

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS - UFAM
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA - ICET
CURSO DE FARMÁCIA

LUANA MARTINS DE ARAÚJO

**ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DA *Candida albicans vulvovaginallis* : AVANÇOS
EM NOVAS ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO**

ITACOATIARA- AM

2025

LUANA MARTINS DE ARAÚJO

**ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DA *Candida albicans vulvovaginallis* : AVANÇOS
EM NOVAS ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Victor Celso Cavalcanti Capibaribe

ITACOATIARA- AM

2025

Ficha Catalográfica

Elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

- A663a Araújo, Luana Martins de
Abordagens Terapêuticas da *Candida albicans vulvovaginalis*: Avanços em novas estratégias de tratamento / Luana Martins de Araújo. - 2025.
58 f. : il., color. ; 31 cm.
- Orientador(a): Victor Celso Cavalcanti Capibaribe.
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal do Amazonas, Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia de Itacoatiara, Curso de Farmácia, Itacoatiara-AM, 2025.
1. Candidíase Vulvovaginal Recorrente. 2. *Candida albicans*. 3. Resistência Antifúngica. 4. Fluconazol. 5. Novas Abordagens Terapêuticas. I. Capibaribe, Victor Celso Cavalcanti. II. Universidade Federal do Amazonas. Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia de Itacoatiara. Curso de Farmácia. III. Título
-

LUANA MARTINS DE ARAÚJO

**ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DA *Candida albicans vulvovaginallis*: AVANÇOS
EM NOVAS ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Amazonas (UFAM) como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 01/12/2025

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Victor Celso Cavalcanti Capibaribe - UFAM
Orientador

Prof.^a Dr.^a Stefani Ferreira de Oliveira - UFAM
Avaliadora

Prof. Dr. Flávio Nogueira da Costa - UFAM
Avaliador

Dedico este trabalho aos meus pais e ao meu irmão, pelo apoio incondicional, pela força constante e por sempre acreditarem no meu potencial.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que é tudo em minha vida, nunca me abandonou e sempre me concedeu forças, sabedoria e serenidade, especialmente nos momentos em que nem eu mesma acreditei em mim. Sua presença constante iluminou meu caminho e me sustentou diante dos desafios desta jornada. Agradeço também a minha mãe no céu, nossa senhora, que intercede por mim como filha, guiando-me com amor e proteção.

Minha imensa gratidão aos meus pais, Josa e Walmario, que sempre cuidaram de mim com amor, força e dedicação. Mesmo com pouco, nunca deixaram faltar o essencial e fizeram o possível e muitas vezes o impossível para que eu tivesse oportunidades. Agradeço, em especial, ao meu irmão, Victor Gabriel, que caminhou ao meu lado em cada etapa dessa jornada acadêmica. Enfrentamos juntos dificuldades diárias, desafios financeiros e trajetos cansativos até a faculdade, mas, apesar de tudo, nunca faltaram seu apoio, companheirismo e coragem para seguir em frente. Estendo também minha gratidão aos meus avós Jovita, José Ramos, Maria Lourenzo e Mário Araújo pelo amor, pelos valores e pelo cuidado que sempre me transmitiram. Essa gratidão também se estende a todos meus tios e tias.

Expresso minha gratidão ao meu namorado, Marcus Paulo, meu companheiro ao longo desses anos, que acreditou em mim quando nem eu mesma conseguia. Ele esteve ao meu lado nos estudos, oferecendo força, paciência e apoio constantes, acolhendo-me nos momentos mais difíceis e trazendo leveza aos dias mais pesados. Estendo minha gratidão também a sua família.

Não poderia deixar de agradecer aos meus colegas Íris, Luciana, Matheus Lucas, Jamilly, Patrícia, Humberto, Dâmaris, Juliana Castro e Juliana Maiapela amizade e apoio e companheirismo que tornaram essa jornada muito mais leve e especial.

Agradeço também aos meus professores, especialmente ao meu orientador, professor Victor Celso, por todos os ensinamentos.

