

DISBIOSE E SUA RELAÇÃO COM A CANDIDÍASE VULVOVAGINAL: UMA REVISÃO NARRATIVA

*Domingues, Sara de Oliveira Corrêa*¹; *Santos, Fernanda da Silva*²; *Oliveira, Suellen de*³

113

Resumo

A microbiota do trato gastrointestinal humano (TGI) apresenta uma função importante na resistência à colonização de microrganismos exógenos, pois compete por sítios de ligação e recursos, além de sintetizar substâncias antimicrobianas. Alterações no equilíbrio da composição da microbiota, do TGI, denominadas disbiose, são consideradas um fator de risco ao desenvolvimento de infecções causadas por fungos do gênero *Candida* sp. denominadas candidíase. O objetivo deste trabalho foi analisar como o uso de probióticos, associados ou não ao tratamento tradicional com antifúngicos, pode contribuir para o tratamento da candidíase vulvovaginal. Para isso, foi realizada uma revisão narrativa da literatura, com análise de livre interpretação, adotando uma abordagem qualitativa. Os estudos selecionados evidenciaram que o uso de probióticos para pessoas com candidíase vulvovaginal é seguro e eficaz, pois reduz os sintomas da candidíase e a sua recorrência, quando associados ou não aos antifúngicos convencionais. Ademais, o uso de probióticos é um importante recurso para estabelecimento e manutenção da microbiota saudável, contribuindo com a prevenção e tratamento da candidíase.

Palavras-chave: Disbiose; Candidíase; Microbiota.

Abstract

The microbiota of the human gastrointestinal tract (GIT) plays an important role in resistance to the colonization of exogenous microorganisms, as they compete for binding sites and resources, in addition to synthesizing antimicrobial substances. Alterations in the balance of the microbiota composition of the GIT, called dysbiosis, are considered a risk factor for the development of fungal infections caused by the genus *Candida* sp. – candidiasis. The aim of this study was to analyze how the use of probiotics, associated or not with traditional antifungal treatment, can contribute to the treatment of vulvovaginal candidiasis. For this, a narrative review of the literature was carried out with a qualitative approach. The selected studies showed that the use of probiotics for people with vulvovaginal candidiasis is safe and effective, as it reduces the symptoms of candidiasis and the recurrence of the disease, when associated or not with conventional antifungals. Furthermore, the use of probiotics is an important resource for establishing and maintaining a healthy microbiota, contributing to the prevention and treatment of candidiasis.

Keywords: Dysbiosis; Candidiasis; Microbiota.

¹ Graduada em biomedicina pelo Centro Universitário Celso Lisboa – RJ/Brasil

² Técnica na Coleção de Cultura de Fungos Filamentosos, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

³ Professora e orientadora de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Celso Lisboa – RJ/Brasil

Introdução

Microbiota e o trato gastrointestinal humano

O corpo humano é colonizado por uma complexa diversidade de mais de 100 trilhões de microrganismos que se localizam principalmente na pele e no trato gastrointestinal (TGI), respiratório e urogenital (Teixeira; Ferreira-Machado; Dias, 2021; Turnbaugh et al., 2007; Wang et al. 2017;). As atividades microbianas podem influenciar as funções celulares e as condições fisiológicas do corpo humano (Rackaityte; Lynch, 2020). Além disso, a microbiota tem um papel determinante na saúde e na doença (Wang et al., 2017).

Ao longo do TGI encontra-se o maior número e diversidade de microrganismos do corpo humano, tais como vírus, bactérias, arqueobactérias, protozoários e fungos (Borge; Escoto, 2013). Essa composição é influenciada por uma série de fatores extrínsecos e intrínsecos, incluindo o tipo de dieta, a idade, as funções imunológicas, o estado de saúde e a genética do indivíduo; assim como o uso de antimicrobiano, a sucessão microbiana, entre outros (Dias, 2021; Paiva et al., 2021; Rackaityte; Lynch, 2020; Teixeira; Ferreira-Machado; Turnbaugh et al., 2007).

Parte da microbiota do TGI humano é constituída por 335 espécies de fungos, pertencentes a 158 gêneros. A comunidade fúngica é constituída principalmente de leveduras, sobretudo espécimes de *Saccharomyces*, *Candida* e fungos filamentosos pertencentes aos filos Ascomycota, Basidiomycota e Zygomycota (Gouba; Drancourt, 2015). No TGI já foram encontrados espécimes de arqueias da espécie *Methanobrevibacter smithii* e do gênero *Nitrososphaera* (Hoffmann et al., 2013); além de mais de 15 diferentes gêneros de protozoários pertencentes a diversos grupos, como amebozoários, flagelados, protozoários amitocondriados, ciliados, apicomplexas e estramenópilos (Chabé; Lokmer; Segurel, 2017).

A microbiota viral do TGI é constituída principalmente por bacteriófagos, que além de modular as comunidades bacterianas, têm sido associados às doenças gastrointestinais e à eficácia do tratamento do Transplante de Microbiota Fecal (Zuppi et al., 2022).

No ecossistema intestinal, predominam numericamente as bactérias da espécie *Helicobacter pylori*; dos gêneros *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* e *Lactobacillus*; espécimes da família Enterobacteriaceae, Fusobacteriaceae e bactérias do grupo dos coliformes (Lynch, 2020; Paixão; Santos Castro; 2016; Rackaityte;). Destas bactérias, algumas são comensais e outras, simbioses (Liu et al., 2014; Moraes et al., 2014).

A microbiota do TGI aumenta a resistência à colonização por microrganismos exógenos, conferindo um papel essencial contra a invasão de patógenos oportunistas (Dias, 2021; Teixeira; Ferreira-Machado). Ela atua como uma barreira física, pois compete com microrganismos patogênicos por sítios de ligação na mucosa intestinal e por nutrientes, além de ser capaz de produzir e estimular a produção de substâncias antimicrobianas, como peptídeos antimicrobianos (Gallo; Hooper, 2012; Ramada, 2016; Teixeira; Ferreira-Machado; Dias, 2021). Além disso, favorece a manutenção da camada de muco intestinal (Borge; Escoto, 2013; Montalto et al., 2009; Sekirov et al., 2010; Vliet et al., 2010). Portanto, na ausência de uma microbiota intestinal saudável, um indivíduo se torna suscetível a diversas infecções (Sousa Moraes; Valente; Campos, 2021).

Um importante mecanismo de proteção é a capacidade da microbiota de estimular o TGI a sintetizar substâncias antimicrobianas como os peptídeos antimicrobianos — importantes componentes do sistema de defesa inato de plantas e animais — que restringem o crescimento dos microrganismos patogênicos (Montalto et al., 2009; Sekirov et al., 2010). Em humanos, as principais produtoras desse recurso são as células epiteliais que revestem o intestino, a pele e o trato respiratório (Gallo; Hooper, 2012; Cunha, 2014; Costa, 2014).

Entre as substâncias antimicrobianas produzidas pelo epitélio intestinal, encontram-se defensinas-catelicidinas-lectinas tipo C – peptídeos antimicrobianos que apresentam atividade contra fungos, bactérias, vírus e protozoários, promovendo uma regulação da composição da microbiota intestinal (Gallo; Hooper, 2012).

Uma microbiota saudável é capaz de produzir substâncias antimicrobianas como bacteriocinas e Epidermina, PeP5 e Epilancina. Ademais, estimulam a expressão de peptídeos antimicrobianos do tipo ácidos graxos de cadeia curta, dentre os quais encontram-se butirato, propionato e acetato, que possuem propriedades importantes ao promoverem um efeito trófico, levando a um crescimento e *turnover* (relação entre a síntese e a degradação celular) de células epiteliais e promovem a diferenciação celular (Gallo; Hooper 2012; Hamer et al., 2008; Sekirov et al., 2010).

Espécimes de *Faecalibacterium prausnitzii* são um dos principais produtores de butirato (ZUPPI et al., 2022), enquanto algumas espécies de *B. thetaiotaomicron* e *Listeria innocua*, podem levar a uma redução da eficiência dos peptídeos antimicrobianos dada a presença de lipopolissacarídeos (LPS), substância presente na superfície da bactéria patogênica, que contribui o processo de patogênese bacteriana (OLIVEIRA et al., 2021).

Disbiose

O termo disbiose refere-se a qualquer alteração no equilíbrio da composição da microbiota da cavidade oral ou do TGI (Chabé; Lokmer; Segurel, 2017; Paiva et al., 2021; Tomasello et al., 2016). As principais causas dessa alteração são o uso indiscriminado de medicamentos como antimicrobianos, antiácidos, anti-inflamatórios, laxantes, anticoncepcionais, estrógenos, corticoides, além do estresse, a exposição excessiva às toxinas ambientais (exemplos: poluentes do ar e pesticidas) e certos padrões alimentares (Almeida et al., 2009; Myers; Hawrelak, 2004). Fatores como idade, imunidade do indivíduo, pH intestinal, hipocloridria gástrica e tempo de trânsito intestinal são outros fatores considerados importantes desencadeadores de disbiose (Almeida et al., 2009; Myers; Hawrelak, 2004).

A disbiose, seja por alterações quantitativas ou qualitativas da microbiota gastrointestinal, pode provocar alteração metabólica dos microrganismos e do hospedeiro, além de favorecer o aumento da permeabilidade intestinal e um supercrescimento bacteriano. Essas alterações podem favorecer o acesso de microrganismos patogênicos à circulação sistêmica (Paiva et al., 2021).

