

UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO

MARIELI VEDOVATTO

VIVIANE MERLI SEGUNDO

**FREQUÊNCIA DE INFECÇÕES POR LEVEDURA DO
GÊNERO *CANDIDA*
EM MULHERES NÃO SINTOMÁTICAS**

BAURU

2010

UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO

MARIELI VEDOVATTO

VIVIANE MERLI SEGUNDO

**FREQUÊNCIA DE INFECÇÕES POR LEVEDURA DO
GÊNERO *CANDIDA* EM MULHERES NÃO
SINTOMÁTICAS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde como parte dos requisitos para obtenção do título de Farmacêutico, realizados sob orientação da Profa. Dra. Silvana Torossian Coradi.

BAURU

2010

MARIELI VEDOVATTO

VIVIANE MERLI SEGUNDO

**FREQUÊNCIA DE INFECÇÕES POR LEVEDURA DO
GÊNERO *CANDIDA* EM MULHERES NÃO SINTOMÁTICAS.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde como parte dos requisitos para obtenção do título de Farmacêutico, realizado sob orientação da Profa. Dra. Silvana Torossian Coradi.

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Ms. Daniela Barbosa Nicolielo
Universidade do Sagrado Coração

Profa. Dra Eliane Simionato
Universidade do Sagrado Coração

Profa. Dra. Silvana Torossian Coradi
Universidade do Sagrado Coração

Bauru, 7 de dezembro de 2010.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente quero agradecer as nossas famílias por toda a parceria com que nos acompanharam em toda essa longa jornada. Obrigado pelo incentivo e pela admiração desse curso que agora temos o orgulho de concluir;

À Universidade do Sagrado Coração, por tornar possível nossa formação;

À todos os professores do curso, pela paciência, dedicação e ensinamentos disponibilizados nas aulas, cada um de forma especial contribuiu para a conclusão desse trabalho e conseqüentemente para nossa formação profissional;

À profa. Dra Eliane Simionato pela colaboração indispensável na estrutura do trabalho;

Ao laboratório de biologia que cedeu a sua estrutura para realização dos experimentos;

À todas as voluntárias, que realizaram a coleta da secreção vaginal, tornando possível estes experimentos;

À biblioteca pelo auxílio;

Não caberia nesse espaço, caso fossemos citar um a um os nomes de todos os que nos ajudaram nesse percurso. Portanto a todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para que este trabalho fosse concluído com sucesso.

Muito obrigada, de coração.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Não poderia deixar de agradecer a profa. Dra Silvana Torossian Coradi, exemplo de profissional, pela sua paciência e tempo a nós dedicado e pela sua colaboração que foi indispensável ao desenvolvimento deste trabalho. Nossos sinceros agradecimentos.

*Se enxerguei longe,
foi porque me apoiei em
ombros de gigantes.*

Issac Newton

Resumo

Candidíase vulvovaginal é uma inflamação da mucosa em decorrência da infecção por leveduras comensais, especialmente pelas espécies de *Candida*, sendo *Candida albicans* a espécie mais isolada. A sintomatologia não é patognomônica e a suspeita clínica pode ser confirmada para auxiliar no diagnóstico. O objetivo deste estudo foi verificar frequência de infecções por levedura do gênero *Candida*, na mucosa vaginal de mulheres adultas de diferentes idades, não sintomáticas para esta infecções. Das 100 amostras, 43% se revelaram positivas para levedura do gênero *Candida*, sendo que a maior incidência foi observada em mulheres com faixa etária de 20 a 30 anos. Das voluntárias, 21 fazem utilizavam anticoncepcional e apresentaram cultura positiva para *Candida albicans*. Os sintomas mais frequentemente relatados foram disúria (39%), prurido (23%) e secreção amarelada (30%). A maior incidência da levedura foi identificada em mulheres que utilizam hormônios como método de anticoncepção e em 50% das que relataram diabetes. Nossos resultados foram ainda maiores que os relatados na literatura, e 15% das que foram identificadas com a levedura relataram não apresentar qualquer tipo de sintoma.

Palavras-chave: *Candida*, Candidíase, Vaginal, Infecção levedura.

Abstract

Vulvovaginal candidiasis is an inflammation of the mucosa due to the commensal yeast infection, especially by *Candida* species, *Candida albicans* being the most frequent species. The symptoms are not pathognomonic and clinical suspicion may be confirmed for the diagnosis. The aim of this study was to determine the frequency of infections by yeast of the genus *Candida* in the vaginal mucosa of adult women of different ages, not for this symptomatic infections. Of the 100 samples, 43% proved positive for yeast of the genus *Candida*, with the highest incidence was observed in women aged 20 to 30 years. Of the volunteers, 21 are used contraceptives and had positive culture for *Candida albicans*. The most symptoms frequently reported were dysuria (39%), pruritus (23%) and yellowish discharge (30%). The highest incidence of yeast was identified in women who use hormones as a method of contraception and 50% of that reported diabetes. Ours results were even higher than those reported in the literature, and 15% of which were identified with yeast show no reported type of symptom.