E, por fim, agradeço a mim mesma por não desistir, por persistir mesmo diante das dificuldades, por me manter firme, dedicada e determinada a alcançar cada objetivo desta jornada.

RESUMO

A candidíase, especialmente causada por *Candida albicans*, é um grave problema de saúde pública devido a sua alta prevalência, amplo espectro clínico e aumento da resistência antifúngica. Entre suas manifestações, destaca-se a Candidíase vulvovaginal (CVV), que comumente afeta mulheres entre 20 a 50 anos, podendo apresentar-se de forma aguda e crônica. A sua forma crônica ou recorrente, é definida como a ocorrência de três ou mais episódios sintomáticos, dentro de um período de 12 meses, caracterizando-se com quadro persistente e de repetição, sendo geralmente associado a fatores predisponentes e exógenos. Atualmente o tratamento farmacoterapêutico para essa infecção baseia-se no uso de azóis, especialmente o fluconazol, entretanto o aumento da resistência a essa classe reforça a necessidade de investigação de novas abordagens terapêuticas. Desse modo o presente estudo buscou realizar análise crítica a respeito das abordagens terapêuticas utilizadas nos últimos cinco anos (2020-2025), utilizando artigos extraídos de bases de dados como: PubMed, Science Direct, Lilacs e Periódicos Capes, nos quais foram selecionados 15 artigos para compor os resultados. Os estudos analisados incluem fármacos ibrezafungerp e oteseconazol, o uso de probióticos (*Lactobacillus gasseri*, *L. rhamnosus* e *L. crispatus*), Terapias fotodinâmicas, luz azul (LED), além de opções fitoterápicas (Berberina, Própolis, *Cinnamomum Zeylanicum*, *Azadirachta indica* e *Catharanthus roseus*). Essas estratégias demonstram melhores resultados anti *Candida albicans*, atuando por diferentes mecanismos, mostrando ser alternativas promissoras para tratamentos futuros, podendo melhorar significativamente a qualidade de vida das pacientes acometidas.

Palavras-chave: Candidíase Vulvovaginal Recorrente; *Candida albicans*; Resistência Antifúngica, Fluconazol; Novas Abordagens Terapêuticas.

ABSTRACT

Candidiasis, especially caused by *Candida albicans*, is a serious public health problem due to its high prevalence, broad clinical spectrum, and increasing antifungal resistance. Among its manifestations, Vulvovaginal Candidiasis (VVC) stands out, commonly affecting women between 20 and 50 years old, and can present in acute and chronic forms. Its chronic or recurrent form is defined as the occurrence of three or more symptomatic episodes within a 12-month period, characterized by a persistent and repetitive condition, and is usually associated with predisposing and exogenous factors. Currently, the pharmacotherapeutic treatment for this infection is based on the use of azoles, especially fluconazole; however, the increase in resistance to this class reinforces the need to investigate new therapeutic approaches. Therefore, the present study aimed to conduct a critical analysis of therapeutic approaches used in the last five years (2020–2025), using articles extracted from databases such as: PubMed, Science Direct, Lilacs, and Capes Periodicals, from which 15 articles were selected to compose the results. The analyzed studies include the drugs ibrexafungerp and oteseconazole, the use of probiotics (*Lactobacillus gasseri*, *L. rhamnosus*, and *L. crispatus*), Photodynamic Therapy, blue light (LED), in addition to herbal options (Berberine, Propolis, *Cinnamomum Zeylanicum*, *Azadirachta indica*, and *Catharanthus roseus*). These strategies demonstrate better anti-*Candida albicans* results, acting through different mechanisms, showing promise as alternatives for future treatments, and potentially improving the quality of life of affected patients.