A disbiose gastrointestinal pode ser diagnosticada por meio do exame clínico, no qual é investigada a ocorrência de constipação crônica, flatulência, distensão abdominal, fadiga, mudanças de humor e até mesmo depressão (Paiva et al., 2021). Exames bioquímicos como nível de vitamina B12 e proteínas séricas podem identificar deficiências nutricionais associadas à disbiose gastrointestinal. Análise de culturas bacterianas fecais e da composição fecal, como triacilgliceróis, colesterol, ácidos graxos de cadeia curta, fibras, quimiotripsina e pH também podem auxiliar no diagnóstico (Paiva et al., 2021). Se houver a suspeita de supercrescimento bacteriano no intestino delgado, pode-se coletar o aspirado por meio de sonda e posteriormente realizar uma cultura dele para avaliar a composição bacteriana (Bures et al., 2010; Paiva et al., 2021; Zilberstein et al., 2007).

Disbiose e candidíase

Em um organismo saudável há um estado de harmonia na microbiota intestinal devido às interações que ocorrem entre os microrganismos, principalmente, entre fungos e bactérias. Essa interação cria um equilíbrio entre o sinergismo de *Candida albicans*/*Streptococcus* sp. e o antagonismo *Candida albicans*/*Lactobacillus* sp. (Wang et al., 2014). A *C. albicans* é o principal agente etiológico de candidíase, dentre cerca de 180

espécies de *Candida* associadas a tal enfermidade (Basmaciyan et al., 2019). A microbiota bacteriana pode modular a colonização de *C. albicans* por meio da produção de metabólitos bacterianos que limitam a proliferação fúngica e a sua virulência (Noverr; Huffnagle, 2004).

Existem mais de 20 espécies de *Lactobacillus* na vagina de pessoas saudáveis. As cepas mais comuns são *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus jensenii* e *Lactobacillus gasseri*. A ação de proteção dos *Lactobacillus* para o organismo se dá por meio de diferentes mecanismos, incluindo a produção de compostos antibacterianos, como o ácido láctico, o ácido butírico, o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), bacteriocinas e biosurfactantes; pela capacidade de prevenir a invasão e inibir o crescimento de *Candida albicans in vivo*; além de ativação do sistema imunológico e estímulo a produção de vários tipos de citocinas. (Liao et al., 2019; Noverr; Huffnagle, 2004).

Produtos dietéticos também podem contribuir com o processo de proteção contra infecções, o caso do triptofano, que exerce atividade antifúngica por aumentar a reatividade da mucosa à *Candida albicans* (Zheng et al., 2007). Ademais, o aminoácido induz as bactérias da microbiota a secretar interleucina-22 (IL-22), que reforça a imunidade da barreira epitelial, assim como estimula o TGI a produzir peptídeos antimicrobianos, favorecendo a homeostase microbiana (Cavalcante et al., 2020; Zelante et al., 2013; Zheng et al., 2007). A IL-22, que estimula a proliferação epitelial, e a interleucina-17 (IL-17), que promove a produção de citocinas e peptídeos antimicrobianos, são chamadas de protetoras epitéllicas, pois estão relacionadas ao recrutamento e à ativação de neutrófilos, além de estimular as células epiteliais a liberarem β-defensinas antifúngicas (Cavalcante et al., 2020; Netea et al., 2015).

Na vagina a interação entre *Candida* sp. e as células epiteliais provoca a liberação de citocinas inflamatórias, que induzem a ativação de células apresentadoras de antígenos e células fagocíticas (Hani et al., 2015). A ativação de macrófagos leva à secreção de citocinas e quimiocinas, envolvidas na estimulação e sinalização de neutrófilos (Hani et al., 2015; Kullberg et al., 1999). As citocinas inflamatórias como Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-α), Interleucina-6 (IL-6) e Fator Estimulador de Colônia de Granulócitos (G-CSF) estão envolvidas na estimulação e sinalização dos neutrófilos, impedindo o dimorfismo da fase leveduriforme a filamentosa (Naglik et al., 2017). Segundo Noverr; Huffnagle (2004) a conversão da fase de levedura para a forma hifal está associada ao aumento da virulência e da invasividade da mucosa.

O processo de transição do estado comensal para patogênico requer um hospedeiro suscetível e a passagem do estado leveduriforme para filamentosos, que dá ao fungo uma capacidade maior de invasão ao hospedeiro (Hube, 2004). A forma de levedura é a que predomina durante a fase de colonização no hospedeiro saudável, enquanto a forma de hifas surge em situações de comprometimento do sistema imunológico. Isso ocorre porque a hifa transpõe barreiras com mais facilidade, devido a sua forma filamentosa, enquanto a levedura, por sua morfologia arredondada, se dissemina com maior eficiência. Portanto, ambas as formas são de grande importância na patogênese, uma vez que são requeridas em diferentes situações no hospedeiro (Brown; Gow, 1999; Soares et al., 2018).

O intestino é a principal origem da *Candida albicans* encontrada no sangue. Isso é possível dada a sua grande capacidade invasiva (Gouba et al., 2015; Zhu; Filler, 2010). Alterações que levam à redução da ação do sistema imunológico, como neutropenia, danos à barreira mucosa e à disbiose da microbiota bacteriana, são os principais fatores de risco para a invasão desse fungo e do surgimento de candidíase (Goyer et al., 2016; Ziarrusta, 2002). A *Candida albicans* está associada a cerca de 85% a 95% dos casos de candidíase, enquanto outras espécies de *Candida* como a *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* e a *Candida guilliermondii*, representam aproximadamente 10% dos casos (Linhares et al., 2019).

Microrganismos comensais, como os do gênero *Candida*, podem se tornar patogênicos quando o sistema imunológico sofre alterações, comprometendo sua função de defesa, se tornando imunodeprimido ou imunocomprometido. Essas alterações podem ser oriundas de fatores como envelhecimento, prematuridade, doenças degenerativas, imunodeficiências congênitas ou adquiridas no decorrer da vida e até mesmo induzida por tratamentos médicos (Colombo et al., 2003).

As leveduras que habitam no intestino podem chegar à vagina por meio da autoinoculação, processo chamado de transmissão endógena (Álvares; Svidzinskil; Consolaro, 2007), sendo o reto o principal reservatório de *Candida* sp. (Campinho; Santos; Azevedo, 2019). Após a chegada à vulva e à vagina, esse fungo pode se proliferar (Álvares; Svidzinskil; Consolaro, 2007), provocando a candidíase vulvovaginal, caracterizada por prurido, ardor, dispareunia, presença de corrimento vaginal com característica semelhante à nata de leite, ardor ao urinar e sensação de queimadura, edema e hiperemia na vagina e na vulva (Sobel, 1990). O tratamento medicamentoso depende do critério médico, quadro clínico e característica de cada paciente. Dentre os fármacos mais utilizados temos os

compostos azólicos, como imidazóis (butoconazol, clotrimazol, miconazol e cetoconazol); triazóis (fluconazol e terconazol) e polienos (anfotericina B e nistatina), utilizados por vias tópicas ou sistêmicas, com recomendação de tratamento conjunto do(a) parceiro(a) sexual (Ziarrusta, 2002; Soares et al., 2018).

Diferentes situações podem levar ao surgimento da candidíase vulvovaginal, entre elas traumas provocados na mucosa durante a atividade sexual com penetração vaginal; substâncias utilizadas para a higiene íntima que podem alterar o equilíbrio do pH; o uso de absorventes, de roupas apertadas e peças íntimas de tecidos sintéticos, pois reduzem a aeração na vagina, tornando o local mais úmido; uso de dispositivo intrauterino (DIU); gravidez e uso de anticoncepcionais (Foxman, 1990; Holanda et al., 2007; Okungbowa; Isikhuemen; Dede, 2003; Patel et al., 2004).

A microbiota saudável da região vaginal apresenta uma alta concentração de bacilos de Döderlein, que impede ou dificulta a adesão e o crescimento de patógenos, visto que podem produzir bacteriocinas, além de competir por nutrientes e receptores de ligação das células (Neves et al., 2019). Esses *Lactobacillus*, por meio de processos fermentativos, catabolizam açúcares e produzem ácido láctico, conferindo à vagina um pH em torno de 3,8 a 4,2 (Neves et al., 2019; Zimmermann et al., 2009).

Essa acidez cria um ambiente favorável à fixação da microbiota lactobacilar no epitélio vaginal, além de inibir ou matar outros microrganismos, com exceção das leveduras, que têm a capacidade de se proliferar em ambientes ácidos (Álvares; Svidzinskil; Consolaro, 2007). Desta forma, a utilização de antimicrobianos sistêmicos ou tópicos promove a destruição da microbiota vaginal, principalmente dos bacilos de Döderlein, o que reduz a competição para colonização do substrato, favorecendo o surgimento da candidíase vulvovaginal (Neves et al., 2019).

Outro elemento de risco para a candidíase vulvovaginal é a presença do ciclo menstrual regular, devido ao pico de estradiol (Ozcan et al., 2006). Isso se deve ao fato de que altos níveis de hormônios sexuais femininos elevam a disponibilidade de glicogênio no ambiente vaginal, aumentando a oferta nutricional para o desenvolvimento de leveduras (Álvares; Svidzinskil; Consolaro, 2007; Neves et al., 2019). Portanto, o uso de contraceptivos orais com altas doses hormonais e a terapia de reposição hormonal também são fatores de risco para o surgimento de candidíase (Oliveira; Schmidt, 2021; Rosa; Rumel, 2004). Ademais, como os hormônios sexuais têm variação na sua concentração nas

diferentes fases da vida, sobretudo na gestação, a microbiota de bacilos de Döderlein também sofre a influência desta variação hormonal (Giraldo et al., 2018).