Keywords: *Candida*, Thrush, Vaginal Infections and Yeast.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** - Relação de frequência de cultura de secreção vaginal positivas e negativas para leveduras do gênero *Candida*. Pag. 18
- Figura 2** - Distribuição de frequências de cultura de secreção vaginal positiva para levedura do gênero *Candida* em mulheres de diferentes faixas etárias. Pag. 19

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO	10
2.0 OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo Geral.....	16
2.2 Objetivo específico.....	16
3.0 CASUÍSTICA E MÉTODO	17
3.1 População do estudo.....	17
3.2 Coleta.....	17
3.3 Procedimento	17
4.0 RESULTADOS.....	18
5.0 DISCUSSÃO	20
6.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
REFERÊNCIAS	24
APÊNDICE A.....	31
APÊNDICE B.....	32

1.0 INTRODUÇÃO

Vulvovaginite ou inflamação da mucosa vaginal e da vulva são patologias comuns na clínica ginecológica, podem ocorrer de forma sintomática ou oligosintomática, e com frequência ocorrem recidivas (NOWACK et al., 1999; FERRAZA et al., 2005; OLIVEIRA & SOARES., 2007).

Candidíase vulvovaginal é um distúrbio ocasionado pelo crescimento anormal de fungos, do tipo levedura comensais. Nos serviços de atendimento ginecológico as infecções do trato gastro-intestinal representam uma enfermidade de caráter relevantes, não só pela sua frequência e multiplicidade de agentes, mas também pelo seu reflexo negativo no aspecto social, emocional e reprodutivo de mulher. Dentre estas infecções destaca-se a vulvovaginite, que são infecções causadas principalmente por bactéria *Gardnerella vaginalis*, pelo protozoário *Trichomonas vaginalis* e por leveduras do gênero *Candida* (ZIARRUSTO et al., 2002).

Diferentes trabalhos realizados indentificaram que infecções vaginais por *G. vaginalis* variam de 8 a 75% das mulheres investigadas, *T. vaginalis* de 0 a 34% e *C. albicans* foi identificado de 2,2 a 30% dos casos (KONJE et al., 1991). A incidência de *Candida albicans* como microbiota vaginal em mulheres adultas e sem sintomatologia é de 15 a 20%. Esta Incidência aumenta para 30% nas mulheres grávidas (SOBEL, 1997). Essas leveduras são responsáveis por infecções fúngicas superficiais em indivíduos imunocompetentes e por infecções oportunistas em imunodeprimidos (PAULA, 1998).

Candida spp são fungos pertencentes à família *Cryptococcaceae*, subfamília *Cryptococoideae*. O gênero *Candida* é constituído de aproximadamente 200 espécies diferentes que apresentam a forma micelial e levedura. Apresentam-se sob forma

leveduriforme no estado saprofílico, estando associado à colonização assintomática; ou com formas filamentosas, observado nos processos patogênicos. Comportam-se como gram-positivo, com células diplóides com forma teleomórfica desconhecida, que é encontrado em diversos nichos corporais (LACAZ, 2002; ÁLVARES et al., 2007). Têm forma arredondada ou oval, formam colônias cremosas de cor branco porcelana, apresentam clamideoconídeo e pseudo-hifas em análise microscópica. São fungos de grande interesse médico, devido ao alto índice de infecções. As principais espécies identificadas nas infecções são *Candida albicans*, *C. stellatoidea*, *C. Krusei*, *C. guilliermondii*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. parapsiiosis*, *C. humicola*, *C. vini*, *C. visurathii*, *C. zeylanoides*, *C. rugosa*, *C. curvata* e *C. novogenis* (LACAZ, 2002; CHAFFIN et al., 1998).

Leveduras do gênero *Candida* possuem vários fatores de virulência, algumas estão ligados às células de *C. albicans*, que lhe confere capacidade de causar doença. Leveduras do gênero *Candida* são fungos geralmente presentes no trato gastrointestinal e na região perianal, e estão em equilíbrio com as bactérias da biota intestinal. Quando este equilíbrio é rompido, o fungo pode atingir tanto a região genital, como a boca e outras áreas úmidas da pele. Uma das causas decorrentes deste desequilíbrio pode estar relacionada com os hormônios, mas principalmente com as condições imunológicas do indivíduo. Mas mesmo assim a incidência de infecções por levedura do gênero *Candida* tem aumentado mesmo nos pacientes imunocompetentes. Esta relação é de grande interesse, pois a incidência de candidíase vaginal tem aumentando com as frequentes recidivas que podem ser decorrentes da falta de tratamento, resistência ao tratamento utilizado, falhas no sistema imunológico ou constante exposição aos fatores de risco (LACAZ, 2002; GIRALDO et al., 2005; EHRESTRÖM et al., 2005).