Keywords: Recurrent Vulvovaginal Candidiasis; *Candida albicans*; Antifungal Resistance; Fluconazole; New Therapeutic Approaches.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – (A) Colônias de <i>Candida albicans</i> em CHROMO ágar Candida. (B)Microscópicas de <i>Candida parapsilosis</i> em ágar batata após 24 horas de cultivo.....	18
Figura 2 – Levedura, hifa e pseudo hifa de <i>Candida albicans</i>	20
Figura 3 – (A) <i>Candida albicans</i> Oral (Sapinho); (B) Candidíase Cutânea.....	22
Figura 4 – Apresentação clínica da Candidíase Vulvovaginal - (A) - Vulvite e (B) - Exame especular de paciente com candidíase, cultura positiva para <i>C. albicans</i>	23
Quadro 1 – Opções terapêuticas do tratamento para Candidíase Vulvovaginal.....	24
Figura 5 – Esquema representativo dos principais fatores de virulência do gênero <i>Candida</i> ..	28
Figura 6 – Aço inoxidável espaçador intravaginal projetado para uso com a plataforma Spectra Medic em fototerapia intravaginal.....	32
Figura 7 – Pinheiro de <i>Berberis vulgaris</i>	38
Quadro 2 – Dados compilados dos artigos selecionados sobre a patologia e as inovações terapêuticas no tratamento da Candidíase Vulvovaginal Recorrente.....	41
Figura 8 – Estrutura química do Ibrexafungerp.....	42
Figura 9 – Estrutura química do Oteseconazol.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
OMS	Organização Mundial de Saúde
CVV	Candidíase Vulvovaginal
CVVR	Candidíase Vulvovaginal Recorrente
IST	Infecções Sexualmente Transmissíveis
ASD	Ágar Sabouraud Dextrose
pH	Potencial de Hidrogeniônico
DIU	Dispositivo Intrauterino
AMPc	AMP cíclico
PKA	Proteína Quinase
SAPs	Proteases aspárticas segregadas
TFD	Terapia Fotodinâmica
LED	Diodo Emissor de Luz
STS	Tiosulfato de Sódio
LCFS	Sobrenadante livre de cultura
HA	Ácido hialurônico
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
CIM	Concentração Inibitória Mínima
PgTel	<i>Punica granatum</i> sarcotesta lectin
mL	Mililitros
mg	Miligramas
vs	Versus
TOC	Test of Cure
CBEO	Óleo essencial de casca
CLEO	Óleo essencial das folhas
DNA	Ácido desoxirribonucleico
RNA	Ácido ribonucleico

XTT	2,3-Bis-(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H- <i>tetrazólio</i> Sal de -5-carboxanilida
CFMs	Concentrações fungicidas mínimas
CEO	Óleo essencial da casca
CS	Quitosana (<i>Chitosan</i>)
g	Enxertado (<i>grafted</i>)
MA	Metacrilamida (<i>Methacrylamide</i>)
AN	Acrilonitrila (<i>Acrylonitrile</i>)
poli(MA-co-AN) Copolímero de metacrilamida e acrilonitrila	
HA	Ácido hialurônico (<i>Hyaluronic Acid</i>)
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
PE	Própolis
BBR	Berberina
TPC	Total Polyphenol Content
EPA	Ácido eicosapentaenóico
AA	Ácido araquidônico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2.	OBJETIVO.....	16
3.	REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
3.1	O GÊNERO <i>Candida spp</i>.....	17
3.2	A ESPÉCIE <i>Candida albicans</i> E A FISIOPATOLOGIA.....	18
3.2.1	Morfologia, Crescimento e Comensalismo.....	18
3.2.2	Manifestações Clínicas da <i>Candida Albicans</i>	20
3.2.3	Candidíase Vulvovaginal: Etiologia e Fisiopatologia.....	22
3.2.4	Impacto Clínico e Desafios do Diagnóstico.....	23
3.3	Candidíase vulvovaginal Recorrente.....	24
3.3.1	Diagnóstico.....	25
3.3.2	Fatores de Virulência.....	26
3.3.2.1	Fatores relacionados ao hospedeiro.....	26
3.3.2.2	Fatores relacionados ao patógeno.....	27
3.4	Atuais tratamentos para Candidíase vulvovaginal.....	29
4.	METODOLOGIA.....	30
5.	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	30
6.	CONCLUSÃO.....	48