Pessoas do sexo feminino portadoras de diabetes tipo 1 ou tipo 2, não controlada, apresentam alterações metabólicas como o aumento dos níveis de glicogênio, favorecendo significativamente à infecção e colonização por espécies de *Candida*. Logo, o controle glicêmico adequado, associado às mudanças comportamentais, reduzem o risco de colonização por *Candida* sp. em portadoras de diabetes tipo 1 ou tipo 2 (Leon et al., 2002).

Um estudo transversal realizado por Holanda et al. (2007), com 99 pessoas com vulvovaginite entre 17 e 68 anos, identificou uma associação entre a candidíase vulvovaginal, o uso de roupas justas e/ou sintéticas e a presença de doenças alérgicas, como rinite e asma brônquica. Das 294 amostras coletadas, 46% (134) das culturas das amostras vaginais e 105 (36%) das amostras anais foram positivas para *Candida* spp.; nas amostras vaginais positivas oriundas de 93 pacientes, 69% estavam infectadas por *C. albicans* e 31% com outras espécies de *Candida*, como *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*. Porém, em duas culturas houve associação entre *Candida albicans*, *Candida glabrata* e *Candida guilliermondii*. A análise dos resultados revelou que há um aumento de até 4,9 de chance de uma pessoa com infecção anal por *C. albicans* desenvolver candidíase vulvovaginal (Holanda et al., 2007).

Além da candidíase vulvovaginal também pode haver candidíase oral, cutânea, mucosa, sistêmica e invasiva (Álvares; Svldzinskil; Consolaro, 2007). Situações clínicas como uso de próteses dentárias, tabagismo, alterações de barreira de mucosa, trocas de epitélio, alterações salivares, hormonais, nutricionais e imunológicas são alguns dos fatores que predisõem a candidíase oral (Urizar, 2002). O fungo, que habita a mucosa bucal desde o nascimento, pode assumir a forma patogênica invasiva filamentosa, induzindo o aparecimento de lesões (Menezes et al., 2005).

A candidíase cutânea ocorre em situações que levam a um aumento da umidade e de temperatura. Os principais locais de infecção são as dobras da pele, especialmente em regiões de climas tropicais ou durante o verão intenso; e a pele de recém-nascidos, devido ao uso de fraldas (Yosipovitch et al., 1993). Já a candidíase mucocutânea ocorre quando as infecções superficiais na pele se tornam severas e afetam as mucosas (Wagner; Sohnle, 1995) como couro cabeludo, pele e unhas, com uma variedade de manifestações (Oyefara et al., 1994). O tratamento medicamentoso utilizado para candidíase cutânea e

mucocutânea é feito por meio de antifúngicos tópicos e sistêmicos, associados às medidas que visam a melhorar a imunidade celular (Sidrim; Rocha, 2004).

A candidíase sistêmica ou invasiva ocorre quando a infecção local se disseminou para outros órgãos por via hematogênica. Deste modo, a presença de *Candida* na corrente sanguínea é chamada de candidemia (BRASIL, 2022). Assim, as manifestações clínicas podem ser encontradas em diversos órgãos dos sistemas cardiovascular, respiratório, digestório, urinário e nervoso. A candidíase sistêmica ou invasiva é considerada uma infecção mais grave e, por isso, o tratamento medicamentoso deve ser por via sistêmica (Pfaller et al., 2012; Santos, 2017). Os principais medicamentos antifúngicos utilizados para o tratamento destas infecções são as equinocandinas (caspofungina, anidulafungina ou micafungina); os poliênicos (anfotericina B em desoxicolato e as formulações lipídicas de anfotericina B) e os azólicos (fluconazol, voriconazol) (Brasil, 2022; Colombo et al., 2013).

Recentemente uma nova ameaça se somou às já conhecidas doenças fúngicas invasivas. A primeira menção à infecção causada por *Candida auris* ocorreu em 2009, a partir de uma cepa coletada do canal auditivo de um paciente internado em um hospital japonês. Desde então, vários casos já foram detectados ao redor do mundo, inclusive no Brasil, em 2020. Os principais agravantes associados às infecções causadas por *Candida auris* são a sua rápida emergência, dada a evolução e propagação mundial; a multirresistência às três principais classes de fármacos antifúngicos (azóis, equinocandinas e polienos); a sua alta capacidade de transmissão horizontal entre pacientes internados, levando a surtos por infecções associadas aos cuidados de saúde e as altas taxas de mortalidade (Santos, 2017; Svedese et al. 2022).

É importante ressaltar que a microbiota é influenciada por uma série de fatores extrínsecos e intrínsecos, incluindo o tipo de dieta do indivíduo (Turnbaugh et al., 2007; Rackaityte; Lynch, 2020). Os hábitos alimentares têm papel fundamental na imunidade do indivíduo, de modo a favorecer ou inibir o crescimento de microrganismos como os fungos (Silva; Barros, 2020).

Probióticos e candidíase

A toxicidade associada aos fármacos antifúngicos e o aparecimento de cepas resistentes constituem grandes desafios, logo é necessário buscar opções para combater infecções fúngicas oportunistas. Uma das alternativas terapêuticas é a utilização de microrganismos probióticos e prebióticos (Guarner; Malagelada, 2003; Kunyeit et al., 2019;

Kunyeit; Ka; Rao, 2020). Probióticos são alimentos microbianos vivos, que auxiliam no equilíbrio da microbiota intestinal, proporcionando efeitos benéficos ao hospedeiro (Ardatskaia; Minushkin, 2012). Já os prebióticos são ingredientes alimentares fermentáveis não digeridos que estimulam o crescimento de bactérias benéficas ao organismo (Renhe et al., 2008).

Um exemplo de microrganismo utilizado no tratamento da candidíase vaginal são bactérias do gênero *Lactobacillus* sp, naturalmente presentes na microbiota vaginal saudável. O probiótico pode ser administrado por via oral ou intravaginal. As bactérias ali presentes produzem ácido láctico, promovendo a redução do pH vaginal, tornando-o menor que 4,5 (Vicariotto et al., 2012). Também sintetizam peróxido de hidrogênio e bactericidas que inibem a adesão dos microrganismos patogênicos às células epiteliais vaginais (Ehrström et al., 2010; Van Schalkwyk et al., 2015). Além disso, provocam o aumento da atividade antimicrobiana da lisozima (Flint et al., 2007; Hamer et al., 2008) e a modulação da resposta imune local (Almeida et al., 2017), atuando como uma barreira contra microrganismos patogênicos (Vicariotto et al., 2012). Nesse contexto, este trabalho pretende identificar os tratamentos convencionais para a candidíase e as potencialidades do uso de probióticos como estratégia terapêutica complementar e/ou alternativa ao tratamento convencional.

Metodologia

Este estudo consiste em uma revisão narrativa (Rother, 2007), com uma abordagem qualitativa, que visa analisar como o uso de probióticos pode contribuir para o tratamento da candidíase vulvovaginal. Para identificar artigos relacionados ao tema foram utilizadas as palavras-chave “disbiose + candidíase”, “microbiota + candidíase”, “probióticos + candidíase”, “candidíase + alimentação”, “alimentação + disbiose” nas seguintes bases de dados: National Library of Medicine (PubMed); Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google acadêmico. Os artigos foram selecionados a partir da leitura crítica dos títulos e resumos. Os critérios de inclusão abrangiam estudos relacionados ao tratamento convencional da candidíase e/ou o uso de probióticos e/ou prebióticos.

Resultados e discussão

A escolha do fármaco a ser utilizado no tratamento de candidíase vulvovaginal depende do quadro clínico do paciente. Os medicamentos mais utilizados são os antifúngicos azóis — compostos heterocíclicos apolares com capacidade de se difundir pelos tecidos. Eles podem ser subdivididos em imidazóis — que compreende os medicamentos clotrimazol, cetoconazol, miconazol, econazol —; e os triazóis, como fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ravuconazol e albaconazol (Morschhäuser et al., 2007).

O mecanismo de ação desses antifúngicos consiste em inibir a síntese do ergosterol, presente na membrana celular fúngica, cuja função é manter a integridade e conseqüentemente, a função da membrana plasmática. Isso é feito por meio da inibição da enzima lanosterol-14- α -demetilase que converte lanosterol em ergosterol. Essa enzima é codificada pelo gene ERG11 (Akins, 2005). Quando há inibição da ERG11 não ocorre somente a redução do ergosterol, mas também aumento do lanosterol, seu precursor.

O lanosterol é convertido em 14 α -metilfecosterol, que sofre ação enzimática transformando-se em um metabólito tóxico, inibindo o crescimento celular do fungo (Akins, 2005). Sob ação desses antifúngicos há perda de constituintes celulares importantes como proteínas, aminoácidos, nucleotídeos, cátions monovalentes, e redução na absorção de nutrientes extracelulares (Morschhäuser et al., 2007; Vandeputte; Ferrari; Coste, 2012).

A Comissão Nacional Especializada em Doenças Infectocontagiosas, da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), recomenda os protocolos relatados no Quadro 1 (Giraldo et al., 2018; Linhares et al., 2019).