Na Inglaterra, observou-se um aumento no número de casos de candidíase vaginal de 28 para 37%, entre os anos de 1971 a 1981, de acordo com dados obtidos em clínicas de DST especializada nas doenças transmissíveis (KENT, 1991). Já na Itália, em estudo semelhante encontrou-se frequência de 34,1% de culturas positivas para *Candida* sp, em 2043 pacientes atendidas no ambulatório de ginecologia da Universidade de Pádua (SPINILLO et al., 1999). Ainda na Itália, estudos realizados com mulheres atendidas pelo serviço de ginecologia, onde confirmou a presença de *Candida* sp. Por teste CHROMágar em 79,3%, *C. albicans* foi identificado em 33,8% mulheres e *C. não-albicans* em 45,4%. Dentre as não albicans, *C. glabrata* apareceu em 28,5%, *C. krusei* em 6,9% e *C. tropicalis* em 9,5% (PARAZZINI, 2000).

No Brasil, estudo realizado no ano de 1996, pelo serviço de Planejamento Familiar do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, identificou frequência de candidíase vaginal em 25% das mulheres investigadas (ALEIXO NETO et al., 1999).

Mais recentemente, um estudo realizado pelo Laboratório de Microbiologia da Universidade Estadual de Santa Cruz – UESC – Ilhéus BA, Brasil entre os meses de Agosto de 2005 e Agosto de 2007, constatou um índice de 77 a 87% das mulheres investigadas nesse período (ALEIXO NETO et al., 1999 ; LINHARES et al., 2001 ; NOVIKOVA et al., 2002). Estima-se que aproximadamente 75% das mulheres adultas apresentem pelo menos um episódio de candidíase vaginal ao longo de sua vida, sendo que destas, 40 a 50% vivenciarão novos surtos e 5% atingirão o caráter recidivante (ZIMMERMANN et al., 2009).

Candidíase vaginal é um problema frequente durante a gravidez, e causa corrimento pruriginoso esbranquiçado. A infecção é até duas a dez vezes mais frequente em gestantes que em não-gestantes, e durante a gravidez sua erradicação é mais difícil, mesmo por que é

restrito a possibilidade de uso de medicamentos nessa situação. Antes da era dos antibióticos e corticóides, o número de infecções por fungos era bastante reduzido. Isso é particularmente verdade para as infecções por *Candida*, especialmente por *C. albicans*, que se apresentava como comensal, mas que, com as defesas comprometidas do indivíduo, se instala, invade tecidos e provoca danos. Concomitantemente, tem sido observada uma sensível elevação na frequência de candidíase vulvovaginal nos últimos anos, o que torna esse diagnóstico cada vez mais comum em ginecologia (ÁLVARES et al., 2007).

Embora um consenso sobre candidíase vulvovaginal recorrente não esteja bem estabelecido, a condição de recorrência é definida quando são diagnosticados pelo menos quatro episódios durante um ano, enquanto que as vaginites de repetição ocorrem esporadicamente, com até três episódios em um ano (RINGDAHL et al., 2000; FIDEL et al., 1996). Acredita-se que candidíase vaginal recorrente esteja relacionada com uma depressão nos processos imunes da mucosa normal, o que permitiria certa "tolerância" ao micro-organismo. Pelo fato de ser encontrada alta incidência de candidíase vaginal recorrente em mulheres com imunidade celular prejudicada, como pacientes sob terapia com corticosteróides, transplantados ou pacientes portadores do vírus HIV, têm-se postulado que deficiências na imunidade celular específica contra *Candida* desempenhem papel importante na susceptibilidade à candidíase primária e particularmente à candidíase vulvovaginal recorrente (ÁLVARES et al., 2007).

A resposta imune do tipo linfócito T (CD4) + citocinas Th1 e linfócito T (CD4) + citocinas Th2 são considerados um fator de grande importância para a susceptibilidade ou resistência à infecção por *Candida*. Onde a resposta Th1 acarreta em produção do interferon gama (INF- γ) e interleucina-2 (IL-2), que esta relacionado a resistência à *Candida*. Já a resposta do tipo Th2, com secreção de IL-4, IL-5 e IL-10, está relacionada a

susceptibilidade a este patógeno. (ROMANI et al., 1994; SPACCAPELO et al., 1995; TONNETTI et al., 1995).

A resposta imune tem papel fundamental na defesa contra agentes infecciosos, e no caso de candidíase vaginal, a proteína denominada *tool-like* receptor 2, encontrado nas células epiteliais vaginais, tem a capacidade de se ligar a componentes do fungo. Essa ligação desencadeia a liberação de citocinas, pelas células epiteliais que ativam a subclasse de linfócito TH1. Essa célula, da imunidade adaptativa, ativada produzem INF- γ , onde estes ativam os macrófagos que fagocitam e destroem a *Candida*. (WITKIN et al., 1987).

A resposta feita pelas células T é efetiva no mecanismo de defesa contra agentes intracelulares, como vírus, protozoários, fungos e bactérias intracelulares. As células T podem exercer sua função através da citotoxicidade mediada por células CD8 ou através da secreção de citocinas que irão ativar macrófagos para destruir os agentes intracelulares. CD4 + Th1 e células CD8+ produzem IL2 e IFN- γ ativam as células NK e o IFN- γ ativa os fagócitos (MURRAY et al., 1983).

