boric acid therapy. *Clin Infect Dis.* 1997;24(4):649-52.
20. Sobel JD, Chaim W, Nagappan V, Leaman D. Treatment of vaginitis caused by *Candida glabrata*: use of topical boric acid and flucytosine. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(5):1297-1300.
21. Philips AJ. Treatment of non-albicans *Candida* vaginitis with anifoterin B vaginal suppositories. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;196(6):2009-12.
22. Say J, Jacintho C. Difficult-to-manage vaginitis. *Clinic Obstet Gynecol.* 2005;48(4):753-68.
23. Nyirjesy P. Vulvovaginal candidiasis and bacterial vaginosis. *Infect Dis Clin N Am.* 2008;22(4):637-52.
24. Linhares I, Giraldo P. Candidíase vulvovaginal recorrente: fisiopatogênese, diagnóstico e tratamento. *Rev Med Campinas.* 2005;14(4):373-8.
25. Lopez-Rangel E, Van Allen MI. Prenatal exposure to fluconazole: an identifiable dysmorphic phenotype. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73(11):919-23.
26. Fong IW. The value of treating the sexual partners of women with recurrent vaginal candidiasis with ketoconazole. *Genitourin Med.* 1992;68(3):174-6.