Quadro 1: Protocolo Febrasgo de tratamento da candidíase

Tipos de Candidíase	Protocolo de tratamento:
Candidíase não complicada Ocorre esporadicamente, em intensidade leve ou moderada, no qual o agente é o fungo <i>Candida albicans</i> , em pessoas do sexo feminino com sistema imunológico não comprometido.	Uso tópico: Fenticonazol (creme de 0,02 g/g por sete dias, ou óvulo com 600 mg em dose única); clotrimazol (creme de 10 mg/g por sete dias, ou comprimido vaginal 500 mg em dose única), miconazol (creme de 20 mg/g por 14 dias), econazol (creme de 10 mg/g por 14 dias), butaconazol (20 mg/g em dose única), terconazol (8 mg/g por cinco dias), tioconazol (20 mg/g por sete dias, ou óvulo 300 mg em dose única); entre os poliênicos, nistatina (creme vaginal 25.000 UI/g por 14 dias).
	Uso oral: Fluconazol (comprimido de 150 mg em dose única), cetoconazol (comprimidos de 200 mg, posologia dois comprimidos — 400 mg, durante cinco dias); e itraconazol (cápsulas de 100 mg, uma cápsula pela manhã e outra à noite, por apenas um dia).
Candidíase complicada	Episódios isolados, usar o esquema de tratamento proposto para candidíase não complicada, ou tratamento tópico por 7 a 14 dias, ou

Recorrente ou severa ou por fungos do gênero <i>Candida</i> , de espécies diferentes da <i>Candida albicans</i> ou em pessoas do sexo feminino com diabetes, ou condições que comprometam o sistema imunológico, ou que estejam debilitadas ou recebendo imunossuppressores.	oral (Fluconazol 150 mg total de três doses, com intervalos de três dias).
	Após a remissão dos episódios agudos, para os casos de candidíase recorrente, podem ser utilizados Fluconazol 150 mg total de três doses, com intervalos de três dias; e supressão com Fluconazol 150 mg semanalmente, por seis meses
	Para as manifestações severas como eritema extenso, edema, escoriações e fissuras, recomendam-se cursos prolongados de terapia, podendo ser utilizados medicamentos por via local, no período de 7 a 14 dias, ou (150 mg) em duas doses, com intervalo de 72 horas.
	Não existem recomendações terapêuticas comprovadamente eficazes para tratamento das espécies que não sejam <i>C. albicans</i> . Alguns autores recomendam tratamento prolongado (7 a 14 dias) com medicamentos que não sejam outros recomendam a utilização de óvulos vaginais contendo 600 mg de ácido bórico.
Candidíase na gravidez	Usar preferencialmente com imidazólico tópico: Butoconazol (creme 2%, 5g por 3 dias); Clotrimazol (creme 1%, 5g 7 a 14 dias); Miconazol (creme 2%, 5g por 7 dias); Tioconazol (creme 2%, 5g por 3 dias); Terconazol (creme 0,4, 5g por 7 dias); Terconazol (creme 0,8, 5g por 3 dias); Nistatina (10.000 U, 14 dias).

Fonte: Giraldo et al. (2018), p. 16; Linhares et al. (2019), p. 238–239.

Muitas pessoas não respondem à terapia convencional e os casos de recidivas são frequentes, colocando em dúvida a eficácia desses tratamentos (Gross et al., 2007; Ribeiro et al., 2001; Richter et al., 2005). Além disso, a terapia convencional pode provocar diversos efeitos colaterais, como desequilíbrio da microbiota vaginal, diarreia, náuseas, vômitos e sensação de queimação vaginal (Martinez et al., 2009; de Seta et al., 2014). Parte do fracasso do tratamento se deve à resistência desses microrganismos aos medicamentos utilizados (Pfaller et al., 2012).

Há diversos mecanismos de resistência de *Candida albicans* para os derivados azólicos descritos, tais como mutações no gene ERG11, superexpressão de genes codificadores de proteínas transportadoras de membrana (ou bombas de efluxo), superexpressão do gene ERG11 (Carvalho, 2011) e formação de biofilme (Araujo et al., 2021). Mutações no gene ERG11 podem provocar alterações na sequência de aminoácidos e conseqüentemente na estrutura tridimensional da enzima C14 α -desmetilase, cuja função é sintetizar ergosterol (Feng et al., 2010). Já o aumento da expressão desse gene resulta no crescimento da concentração da enzima C14 α -desmetilase no ambiente intracelular,

exigindo maior quantidade de antifúngico para inibir a atividade dessa enzima (Carvalho, 2011; Xu; Chen; Li, 2008).

Pode ocorrer ainda a superexpressão de genes codificadores de proteínas transportadoras de membrana (ou bombas de efluxo), que expulsam a droga do meio intracelular para o meio extracelular (Sasse et al., 2012; Quinto-Aleman et al., 2012). Existem dois tipos de proteínas com essa função: a *ATP-binding cassette* (ABC) e a *major facilitator superfamily* (MFS) (Akins, 2005). As bombas do tipo ABC são codificadas pelos genes *Candida drug resistance 1 e 2* (CDR1 e CDR2). Esse mecanismo de resistência atua contra derivados azólicos (Morschhäuser et al., 2007). Por fim, a formação de biofilmes, além de aumentar a patogenicidade fúngica e de favorecer a aderência aos tecidos do hospedeiro, funcionam como uma barreira à ação de grande parte dos azólicos, favorece a ação das bombas de efluxo e atua no sequestro de antifúngicos através de sua ligação ao β -1,3 glucano que faz parte a matriz do biofilme (Araujo et al., 2021; Sousa, 2020).

A resistência à terapia com derivados azólicos contribui para as elevadas taxas de recorrência da candidíase. Entre as pacientes que respondem ao tratamento, aproximadamente 60% desenvolvem novamente a candidíase entre um e dois meses após o término. Isso ocorre devido à seleção de microrganismos resistentes facilitada pelo uso repetitivo ou exposição prolongada aos antifúngicos (Gross et al., 2007; Kovachev; Vatcheva-Dobrevska, 2015; Ribeiro et al., 2001; Richter et al., 2005). Devido às dificuldades relacionadas à terapia convencional, o uso de probióticos tem sido considerado uma opção para o tratamento e a prevenção da candidíase vulvovaginal como estratégia terapêutica isolada ou como suplementação ao tratamento convencional (Bohbot; Cardot, 2012; Ehrström et al., 2010). Portanto, é preciso investir esforços para compreender suas potencialidades e limitações de uso.

Kovachev e Vatcheva-Dobrevska (2015) realizaram um estudo com 416 pessoas, de 17 a 50 anos, com candidíase vaginal. As participantes foram divididas em grupo A (207 indivíduos) e grupo B (209 indivíduos). O grupo A recebeu 150mg de Fluconazol por via oral e uma aplicação vaginal de 600mg Fenticonazol, no mesmo dia. O grupo B teve o mesmo esquema de tratamento, associado a dez aplicações de probióticos vaginais (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*), a partir do quinto dia do término do tratamento com azóis. No grupo A houve persistência das queixas clínicas em 79,7% dos indivíduos. A análise microbiológica revelou a presença de resistentes aos agentes azóis em mais de 30% dos

indivíduos. Já no grupo B, as queixas clínicas diminuíram para 31,1% e houve uma melhora na eficácia microbiológica (aumento de *Lactobacillus* na vagina) de 93,7% para 95,2%, após dez dias de tratamento.

Em um estudo realizado com 55 pessoas com corrimento vaginal positivo para *Candida* spp., entre 16 e 46 anos, Martinez et al. (2009) constataram que as pessoas tratadas com Fluconazol e probióticos apresentaram redução significativa dos sintomas associados à candidíase. No grupo A (29 indivíduos) foi utilizado o protocolo com uma dose única de 150mg de Fluconazol e duas cápsulas orais Urex-Cap-5® (1x10⁹ UFC de *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus reuteri*), uma vez ao dia, por quatro semanas. Já no grupo B (26 indivíduos), o mesmo protocolo foi utilizado com a substituição das cápsulas Urex-Cap-5® por placebo. Ao compararem os grupos, observaram que o grupo tratado com probióticos teve redução do corrimento vaginal, comichão, sensação de ardor vaginal, dispareunia e disúria e menor presença de leveduras detectadas por cultura (Martinez et al., 2009). Hu et al. (2013), também observaram a redução do número colônias ao estudar 24 pessoas (sendo delas 17 infectadas pelo vírus HIV) que apresentaram a redução da colonização fúngica oral e vaginal após o consumo dos probióticos *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* (DanActiveTM / YoPlusTM).

Em 2014, Seta et al. recrutaram 89 pessoas, das quais foram tratadas 80, com idade entre 18 e 45 anos. As pessoas do grupo A (40 indivíduos) usaram uma dose de creme vaginal Clotrimazol 2% antes de dormir por três dias (uma vez ao dia), seguido de aplicação vaginal de uma cápsula contendo lubrificante (uma vez ao dia), por seis dias seguidos e logo depois, uma vez/semana por mais quatro semanas, iniciando no dia de descontinuação do azol. O grupo B (40 indivíduos) seguiu o mesmo protocolo com uso do Clotrimazol, seguido de aplicação vaginal de uma cápsula de *Lactobacillus plantarum* (>10⁸ UFC), uma vez ao dia por seis dias e, em seguida, uma vez por semana por mais quatro semanas, iniciando no dia de descontinuação do azol. Ao final do estudo, as pessoas do grupo B, quando comparadas às do grupo A, apresentaram um aumento significativo nas concentrações de *Lactobacillus* spp. na vagina (80% x 40%) e melhora de sintomas, como queimação e coceira vaginal (90% x 67,5%). Após três meses do término do tratamento, as pessoas do grupo A apresentaram maior número de recorrência da infecção (12,5% x 2,5%) (Seta et al., 2014).