Uma resposta alérgica pode ser causada por vários alérgenos, incluindo componentes do sêmen, medicamentos ou alérgenos ambientais. Esta resposta leva a liberação local de histamina, que é um potente indutor de prostaglandina E2 (PGE2), que possui ação inibitória potente sobre a imunidade celular, prevenindo a ativação dos linfócitos Th1 e, dessa forma, efetivamente inibe a imunidade anticândida. Além disso a PG E2 pode agir diretamente na transformação de *Candida albicans* de formas menos invasivas, os esporos, para mais invasivas, hifas. No caso do sêmen humano, pode ser um dos grandes agravantes, pois contém concentrações de PG E2 mais elevadas do que qualquer fluido corporal e além disso induz a produção de interleucina 10 (IL10), que inibe a resposta Th1, levando a

inibição da liberação do interferon gama, que é o indutor da ativação dos macrófagos, responsáveis pela fagocitose dos fungos (JEREMIAS et al., 1991; WITKIN et al., 1991; KALO-KLEIN et al., 1990; BEER et al., 1984).

Fatores genéticos também podem influenciar muito na susceptibilidade a desenvolvimento de sintomas clínicos em respostas à colonização vaginal por fungos. Mulheres geneticamente programadas para preferencialmente produzirem citocinas TH2 em resposta à *Candida* sp teriam maior suscetibilidade, já uma alta produção de citocininas TH1 ou baixa produção de citocininas TH2 pode levar a diminuição na susceptibilidade a desenvolver candidíase vulvovaginal recorrente (LINHARES et al., 2005).

Candidíase vaginal pode atingir mulheres de diferentes idades, com recaídas frequentes e na maioria dos casos, esses hospedeiros são portadores assintomáticos. Se, descartar o alto custo de diagnóstico, tratamento e perda de produtividade, conhecer a frequência com que esses casos ocorrem pode colaborar na compreensão da ocorrência da infecção e em modos de prevenção.

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Verificar a frequência de infecções por levedura do gênero *Candida*, na mucosa vaginal.

2.2 Objetivo específico

- Verificar a frequência de candidíase vaginal em diferentes faixas etárias.
- Correlacionar os fatores de risco e a frequência de infecção por leveduras do gênero *Candida*.
- Relatar os principais sintomas apresentados por mulheres contaminadas com levedura do gênero *Candida*.

3.0 CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 População do estudo

Mulheres adultas de diferentes idades, não sintomáticas para infecções por leveduras do gênero *Candida*.

3.2 Coleta

As mulheres participantes coletaram secreção da mucosa vaginal, parte externa, com zaragatoa (cotonete) estéril, ao acordar de manhã, antes de urinar ou de tomar banho. Após a coleta, zaragatoas, foram colocadas em tubo de ensaio contendo Agar sabouraud dextrose fornecido pelas responsáveis por este estudo. Os tubos com material coletados foram incubados em estufa a 30 °C, até o crescimento. Os tubos em que não ocorreu crescimento foram descartados após 30 dias de coleta e incubação.

3.3 Procedimento

Foram considerados positivos para leveduras do gênero *Candida* os inóculos em que houve crescimento de colônia cremosa, úmida, de cor branca-amarelada, em até 30 dias de incubação em estufa a 30 °C.

Foi calculado a frequência de infecção por leveduras do gênero *Candida* na população estudada dividindo-se o numero das amostras com crescimento positivo pelo total de coletas realizadas.

4.0 RESULTADOS

Das 100 amostras de secreções vaginais analisadas, 43% se revelaram positivas para levedura do gênero *Candida* (Figura 1), sendo que a maior incidência foi observada em mulheres com faixa etária de 20 a 30 anos. A relação de frequência de levedura do gênero *Candida* determinado em fração da idade esta demonstrada na figura 2.

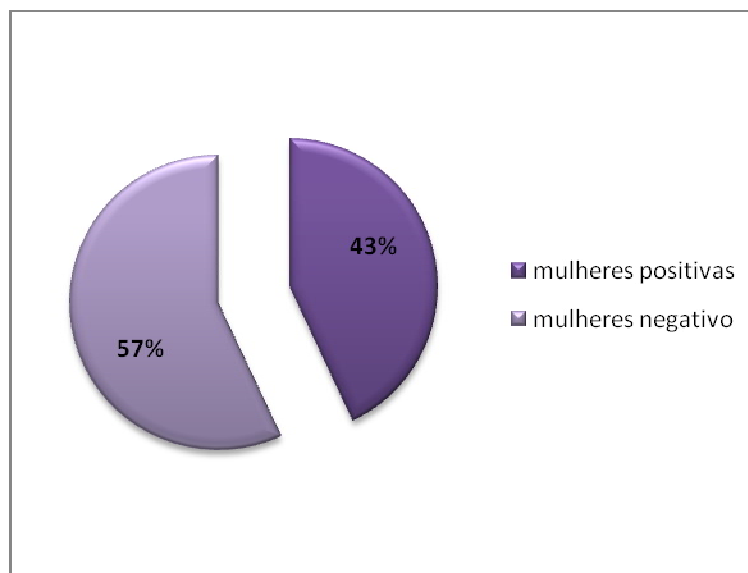


Figura 1. Relação de frequência de cultura de secreção vaginal positivas e negativas para leveduras do gênero *Candida*.