No estudo realizado por Pendharkar et al. (2015), 19 pessoas, entre 22 e 43 anos, com infecção vaginal fúngica, foram divididas em grupos A e B. No grupo A, dez pessoas

receberam 50 mg de Fluconazol por 28 dias e 10 dias de cápsula vaginal da marca EcoVag® (1x10⁸ unidades formadoras de colônia — UFC de *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus gasseri*), do 18º ao 28º dia de tratamento. Após o primeiro dia de menstruação, as cápsulas EcoVag® foram novamente ministradas durante dez dias, com 200mg de Fluconazol durante dois meses. Já a terceira dose de Fluconazol (200mg) foi administrada uma vez a cada duas semanas nos três meses posteriores. Após o segundo dia de menstruação, as cápsulas EcoVag® foram aplicadas a cada semana, por um período de 4 meses. Já no grupo B foi utilizado o mesmo protocolo de tratamento antifúngico do grupo A, mas sem as cápsulas EcoVag®. Os resultados mostraram que as taxas de cura após seis e doze meses foram de 100% e 89%, respectivamente, em pessoas do grupo A que receberam Fluconazol e EcoVag®, e 100% e 70%, respectivamente, em pessoas do grupo B que receberam apenas o Fluconazol.

Matsubara (2016) avaliou o efeito de bactérias probióticas sobre a *Candida albicans* ao tratar macrófagos humanos THP-1 com cepas de *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus casei*. Esses macrófagos, posteriormente, foram desafiados com *C. albicans* e/ou lipopolissacarídeos (LPS) de *Escherichia coli*, em coculturas. Constatou-se que o pré-tratamento com *Lactobacillus* spp. promoveu a redução de citocinas pró-inflamatórias, dificultando a transição da forma de levedura para a forma filamentosa, o que interfere na formação de tubos germinativos, impactando diretamente na capacidade de infiltração nas mucosas e produção de biofilme.

No estudo *in vitro* desenvolvido por Liao et al. (2019), cepas de *Candida albicans* foram expostas a metabólitos produzidos pelo *Lactobacillus casei*, adicionados ao meio de cultura. Após 48 horas, as colônias de *C. albicans* foram contadas e seu diâmetro medido para avaliar o efeito antifúngico dos metabólitos de *Lactobacillus casei*. Os resultados mostraram que na presença de *Lactobacillus casei*, o UFCs e o tamanho médio das colônias de *Candida albicans* foram menores do que o grupo controle, indicando uma correlação entre o crescimento de *Candida albicans* e a presença dos metabólitos de *Lactobacillus casei*.

Davar et al. (2016) fizeram um estudo comparativo entre o número de recorrências de candidíase vulvovaginal após o tratamento oral com dose única de Fluconazol (150mg) seguida ou não da administração de probióticos (*Lactobacillus acidophilus* >7,5 x 10⁹ UFC por cápsula; *Bifidobacterium bifidum* > 6 x 10⁹ UFC por cápsula e *Bifidobacterium longum* >1,5 x 10⁹ UFC por cápsula). Para isso, 59 pessoas foram divididas em dois grupos (31

peessoas que receberam placebo e 28 pessoas que receberam os probióticos). No decorrer dos seis meses de pesquisa foi observado que no grupo placebo 11 pacientes tiveram candidíase de repetição, enquanto no grupo no qual foram utilizados probióticos, somente duas tiveram candidíase. Esse fato sugere que a administração de probióticos associados ao uso de antifúngicos pode ser eficaz no tratamento de candidíase vulvovaginal de repetição.

No estudo feito por Vujic et al. (2013), 544 pessoas com diagnóstico de candidíase vulvovaginal, maiores de 18 anos, foram divididas em dois grupos. O grupo composto por 395 pessoas ingeriu uma cápsula oral de probiótico (*Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus reuteri* >10⁹ UFC) por dia; o outro grupo, contendo 149 pacientes, consumiu placebo diariamente. Após seis semanas de tratamento, o equilíbrio da microbiota vaginal foi observado em 26,9% no grupo que ingeriu placebo e em 61,5% no grupo que ingeriu probiótico. Após seis semanas do fim do tratamento, Vujic et al. (2013) constataram que a microbiota vaginal normal ainda estava presente em 51,1% das pessoas no grupo experimental, mas em apenas 20,8% das pessoas do grupo controle, que recebeu o placebo.

O uso profilático e contínuo de probióticos para prevenir a candidíase vulvovaginal recorrente tem sido recomendado (Rossoni et al., 2017), mas como a ação dos probióticos parece ser específica para cada cepa, é aconselhado o uso de diferentes cepas de *Lactobacillus* (Ribeiro et al., 2020). De acordo com Seta et al. (2014), o uso de *Lactobacillus* spp. no tratamento da candidíase é indicado devido à capacidade que este probiótico possui de inibir a adesão, o crescimento e a proliferação de microrganismos estranhos ao meio vaginal, mediante diferentes mecanismos, incluindo a secreção de ácidos orgânicos e a competição por nutrientes e por receptores no momento da adesão ao epitélio. Além disso, o uso de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum* e *Lactobacillus rhamnosus* é capaz de aumentar a expressão dos genes MUC-2 e/ou MUC-3, genes que codificam mucinas, presentes no muco intestinal, atuando como primeira linha de defesa para o sistema imune local, além de possuir propriedades antimicrobianas (Kim et al., 2008; Mack et al., 2003; Santos, 2022). Os ácidos graxos de cadeia curta, especialmente butirato e acetato, produzidos pelos probióticos, contribuem para a síntese de mucina (Hamer et al., 2008).

Para obtenção de resultados mais eficientes é necessário associar o uso de probióticos com o consumo de fibras (presentes em vegetais e frutas), pois esses alimentos

auxiliam na modulação da microbiota do cólon, aumentando o número de bactérias do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (Connolly et al., 2016; Klinder et al, 2016).

Tap et al. (2015) analisaram adultos saudáveis que consumiram uma dieta equilibrada e suplementada com 10 ou 40g de fibra alimentar por dia, durante seis semanas. Observaram uma maior estabilidade da microbiota com o aumento da ingestão de fibra dietética, pois a adição da fibra modulou a expressão de inúmeras vias metabólicas da microbiota.

Outro estudo, que também avaliou o efeito de fibras e o impacto na microbiota intestinal, analisou o consumo de fibras alimentares (frutooligossacarídeos - FOS) em 12 pessoas idosas e saudáveis durante três períodos. Os pesquisadores concluíram que a ingestão de 8 g de FOS por quatro semanas é capaz de promover um aumento significativo das bifidobactérias fecais, exercendo uma ação benéfica na microbiota intestinal (Bouhnik et al., 2007). O FOS é uma fibra dietética presente em frutas, verduras e legumes, cuja estrutura química confere a ele resistência à ação de enzimas digestivas, fazendo com que ele não sofra digestão, permitindo que chegue ao cólon intacto e sofra fermentação pela microbiota intestinal, conferindo assim um substrato nutritivo para esses microrganismos, atuando como um prebiótico (Búrigo et al., 2007).

A combinação de prebióticos e probióticos é benéfica por gerar um efeito sinérgico (Renhe et al., 2008). Em 2014, Murina et al. realizaram um estudo com 58 pessoas, entre 21 e 47 anos, com candidíase vulvovaginal (CVV) sintomática aguda, confirmada em microscopia de montagem úmida fresca de fluido vaginal, com histórico de CVV. Elas receberam 200 mg de Fluconazol por via oral, uma vez ao dia, por três dias alternados. Depois disso, todas receberam um comprimido vaginal contendo 0,4 bilhão de células vivas de *Lactobacillus fermentum* LF10 e a mesma quantidade de *Lactobacillus acidophilus* LA02 por dez noites seguidas. Cada comprimido probiótico continha também prebióticos arabinogalactano 340mg e 241mg de frutooligossacarídeos, duas fibras usadas para aumentar a colonização vaginal pelos *Lactobacillus*. Após isso, iniciaram a segunda fase profilática e receberam um comprimido vaginal com os probióticos por dez semanas. Durante esse período, 86% das pacientes não tiveram recorrência clínica. Após sete meses da interrupção do tratamento, 85,7% das pacientes não apresentavam sintomas da candidíase e apenas 14,3% apresentaram recorrência (Murina et al., 2014)

Em 2012, Vicariotto et al. fizeram um estudo com 30 pessoas entre 23 e 64 anos, com diagnóstico de candidíase vulvovaginal por exame microscópico e cultura. Foram

oferecidos a elas comprimidos vaginais contendo *Lactobacillus fermentum* LF10 e *Lactobacillus acidophilus* LA02 e um composto de prebióticos com arabinogalactano e frutooligosacarídeos (ActiCand 30 ®) foram ministrados uma vez ao dia, por sete noites consecutivas; seguido de um comprimido a cada três noites por três semanas, durante a fase aguda, além de um comprimido uma vez por semana por um mês para manter uma colonização vaginal de longo prazo, contra possíveis recorrências. Após 28 dias do término do tratamento verificou-se a redução dos sintomas em 86,6% dos pacientes. Após dois meses, apenas 11,5% das pessoas tiveram reincidência de candidíase.

A dieta influencia diretamente na composição qualitativa e quantitativa da microbiota. Uma dieta rica em vegetais crucíferos, em indivíduos saudáveis, pode levar a uma diferença na qualidade de substratos, melhorando a concentração de ácidos graxos de cadeia curta. Um estudo randomizado trabalhou com quatro tipos de dietas controladas. Segundo o estudo, a dieta basal era feita sem frutas, verduras e alimentos ricos em fibras, os alimentos ingeridos eram laticínios, arroz branco e massas. A segunda se tratava da dieta basal acrescida de 7g de crucíferos por quilograma de peso corporal por dia. A terceira era a dieta basal acrescida de 14 gramas de vegetais crucíferos por quilograma de peso corporal por dia. E a quarta era chamada dieta mista — dieta basal acrescida de 7 gramas de vegetais crucíferos, por quilograma de peso corporal por dia e 4 gramas de vegetais apiáceas, por quilograma de peso corporal por dia. A duração do consumo de cada uma foi de 14 dias; houve um período de 21 de intervalo entre cada uma delas (Li et al., 2009).