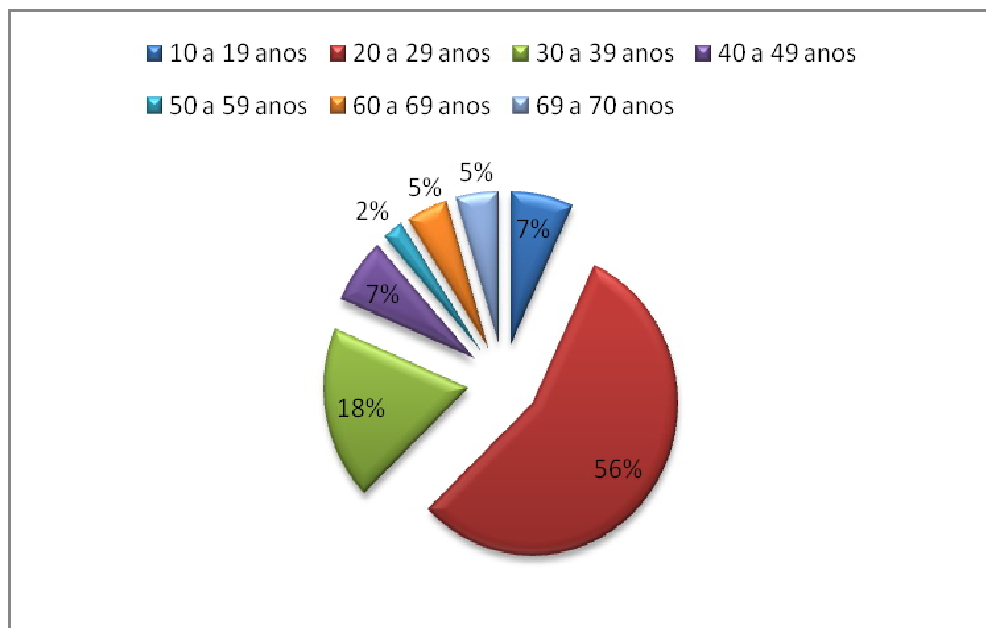


Figura 2. . Distribuição de frequências de cultura de secreção vaginal positiva para levedura do gênero *Candida* em mulheres de diferentes faixas etárias.

De todas voluntárias participantes desse estudo, 80 responderam ao inquérito proposto (Apêndice A). Com este questionário conseguimos determinar que 63 (78,8%) das mulheres relataram conhecer sobre candidíase vaginal, 56 (70%) relataram possuir vida sexual ativa, seis (7,5%) afirmaram estar com candidíase vaginal, duas (2,5%) declararam estar fazendo uso de antifúngico, oito (10%) declararam-se diabéticas, nenhuma era gestante, nenhuma fazia uso de cortisona. Dessas, 64 (80%) afirmaram realizar exame periódico ou de *Papanicolau* e apenas 59 (74%) repetem este exame anualmente.

Das voluntárias que responderam ao questionário, 47 (58,75%) relataram fazer uso de anticoncepcional, e dessas 21 (26,25%) apresentaram cultura positiva para levedura do gênero *Candida*. Os sintomas mais frequentemente relatados foram disúria(48,75%), prurido(28,75%) e secreção amarelada(37,5%).

5.0 DISCUSSÃO

Em seu estado saprófita, leveduras do gênero *Candida* vivem em equilíbrio com os demais micro-organismos do corpo, porém quando o equilíbrio é alterado esse micro-organismo passa para o estado patogênico, desenvolvendo a candidíase (REYES; ARENAS, 2007). Espécies de leveduras do gênero *Candida* são micro-organismos oportunistas, isolados de mucosas de mulheres normais, porém infecções são comuns, debilitantes e recorrentes (CORRÊA *et al.*, 2009). No presente estudo, foi possível identificar infecções por essas leveduras, na mucosa vaginal de 43% das mulheres, sendo 15% delas assintomáticas.

Entre os fatores predisponentes à candidíase vulvovaginal, destacam-se as condições que induzem imunodepressão, tais como a gravidez, o diabetes, o uso de corticosteróides, infecção pelo vírus HIV e nos casos de AIDS, ou o uso de antibióticos que alteram a biota vaginal normal.

Infecção da mucosa vaginal é patologia comum na clínica ginecológica. Dentre os principais agentes causadores, podemos identificar infecções por levedura do gênero *Candida*. Estima-se que aproximadamente 75% das mulheres adultas apresentem pelo menos um episódio de candidíase vaginal ao longo de sua vida, sendo que destas, 40 a 50% vivenciarão novos surtos e 5% atingirão o caráter recidivante (ZIMMERMANN *et al.*, 2009).

Neste trabalho, as amostras foram obtidas mediante auto-coleta, o que poderia ter comprometido a qualidade do material, mas das 100 amostras de secreções obtidas, quase metade se revelaram positivas para levedura. Esse índice se encontra acima ou em

concordância com os de outros pesquisadores (ALEIXO NETO et al., 1999 ; LINHARES et al., 2001 ; NOVIKOVA et al., 2002; MENDES et al., 2005).

Observa-se também uma maior incidência de mulheres infectadas na faixa de 20 a 30 anos. Esta faixa etária compreende mulheres em vida sexual ativa e muitas utilizando de medicação hormonal. É possível relacionar altos níveis de estrógeno e positividade para leveduras do gênero *Candida*, e há indícios de que o estrógeno possa reduzir a habilidade das células epiteliais de inibir a infecção pela levedura (HOLANDA et al., 2007; FIDEL et al., 2000). Em relação ao uso de anticoncepcional nossos achados apontaram que 26,25% das mulheres, identificadas com a levedura, estavam fazendo uso deste fármaco, que sendo a base de estrogênio, favorece a emergência de infecções causadas por *Candida*. Além disso, esse composto pode alterar a biota vaginal, aumentando o glicogênio da vagina, o qual servirá de nutriente importante ao crescimento do fungo e à instalação da candidíase (SAMRA, 2003).

Da análise de dados obtidos do inquérito aplicado, foram identificados seis casos de diabetes, sendo que três dessas mulheres declararam apresentar candidíase recorrente. A literatura frequentemente descreve essa patologia como fator de predisposição para a doença vaginal (LACAZ, 2002; GIRALDO et al., 2005; EHRESTRÖM et al., 2005). A explicação para esse fato pode estar relacionado aumento da concentração de glicogênio no conteúdo vaginal favorecendo a proliferação do fungo e conseqüentemente a infecção (BROOKS et al., 2000; DONDERS, 2002).

Este estudo reforça a grande frequência da levedura na mucosa vaginal, em muitos casos de modo assintomático. A infecção requer cuidados especiais, especialmente naquelas que apresentam fatores de risco e podem ocorrer de modo recidivante.

Futuros questionamentos envolvem a identificação das espécies mais frequentes nessa população e principalmente os níveis de resistência aos antifúngicos utilizados na rotina médica que eles poderiam apresentar.

6.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Grande parte (43%) das voluntárias deste estudo apresentaram colonização de mucosa vaginal para levedura do gênero *Candida*.
- A frequência de cultura positiva foi maior nas mulheres que afirmaram usar métodos contraceptivos hormonais.
- A grande maioria das voluntárias relataram não conhecer a doença candidíase.
- A maior frequência da infecção foi observada nas mulheres de etária de 20 a 30 anos.

REFERÊNCIAS

ALEIXO NETO,A; HAMDAN, J .S.; SOUZA, R.C. **Prevalência de *Candida* na flora vaginal de mulheres atendidas num serviço de planejamento familiar.** Rev Bras Ginecol Obstet. 1999;21(8):441-5.

ÁLVARES, C. A; SVIDZINSKI, T.I.E.; CONSOLARO, M.E.L. **Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras.** J Bras Patol Med Lab. 2007;43(5):319-27.

BEER, D. J.; ROCKLIN, R. E. **histamine-induced suppressor cell activity.** J allergy Clin Immunol. 73: 439-52, 1984.

BOATTO,F.H; MORAES, M.S.; MACHADO, A.P.; GIRÃO, M.J.B.C.; FISHMAN, O. **Correlação entre os resultados laboratoriais e os sinais e sintomas clínicos das pacientes com candidíase vulgovaginal e relevância dos parceiros sexuais na manutenção da infecção em São Paulo, Brasil.** Revista brasileira ginecol obstet. 2007; 29(2): 80-4.

BROOKS, G.F.; BUTEL, J.S.; MORSE, S.A. **Microbiologia Médica.** Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 21ª edição, 2000.

CHAFFIN, W.L. *et al.* **Cell wall and secreted proteins of *Candida albicans*: identification, function, and expression.** *Microbiol Molec Biol Rev*, v. 62, p. 130-80, 1998.

CORRÊA, P. R. *et al.* **Caravterização fenotípica de leveduras isoladas da mucosa vaginal em mulheres adultas.** *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 31, n. 4, p. 177-181, apr. 2009

DONDERS, G.G. **Lower Genital Tract Infections in Diabetic Women.** *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2002; 4:536-9.

EHRSTRÖM, S.M.; KORNFELD-DAN, T.; RYLANDER, E. **Signs of chronic stress in women with recurrent *Candida* vulvovaginitis.** *American journal of obstetrics and gynecology* 2005; 193:1376-81.

FERRAZA, M. H. S. H. *et al.* **Caracterização de leveduras isoladas da vagina e sua associação com candidíase vulvovaginal em duas cidades do sul do Brasil.** *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 27, n. 2, p. 58-63, 2005.