O Quadro 2 mostra os probióticos e seus respectivos efeitos observados no tratamento da candidíase, descritos nos estudos apresentados nesta revisão.

Quadro 2: Contribuições do uso de probióticos no tratamento da candidíase vulvovaginal

Probióticos	Efeitos observados	Dose/tempo de uso	Referências
<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium bifium</i> <i>Bifidobacterium longum</i>	Redução dos sintomas, aumento das taxas de cura e redução de recorrência.	> 7,5 x 10 ⁹ UFC, > 6X10 ⁹ UFC, > 1,5X10 ⁹ UFC por cápsulas de cada cepa respectivamente- Primeiro ciclo 30 - 35 dias. Segundo ciclo 60 - 65 dias.	Davar et al., 2016.

<i>Bifidobacterium</i> e <i>Lactobacillus</i> .	Redução do crescimento de <i>C. albicans</i> e da recorrência.	Por 15 dias - DanActive™ 91,7 mililitros (mL). Intervalo de 30 dias. Mais 15 dias de ingestão de 118,294 mililitros (mL) DanActive™	Hu et al., 2013.
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> e <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>	Redução dos sintomas e aumento da concentração de <i>Lactobacillus</i> na vagina.	10 aplicações de probiótico vaginal contendo <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> e <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> . Por 40 dias.	Kovachev; Vatcheva-Dobrevska, 2015.
<i>Lactobacillus casei</i>	Redução do crescimento de colônias de <i>C. albicans</i> .	Uso tópico em camundongos de <i>L. casei</i> /pPG612.1-BLF por 5 dias.	Liao et al., 2019.
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Lactobacillus casei</i>	Inibição da diferenciação de <i>C. albicans</i> e o desenvolvimento do biofilme do fungo, principalmente na fase de colonização inicial.	Uso de cepas probióticas em meio de cultura em diferentes etapas de cultivo	Matsubara, 2016.
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> e <i>Lactobacillus reuteri</i>	Redução dos sintomas e da presença de leveduras na vagina.	cápsulas contendo 1x10 ⁹ (9) de probiótico de ambas as cepas, por 28 dias	Martinez et al., 2009.
<i>Lactobacillus fermentum</i> e <i>Lactobacillus acidophilus</i> (associados a arabinogalactano e frutooligosacarídeos)	Cura e redução da recorrência.	Comprimidos vaginais 0,4 bilhão de células vivas de <i>L. fermentum</i> LF10 e <i>L. acidophilus</i> LA02, 340 mg de arabinogalactano e 241 mg de frutooligosacarídeos, uso por 10 dias.	Murina et al., 2014.
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> e <i>Lactobacillus gasseri</i>	Aumento das taxas de cura.	Cápsulas EcoVag®	Pendharkar et al., 2015.

		<p>(Bifodan A/S, Dinamarca) contém <i>L. gasseri</i> (DSM 14869) e <i>L. rhamnosus</i> (DSM 14870) a 1× 10⁸ UFC de cada cepa/cápsula.</p> <p>Grupo 1 - usou por 10 dias e após o segunda menstruação uma vez por semana durante 4 meses.</p> <p>Grupo 2 - Usou por 10 dias e após a primeira menstruação, mais 10 dias de uso.</p>	
<p><i>Lactobacillus plantarium</i> <i>Lactobacillus</i> spp.</p>	<p>Inibição da adesão, do crescimento e da proliferação de <i>C. albicans</i>. Redução dos sintomas e da recorrência.</p>	<p>108 UFC/ 6 dias 1x ao dia. Seguido de 1 vez na semana por 1 mês</p>	<p>Seta et al., 2014.</p>
<p><i>Lactobacillus fermentum</i> e <i>Lactobacillus acidophilus</i></p>	<p>Redução dos sintomas.</p>	<p><i>L. fermentum</i> LF10 (DSM 19187) e <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA02 (DSM 21717)(ActiCand 30), meio de comprimidos vaginais uma vez ao dia durante 7 noites consecutivas, seguido de 1 comprimido a cada 3 noites por 3 semanas.</p>	<p>Vicariotto et al. 2012.</p>
<p><i>Lactobacillus rhamnosus</i> e <i>Lactobacillus reuteri</i></p>	<p>Estabelecimento do equilíbrio da microbiota vaginal, aumentando o número de <i>Lactobacillus</i> na vagina.</p>	<p>>10⁹ UFC por 6 semanas.</p>	<p>Vujic et al., 2013.</p>

Considerações Finais

A microbiota intestinal é essencial para a manutenção da saúde humana. Qualquer alteração no equilíbrio das bactérias intestinais ou da composição da microbiota (disbiose) pode acarretar diversos problemas e inclusive favorecer o aparecimento da candidíase vulvovaginal. A análise dos trabalhos descritos nesta revisão evidenciou os benefícios trazidos pelos probióticos para pessoas com candidíase vulvovaginal tanto no tratamento de episódios agudos quanto na prevenção de recorrência.

O tratamento medicamentoso tradicional para a candidíase tem se tornado um grande desafio devido à presença de mecanismos de resistência presentes no genoma de fungos do gênero *Candida*, que os torna ineficazes. Nesse sentido, o uso de probióticos pode ser uma alternativa para o tratamento da candidíase. Eles podem ser administrados por via oral ou intravaginal, de forma isolada ou combinada com a terapia convencional ou com uso de prebióticos, favorecendo a restauração e manutenção da microbiota vaginal normal/saudável.

Diversos tipos de probióticos têm sido estudados, tais como *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri* e *Streptococcus thermophilus*. O estudo dos trabalhos selecionados nesta revisão evidenciou que esses microrganismos inibem a adesão, o crescimento e a proliferação de *C. albicans* no canal vaginal; promovem a redução dos sintomas da candidíase; aumentam as taxas de cura; contribuem para a restauração do equilíbrio da microbiota intestinal e conseqüentemente para a redução de recorrência da doença. Além disso, a associação de prebióticos e probióticos é benéfica, pois o consumo de fibras não digeríveis e fermentáveis ao cólon intestinal influencia diretamente na composição qualitativa e quantitativa da microbiota, potencializando os efeitos dos probióticos.

Referências

- AKINS, R. A. An update on antifungal targets and mechanisms of resistance in *Candida albicans*. **Med. Mycol.** v. 43, n. 4, p. 285-318, 2005.
- ALMEIDA, L. B. et al. Disbiose intestinal. **Rev. bras. nutr. clín.** v. 24, n. 1, p. 58-65, 2009.
- ALMEIDA, S. M. D. A.; BEZERRA, A. N.; MENDONÇA, P. D. S. Efeito da suplementação de *Lactobacillus* spp. no tratamento e prevenção de candidíase vulvovaginal e vaginose bacteriana. **Rev. Saúde Pública St. Catarina**, p. 44-60, 2017.

ÁLVARES C. A.; SVLDZINSKIL T. I. E.; CONSOLARO, M. E. L. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 43, p. 319-327, 2007.

ARDATSKAIA, M. D.; MINUSHKIN, O. N. Probiotics in the treatment of functional intestinal diseases. **Ekspiermental'naia i Klinicheskaia Gastroenterologija= Experimental & Clinical Gastroenterology**, n. 3, p. 106-113, 2012.

BASMACIYAN, L. et al. *Candida albicans* interactions with the host: crossing the intestinal epithelial barrier. **Tissue Barriers**, v. 7, n. 2, p. 1612661, 2019.

BOHBOT, J. M.; CARDOT, J. M. Vaginal impact of the oral administration of total freeze-dried culture of LCR 35 in healthy women. **Infect Dis Obstet Gynecol.**, v. 2012, 2012.

BORGE, A. M.; ESCOTO, G.I. Generalidades de la microbiota intestinal y su rol en algunas patologías. **Revista Clínica Escuela de Medicina UCR-HSJD**, v. 3, n. 11, 2013.

BOUHNİK, Y. et al. Four-week short chain fructo-oligosaccharides ingestion leads to increasing fecal bifidobacteria and cholesterol excretion in healthy elderly volunteers. **Nutri. J.**, v. 6, n. 1, p. 1-7, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Candidíase sistêmica**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/p-t-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/candidiase-sistematica>. Acesso em: 04 set. 2022.

BROWN, A.J.; GOW, N.A. Regulatory networks controlling *Candida albicans* morphogenesis. **Trends Microbiol.** v. 7, n. 8, p. 333-338, 1999.

BURES, J. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. **World J. Gastroenterol.**, v. 16, n. 24, p. 2978, 2010.

BÚRIGO, T. et al. Efeito bifidogênico do frutooligossacarídeo na microbiota intestinal de pacientes com neoplasia hematológica. **Rev. Nutr.**, v. 20, p. 491-497, 2007.

CAMPINHO, L. C. P.; SANTOS, S. M. V.; AZEVEDO, A. C. Probióticos em mulheres com candidíase vulvovaginal: qual a evidência? **Rev. Port. Med. Geral Fam.**, v. 35, n. 6, p. 465-8, 2019.

CARVALHO, V. O. **Identificação e análise de mutações no gene ERG11 de isolados de *Candida* susceptíveis e resistentes ao fluconazol**. 2011. Dissertação (Mestrado em Pediatria) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

CAVALCANTE, R. M. S. et al. Retocolite ulcerativa e citocinas: uma revisão da literatura. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 9, n. 9, p. e314997145-e314997145, 2020.

CHABÉ, M.; LOKMER, A.; SEGUREL, L. Gut protozoa: friends or foes of the human gut microbiota? **Trends in Parasitology**, v. 33, n. 12, p. 925-934, 2017.