FIDEL, P. L. Jr.; CUTRIGHT, J.; STEELE, C. Effects of reproductive hormones on experimental vaginal candidiasis. *Infect Immun.* 2000; 68(2):651-7.

FIDEL, P. L. Jr.; SOBEL J.D.; **Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis.** *Clin Microbiol Rev.* 1996; 9(3):335-48.

GIRALDO, P.C.; GONÇALVES, A.K.S.; CORNETTA, M.C.M.; AMARAL, R.L.G.; GIRALDO, H.P.D. **Patotologia do Trato Genital Inferior**. Ed ROCA São Paulo 2005; (13): 140.

HOLANDA, A.A.R.; FERNANDES, A.C.S.; BEZERRA, C.M.; FERREIRA, M.A.F., HOLANDA, M.R.R.; HOLANDA, J.C.P., et al. Candidíase vulgovaginal: sintomatologia, fatores de risco e colonização anal concomitante. Rev Bras Ginecol Obstet. 2007;29(1):3-9.

JEREMIAS, J.; KALO-KLEIN, A.; WITKIN, S.S. **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.

KALO-KLEIN, A.; WITKIN, S.S. **Prostaglandin E2 enhances and gamma interferon inhibits germ tube formation in *Candida albicans***. Infect Immunol. 1990; 58(1):260-2.

KENT, H. L.; **Epidemiology of vaginitis**. Am J Obstet Gynecol. 1991;165(4 Pt 2):1168-76.

KONJE; J.C.; OTOLORIN, E.O.; OGUNNIYI, J.O.; OBISESAN, K.A.; LADIPO, A.O. **The prevalence of *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis* and *Candida albicans* in the cytology clinic at Ibadan, Nigeria**. Afr J Med Sci. 1991;20:29-34.

LACAZ, C.S.; PORTO, E.; MARINS, J.E.C; et al. **Tratado de Micologia Médica Lacaz**. São Paulo: Sarvier;2002

LINHARES *et al.* **Candidíase vulvovaginal recorrente: Fisiopatogênese, diagnóstico e tratamento.** Ver. Ciênc. Med, Campinas. 2005

LINHARES, I.M.; WITKIN, S.S.; MIRANDA, S.D.; FONSECA, A.M.; PINOTTI, J.A.; LEDGER, W.J. **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.

MENDES, C. L. *et al.* **Prevalência de *Cândida* sp. em infecções vaginais.** *News Lab-edição 68*- 2005.

MURRAY, H.W.; RUBIN, B.Y.; ROTHERMEL, C.D. **Killing of intracellular *Leishmania donovani* by lymphokine-stimulated human mononuclear phagocytes. Evidence that interferon-gamma is the activating lymphokine.** Journal of Clinical Investigation, 72:1506-1510, 1983.

NOVIKOVA, N.; RODRIGUES, A. MARDH, P.A. **Can the diagnosis of recurrent vulvovaginal candidosis be improved by use of vaginal lavage samples and cultures on chromogenic agar.** Infect Dis Obstet Gynecol. 2002;10(2):89-92.

NOWACK, L. D.; SILVA, M. L. C.; GUIMARÃES, L. M.; CEZAR, L. P.; NOGUEIRA, A. L.; FREIRE, N. M. S. **Estudo dos aspectos clínicos, epidemiológicos e atualização**

terapêutica das vulvovaginites por *Candida* sp., *Trichomonas vaginalis* e vaginoses bacterianas por *Gardnerella vaginalis*. J. Bras. Med., 77(5/6):46-50, nov.-dez, 1999.

OLIVEIRA, E. H.; SOARES, L. F. **Prevalência de Vaginites infecciosas através da Citologia Clínica: um estudo Laboratório Central de Saúde Pública do Piauí.** RBAC, vol. 39(1): 33-35, 2007.

PAULA, C.R. Candidíase. In: Zaitz C, Campbell, I.; MARQUES, A.S.; et al. **Compêndio de Micologia Médica.** Rio de Janeiro: Medsi; 1998. P.99-107.

PARAZZINI F, DI CINTIO E, CHIANTERA V, GUASCHINO S. **Determinants of different *Candida* species infection of the genital tract in women. Sporochrom Study Group.** *Eur J Obstet Reprod Biol*; 93(2):141-5, 2000.

REYES, J. V. e ARENAS, R. **Candidiasis mucocutânea.** Una Revision. *Revista Mexicana de Micología.* Xalapa, v. 25, p. 91-104, dic. 2007.

RINGDAHL, E.N.; **Treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis.** Am Fam Physician. 2000; 61(11):3306-12, 3317.

ROMANI, L.; PUC CETTI, P. MENCACCI, A.; CENCI, E.; TONNETTI, L.; BISTONI, F. **Neutralization of IL-10 up-regulates nitric oxide production and protects susceptible mice from challenge with *C. albicans*.** J Immunol. 152: 3514-21, 1994.

SAMRA, O.M. **Vulvovaginitis**. BMJ. 2003; 326:993-4.

SOBEL, J.D.; WIESENFELD, H.C.; MARTENS, M.; DANNA, P. HOOTON, T.M.; ROMPALO, A.; et al. **Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis**. N Engl J Med. 1998;13(5):335-46.

SPACCAPELO, R.; ROMANI, L.; TONNETTI L.; CENCI E.; MENCACCI, A.; SERO, G.; REED, S. G.; BISTONI, F. **TGF-beta is important in determining the in vivo patterns of susceptibility or resistance in mice infected with *Candida albicans***. J Immunol. 155: 1349-60, 1995.

SPINILLO, A.; CAPUZZO, E.; ACCIANNO, S.; SANTOLO, A.; ZARA, F. **Effect of antibiotic use on the prevalence of symptomatic vulvovaginal candidiasis**. American Journal Obstetric Gynecology. 180:14-7, 1999.

TONNETTI, L.; CENCI, E.; MANCACCI, A.; PUCETTI, P.; COFFMAN, R.L.; BISTONI, F.; ROMANI, L. **Interleukin-4 and -10 exacerbate candidiasis in mice**. Eur J Immunol. 25: 1559-65, 1995.

ZIARRUSTA, G.B. **Vulvovaginites candidiásica**. Rev Iberoam Micol, v.19, p. 22-4, 2002.

ZIMMERMMANN, J.B.; GOMES, C. M.; TAVARES, F. S. P.; PEIXOTO, I. G.; MELO, P. C. V.; REZENDE, D. F. **Complicações puerperais associadas á via de parto**. Rev Med Minas Gerais 2009; 19(2): 109-116.

WITKIN, S.S.; KALO-KLEIN, A.; GALLAND, L.; TEICH, M.; LEDGER, W.J. **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.

WITKIN, S.S. **Transient local immunosuppression in recurrent vaginitis.** Immunol Today. 1987; 8:360-3.

APÊNDICE A

Trabalho: Frequência de infecções por levedura do gênero *Candida* em mulheres não sintomáticas.

Questionário

Nome: _____ Data de nascimento: ___/___/____.

Estado civil: () casado () solteiro () outros

Aluno da USC () funcionário USC ()

- 1) Faz uso de anticoncepcional hormonal (pílula/injeção)? () sim () não
- 2) Apresenta candidíase? () sim () não () não sei
- 3) Já fez coleta vaginal antes? () sim () não
- 4) Faz uso de medicação vaginal? () sim () não
qual? _____
- 5) Possui algum desses sintomas?
() prurido (coceira)
() disúria (dor ao urinar)
() secreção vaginal amarelada (corrimento vaginal)
() hiperemiadas (vermelhidão no órgão)
() dispareunia (dor na relação)
- 6) Já apresentou esses sintomas anteriormente? () sim () não
- 7) Faz exame de papanicolau? () sim () não
- 8) Faz este exame anualmente? () sim () não
- 9) Possui vida sexual ativa? () sim () não

APÊNDICE B

TERMO DE CONSENTIMENTO

Título do Projeto: Frequência de infecções por levedura do gênero Candida em mulheres não sintomáticas.

Pesquisador responsável: Profa. Dra Silvana Torossian Coradi

Rua Djalma Teixeira 3-43, (14)3203-7459

Esta pesquisa será realizada na Universidade do Sagrado, Bauru, SP

- **Resumo:** Este trabalho utilizará como fonte de dados do questionário respondido de forma voluntária pelos participantes. Os questionários serão identificados pelo sexo, data de nascimento e curso realizado pelo aluno, e não pelo nome. Os dados analisados serão para a pesquisa de frequência de infecções por leveduras do gênero cândida.
- **Riscos e Benefícios:** Não haverá nenhum risco ou prejuízo para os participantes. Todos os dados serão sigilosos e não haverá qualquer tipo de perda ao aluno que não quiser participar desta pesquisa.
- **Custos e Pagamentos:** O aluno da USC que participar desta pesquisa não terá nenhum gasto ou prejuízo.

Eu..... entendo que, qualquer informação obtida sobre mim, será confidencial. Eu também entendo que meus registros de pesquisa estão disponíveis para revisão dos pesquisadores. Esclareceram-me que minha identidade não será revelada em nenhuma publicação desta pesquisa; por conseguinte, consinto na publicação para propósitos científicos.

- **Direito de Desistência**

Eu entendo que estou livre para recusar minha participação neste estudo ou para desistir a qualquer momento e que a minha decisão não afetará adversamente meu tratamento na clínica ou causar perda de benefícios para os quais eu poderei ser indicado.

- **Consentimento Voluntário.**

Eu certifico que li ou foi-me lido o texto de consentimento e entendi seu conteúdo. Uma cópia deste formulário ser-me-á fornecida. Minha assinatura demonstra que concordei livremente em participar deste estudo.

Assinatura do participante da pesquisa:

Data:.....

Eu certifico que expliquei a(o) Sr.(a), acima, a natureza, propósito, benefícios e possíveis riscos associados à sua participação nesta pesquisa, que respondi todas as questões que me foram feitas e testemunhei assinatura acima.

Assinatura do Pesquisador Responsável:.....

Data:.....