COLOMBO, A. L. et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis—a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 17, n. 3, p. 283-312, 2013.

CONNOLLY, M. L. et al. Hypocholesterolemic and prebiotic effects of a whole-grain oat-based granola breakfast cereal in a cardio-metabolic “at risk” population. **Frontiers in microbiology**, v. 7, p. 1675, 2016.

COSTA, T. B. **Efeito da privação da glutamina sobre as células secretoras do epitélio intestinal em um modelo *in vitro* de enteróide**. 2014. 73 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2014.

CUNHA, D. M. G. **Expressão de peptídeos antimicrobianos na mucosa intestinal de ratos idosos submetidos ao modelo de pancreatite aguda**. 2014. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

DAVAR, R. et al. Comparing the recurrence of vulvovaginal candidiasis in patients undergoing prophylactic treatment with probiotic and placebo during the 6 months. **Probiotics Antimicrob Proteins.**, v. 8, n. 3, p. 130-133, 2016.

DE ARAUJO, I. M. et al. Caracterização da resistência aos antifúngicos azólicos durante a terapia da candidíase vulvovaginal. **Gep News**, Maceió, v.5, n.1, p.435-438, jan./mar. 2021.

DE LEON, E. M. et al. Prevalence and risk factors for vaginal *Candida* colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. **BMC Infect Dis.**, v. 2, n. 1, p. 1-6, 2002.

DE OLIVEIRA, D. L.; SCHMIDT, J. C. Espécies de *Candida* causadoras de vulvovaginites e resistência aos antifúngicos utilizados no tratamento. **Sau Pesq.**, v. 14, p. 15-27, 2021.

DE SETA, F. et al. *Lactobacillus plantarum* P17630 for preventing *Candida* vaginitis recurrence: a retrospective comparative study. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.**, v. 182, p. 136-139, 2014.

DE SOUSA MORAES, L. F.; VALENTE, F. X.; CAMPOS, T. N. Capítulo 10 – Microbiota e Doenças Intestinais. In: Machado, A. B. F. et al. (Org.). **Microbiota Gastrintestinal - Evidências de sua influência na Saúde e na Doença**. 2ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2021, p. 217-235.

EHRSTRÖM, S. et al. Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. **Microbes Infect.**, v. 12, n. 10, p. 691-699, 2010.

FENG, L. J. et al. Relationship between antifungal resistance of fluconazole resistant *Candida albicans* and mutations in ERG11 gene. **Chin Med J (Engl)**, v. 123, n. 05, p. 544-548, 2010.

FLINT, H. J. et al. Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health. **Environ Microbiol.**, v. 9, n. 5, p. 1101-1111, 2007.

FOXMAN, B. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis: risk factors. **Am J Public Health.**, v. 80, n. 3, p. 329-331, 1990.

GALLO, R. L.; HOOPER, L. V. Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. **Nat Rev Immunol.**, v. 12, n. 7, p. 503-516, 2012.

GIRALDO, P. C. et al. Vulvovaginites na gestação. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. Protocolo FEBRASGO - Obstetrícia, nº. 95/ Comissão Nacional Especializada em Doenças Infectocontagiosas.

GOUBA, N.; DRANCOURT, M. Digestive tract mycobiota: a source of infection. **Med Mal Infect.**, v. 45, n. 1-2, p. 9-16, 2015.

GOYER, M. et al. Intestinal cell tight junctions limit invasion of *Candida albicans* through active penetration and endocytosis in the early stages of the interaction of the fungus with the intestinal barrier. **PLoS One**, v. 11, n. 3, p. e0149159, 2016.

GROSS, N. T. et al. Species distribution and susceptibility to azoles of vaginal yeasts isolated from prostitutes. **Infect Dis Obstet Gynecol.**, v. 2007, 5 p. 2007.

GUARNER, F.; MALAGELADA, J. R. Gut flora in health and disease. *Lancet*, v. 361, p. 512-19, 2003.

HAMER, H.M. et al. The role of butyrate on colonic function. **Aliment Pharmacol Ther.** v.27, ed. 2, p.104-119, 2008.

HANI, U. et al. Candidiasis: a fungal infection--current challenges and progress in prevention and treatment. **Infect Disord Drug Targets.**, v. 15, n. 1, p. 42-52, 2015.

HOFFMANN, C. et al. Archaea and fungi of the human gut microbiome: correlations with diet and bacterial residents. **PloS one**, v. 8, n. 6, p. e66019, 2013.

HOLANDA, A. A. R. de et al. Candidíase vulvovaginal: sintomatologia, fatores de risco e colonização anal concomitante. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 29, p. 3-9, 2007.

HU, H. et al. Impact of eating probiotic yogurt on colonization by *Candida* species of the oral and vaginal mucosa in HIV-infected and HIV-uninfected women. **Mycopathologia**, v. 176, n. 3, p. 175-181, 2013.

HUBE, B. From commensal to pathogen: stage- and tissue-specific gene expression of *Candida albicans*. **Curr Opin Microbiol.**, v. 7, n. 4, p. 336-341, 2004.

KIM, Y. H. et al. Inhibition of *Escherichia coli* O157:H7 attachment by interactions between lactic acid bacteria and intestinal epithelial cells. **J Microbiol Biotechnol.**, v. 18, n. 7, p. 1278-1285, 2008.

KLINDER, A. et al. Impact of increasing fruit and vegetables and flavonoid intake on the human gut microbiota. **Food Funct.**, v. 7, n. 4, p. 1788-1796, 2016.

KUNYEIT, L. et al. Probiotic yeasts inhibit virulence of non-*albicans Candida* species. **MBio**, v. 10, n. 5, p. e02307-19, 2019.

KUNYEIT, L.; KA, A. A.; RAO, R. P. Application of probiotic yeasts on *Candida* species associated infection. **Journal of Fungi**, v. 6, n. 4, p. 189, 2020.

LI, F. et al. Human gut bacterial communities are altered by addition of cruciferous vegetables to a controlled fruit-and vegetable-free diet. **J Nutr.**, v. 139, n. 9, p. 1685-1691, 2009.

LIAO, H. et al. Enhanced antifungal activity of bovine lactoferrin-producing probiotic *Lactobacillus casei* in the murine model of vulvovaginal candidiasis. **BMC Microbiol.**, v. 19, n. 1, p. 1-13, 2019.

LINHARES, I. M. et al. Vaginites e vaginoses. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), 2018. Protocolo Febrasgo – Ginecologia, nº 24/ Comissão Nacional Especializada em Doenças Infecto-contagiosas). **FEMINA**, v. 47, n. 4: 235-240, 2019.

LIU, Z. et al. Prebiotic effects of almonds and almond skins on intestinal microbiota in healthy adult humans. **Anaerobe**, v. 26, p. 1- 6, 2014.

MACK, D. R. et al. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. **Gut**, v. 52, n. 6, p. 827-833, 2003.

MARTINEZ, R. C. R. et al. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14. **Lett Appl Microbiol.**, v. 48, n. 3, p. 269-274, 2009.

MATSUBARA, V. H. **Efeito de bactérias probióticas sobre *Candida albicans*: ensaios em cultura de macrófagos e de biofilme**. 2016. Tese (Doutorado em Prótese Dentária) - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

MENEZES, E. A. et al. Frequência e atividade enzimática de *Candida albicans* isoladas da mucosa bucal de crianças de uma creche da prefeitura de Fortaleza. **J. bras. patol. med. Lab.**, v. 41, p. 9-13, 2005.

MONTALTO, M. et al. Intestinal microbiota and its functions. **Digestive and Liver Disease Supplements**, v. 3, n. 2, p. 30-34, 2009.

MORAES, A. C. F. D. et al. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 58, p. 317-327, 2014.

MORSCHHÄUSER, J. et al. The transcription factor Mrr1p controls expression of the MDR1 efflux pump and mediates multidrug resistance in *Candida albicans*. **PLoS pathogens**, v. 3, n. 11, p. e164, 2007.

MURINA, F. et al. Can *Lactobacillus fermentum* LF10 and *Lactobacillus acidophilus* LA02 in a slow-release vaginal product be useful for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis? A clinical study. **J Clin Gastroenterol.**, v. 48, p. S102-S105, 2014.

MYERS, S. P.; HAWRELAK, J. A. The causes of intestinal dysbiosis: a review. **Altern Med Rev**, v. 9, n. 2, p. 180-197, 2004.

NAGLIK, J. R. et al. *Candida albicans*–epithelial interactions and induction of mucosal innate immunity. **Curr Opin Microbiol.**, v. 40, p. 104-112, 2017.

NETEA, M.G. et al. Immune defence against *Candida* fungal infections. **Nat Rev Immunol.**, v. 15, n. 10, p. 630-642. 2015.

NEVES, J. J. et al. Alterações celulares reativas frente ao morfotipo de lactobacilos vaginais. **RBAC**, v. 51, n. 3, p. 219-29, 2019.

NOVERR, M. C.; HUFFNAGLE, G. B. Regulation of *Candida albicans* morphogenesis by fatty acid metabolites. **Infect Immun.**, v. 72, n. 11, p. 6206-6210, 2004.

OKUNGBOWA, F. I.; ISIKHUEMEN, O. S.; DEDE, A. P.O. The distribution frequency of *Candida* species in the genitourinary tract among symptomatic individuals in Nigerian cities. **Rev Iberoam Micol.**, v. 20, n. 2, p. 60-63, 2003.

OLIVEIRA, L. L. D. et al. Capítulo 8 – Lipopolissacarídeos: Estrutura e Influência Sobre o Hospedeiro. In: Machado, A. B. F. et al. (Org.). Microbiota Gastrointestinal -- evidências da sua influência na saúde e na doença. 2ed. Rio de Janeiro: **Rubio**, 2021, p. 193-206.

OYEFARA, B. I. et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic mucocutaneous candidiasis. **Clinical Clin Diagn Lab Immunol.**, v. 1, n. 1, p. 38-43, 1994.

OZCAN, S. K. et al. Prevalence, susceptibility profile and proteinase production of yeasts causing vulvovaginitis in Turkish women. **Apmis**, v. 114, n. 2, p. 139-145, 2006.

PAIVA, A. D. et al. Capítulo 4 – Interações Metabólicas e Fisiológicas entre a Microbiota Intestinal e o Hospedeiro. In: Machado, A. B. F. et al. (Org.). Microbiota Gastrointestinal -- evidências da sua influência na saúde e na doença. 2ed. Rio de Janeiro: **Rubio**, 2021, p. 65-85.

PAIXÃO, L. A.; DOS SANTOS CASTRO, F.F. Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. **Universitas: Ciências da Saúde, Brasília**, v. 14, n. 1, p. 85-96, jan./jun. 2016

PATEL, D. A. et al. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: results of a prospective cohort study. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 190, n. 3, p. 644-653, 2004.

PENDHARKAR, S. et al. Vaginal colonisation by probiotic lactobacilli and clinical out-come in women conventionally treated for bacterial vaginosis and yeast infection. **BMC Infect Dis.**, v. 15, n. 1, p. 1-12, 2015.

PFALLER, M. et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008. **Diagn Microbiol Infect Dis.**, v. 74, n. 4, p. 323-331, 2012.

QUINTO-ALEMANY, D. et al Yeasts Acquire Resistance Secondary to Antifungal Drug Treatment by Adaptive Mutagenesis. **PLoS ONE**, v. 7, n. 7: e42279. Doi: 10.1371/journal.pone.0042279

RACKAITYTE, E.; LYNCH, S. V. The human microbiome in the 21st century. **Nature communications**, v. 11, n. 1, p. 1-3, 2020.

RAMADA, M. H. S. **Explorando genomas: a busca por peptídeos antimicrobianos intragênicos**. 2016. xvii, 123 f., il. Tese (Doutorado em Biologia Molecular) - Universidade de Brasília, Brasília, 2016.

RENHE, I. R. et al. Prebióticos e os benefícios de seu consumo na saúde. **Revista Brasileira de Nutrição**, v. 23, n. 2, p. 120-124, 2008.

RIBEIRO, F. C. et al. Action mechanisms of probiotics on *Candida* spp. and candidiasis prevention: an update. **Appl Microbiol.**, v. 129, n. 2, p. 175-185, 2020.

RIBEIRO, M. A. et al. Susceptibility profile of vaginal yeast isolates from Brazil. **Mycopathologia**, v. 151, n. 1, p. 5-10, 2001.

RICHTER, S. S. et al. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. **J Clin Microbiol.**, v. 43, n. 5, p. 2155-2162, 2005.

ROSA, M. I. D.; RUMEL, D. Fatores associados à candidíase vulvovaginal: estudo exploratório. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 26, p. 65-70, 2004.

ROSSONI, R. D. et al. *Lactobacillus paracasei* modulates the immune system of *Galleria mellonella* and protects against *Candida albicans* infection. **PLoS One**, v. 12, n. 3, p. e0173332, 2017.

ROTHER, E.T. Revisão sistemática X revisão narrativa: [editorial]. **Acta Paul Enferm**, v. 20, p. 2., jun 2007.

SANTOS, PS. **Cândida auris: emergência e epidemiologia de uma levedura altamente patogênica**. Monografia (Graduação). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre; 2017, 19 p.

SANTOS, R. B. D. Relação entre a microbiota intestinal e a colite ulcerativa: terapêutica nutricional através da utilização dos probióticos. In: SOARES, D. A. M. (Org.). **Tópicos Especiais em Ciências da Saúde: teoria, métodos e práticas 5**. Livro Digital (PDF): AYA, 2022. cap. 17. p. 192-216, ISBN: 978-65-5379-040-7. Disponível em: <https://ayaeditora.com.br/Livro/19702/>. Acesso em: 05 set. 2022.

SASSE, C. et al. The stepwise acquisition of fluconazole resistance mutations causes a gradual loss of fitness in *Candida albicans*. **Mol Microbiol.**, v. 86, n. 3, p. 539-556, 2012.

SEKIROV, I. et al. Gut microbiota in health and disease. **Physiol Rev**, v. 90, n.3, p. 859–904, 2010.

SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. Candidíase. *In*: SIDRIM J.J.C., ROCHA, M. F.G. **Micologia médica à luz de autores contemporâneos**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, p. 265-273, 2004.

SILVA, L. D. M.; BARROS, V. P. G. D. **A relação entre a alimentação da mulher contemporânea e a ocorrência de candidíase: uma revisão da literatura**. 2020. 22 f. TCC (Graduação) - Curso de Nutrição, Centro Universitário de Brasília – Uniceub, Brasília, 2020.

SOARES, D. M. et al. Candidíase vulvovaginal: uma revisão de literatura com abordagem para *Candida albicans*. *Braz. J. Surg. Clin. Res.*, v. 25, n. 1, p. 28-34, 2018.

SOBEL, J. D. et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med.*, v. 351, n. 9, p. 876-883, 2004.

SOBEL, J. D. Vaginal infections in adult women. *Med Clin North Am.*, v. 74, n. 6, p. 1573-1602, 1990.

SOUSA, P. H. D. **Co-encapsulação do trans-cinamaldeído e do fluconazol em nanopartículas de quitosana para o tratamento tópico da candidíase vulvovaginal**. 2020. 79 f. Dissertação (Mestrado em Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2020.

SVEDESE, V. M. et al. COVID-19 e doenças fúngicas invasivas: levantamento bibliográfico e patentário. *Saúde Meio Ambient.*, v. 11, p. 25-42, 2022.

TAP, J. et al. Gut microbiota richness promotes its stability upon increased dietary fibre intake in healthy adults. *Environ Microbiol.*, v. 17, n. 12, p. 4954-4964, 2015.

TEIXEIRA, T. F. S.; FERREIRA-MACHADO, A.B.; DIAS, V.C. Capítulo 5 - Microbiota do Trato Gastrointestinal Humano: Composição e Fatores determinantes. *In*: Machado, A. B. F. et al. (Org.). **Microbiota Gastrointestinal - evidências da sua influência na saúde e na doença**. 2 ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2021, p. 87-120.

TOMASELLO, G. et al. Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.*, v. 160, n. 4, p. 461-466, 2016.

TURNBAUGH, P. J. et al. The human microbiome project. *Nature*, v. 449, n. 7164, p. 804-810, 2007.

URIZAR, J. M. A. Candidiasis orales. *Rev Iberoam Micol*, v. 19, p. 17-21, 2002.

VANDEPUTTE, P.; FERRARI, S.; COSTE, A.T. Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections. *Int J Microbiol.*, v. 2012, 2012.

VAN SCHALKWYK, J. et al. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Can.*, v. 37, n. 3, p. 266-274, 2015.

VICARIOTTO, F. et al. Effectiveness of the association of 2 probiotic strains formulated in a slow release vaginal product, in women affected by vulvovaginal candidiasis: a pilot study. *J Clin Gastroenterol.*, v. 46, p. S73-S80, 2012.

VLIET; M. J., et al. The Role of Intestinal Microbiota in the Development and Severity of Chemotherapy-Induced Mucositis. *Plos Pathogens*, v. 6, n° 5, p. 1-7, 2010.

VUJIC, G. et al. Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.**, v. 168, n. 1, p. 75-79, 2013.

WAGNER, D. K.; SOHNLE, P. G. Cutaneous defenses against dermatophytes and yeasts. **Clin Microbiol Rev.**, v. 8, n. 3, p. 317-335, 1995.

WANG, B. et al. The human microbiota in health and disease. **Engineering**, v. 3, n.1, p. 71-82, 2017.

WANG, Z. K. et al. Review article: fungal microbiota and digestive diseases. **Aliment Pharmacol Ther.**, v.39, n.8, p.751-766, 2014.

XU, Y.; CHEN, L.; LI, C. Susceptibility of clinical isolates of *Candida* species to fluconazole and detection of *Candida albicans* ERG11 mutations. **J Antimicrob Chemother.**, v. 61, n. 4, p. 798-804, 2008.

YOSIPOVITCH, G. et al. Skin surface pH in intertriginous areas in NIDDM patients: possible correlation to candidal intertrigo. **Diabetes care**, v. 16, n. 4, p. 560-563, 1993.

ZELANTE, T. et al

. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. **Immunity**, v. 39, n. 2, p. 372-385, 2013.

ZHENG, Y. et al. Interleukin-22, a TH17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. **Nature**, v. 445, n. 7128, p. 648-651, 2007.

ZHU, W.; FILLER, S. G. Interactions of *Candida albicans* with epithelial cells. **Cell Microbiol.**, v. 12, n. 3, p. 273-282, 2010.

ZIARRUSTA, G.B. Vulvovaginitis candidiásica. **Rev Iberoam Micol**, v. 19, n. 1, p. 22-24, 2002.

ZILBERSTEIN, B. et al. Digestive tract microbiota in healthy volunteers. **Clinics**, v. 62, n. 1, p. 47-56, 2007.

ZIMMERMANN, J. B. et al. Avaliação do tratamento antifúngico oral e tóxico-oral para a candidíase vulvovaginal. **HU Revista**, v. 35, n. 3, 2009.

ZUPPI, M. et al. Phages in the Gut Ecosystem. **Front Cell Infect Microbiol.**, p. 1348, 2022.