1. INTRODUÇÃO

A Candidíase é uma infecção fúngica, cujo principal agente etiológico é a levedura do gênero *Candida* (OMS, 2025). Essa infecção é considerada um grave problema de saúde pública, devido à sua alta prevalência (Giolo *et al.*, 2010). O gênero *Candida* é um microrganismo com características comensais, encontrado normalmente na microbiota da mucosa reprodutiva e gastrintestinal humana em cerca de 50-70% em indivíduos saudáveis. No entanto, pode acometer pacientes imunodeprimidos, e aqueles submetidos a tratamento com antimicrobianos de amplo espectro, resultando na ruptura do balanço normal da microbiota. Tais fatores favorecem o crescimento desta levedura, tornando-a patogênica, ocasionando infecções que variam desde superficiais a invasivas (OMS, 2025 & Rocha *et al.*, 2021).

A OMS (Organização Mundial de Saúde), lançou no ano de 2022 uma lista com os fungos de prioridade, no qual incluía a *Candida albicans*, por conta das altas taxas de mortalidade, com índices de 20-50%. Isso reflete a necessidade de novas estratégias de pesquisa (OMS, 2022). O gênero *Candida*, especialmente a *Candida albicans* é descrita de maneira geral como a terceira maior causa de sepse mundialmente, sendo responsável por 65,3% de infecções fúngicas registradas no mundo (Pappas *et al.*, (2018).

As infecções por *Candida* apresentam amplo espectro clínico, afetando várias áreas, tais como: cutâneo mucosa, visceral, vulvovaginal, peniana, oral, podendo causar, também, dermatite de fralda e infecção sistêmica. Sua proliferação ocorre em ambientes quentes e úmidos. Apesar de geralmente não representar risco direto à vida, é uma patologia de importância significativa (Álvares *et al.*, 2007).

Segundo a OMS (2025) as formas subcutâneas mais graves são menos comuns e se dividem em duas principais, como a Candidíase cutânea mucosa crônica (ou recorrente), que trata-se de um conjunto heterogêneo de quadros que demonstram incapacidade de controlar infecções, no qual ocorrem de forma endógena devido a deficiência da imunidade celular, como em pacientes com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e distúrbios imunológicos (Albuquerque Maranhão *et al.*, 2019). A candidíase vaginal crônica, é resultante de fatores predisponentes, como gestação, anticoncepcionais, antibióticos e

diabetes. Além disso, esta infecção pode ser resultante de fatores exógenos como infecções sexualmente transmissíveis (IST) (Álvares, *et al.*, 2007 & Barbedo *et al.*, 2010).

A Candidíase vulvovaginal (CVV), trata-se de uma condição que comumente afeta mulheres entre 20 a 50 anos, causando desconforto diário, interferindo diretamente no cotidiano da mulher, principalmente interferindo nas relações sexuais e afetivas, além de prejudicar no desempenho em ambiente de trabalho. Em torno de 75% das mulheres já tiveram um episódio de CVV em algum momento de sua vida e 5% a 10% foi acometida por CVV recorrente.

Entre os agentes antifúngicos disponíveis para o tratamento de infecções por candida, destacam-se os azóis, especialmente o fluconazol, devido sua eficácia, baixo custo e menor toxicidade. Entretanto, o tratamento pode variar dependendo do local da infecção, sendo possível ser empregado outras classes de antifúngicos. Entre estes, estão polienos, equinocandinas, análogos de nucleosídeos e alilaminas. Contudo, diversos estudos relatam sobre o desenvolvimento de resistência antifúngica por espécies de candida, principalmente ao se tratar de tratamentos por meio de Azóis, o que reforça a necessidade da compreensão a respeito do mecanismo de resistência antifúngico para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (Oliveira *et al.*, 2018).

Em detrimento do aumento de infecções fúngicas nas últimas décadas, aumentou-se também, a resistência adquirida e inata aos medicamentos antifúngicos tradicionais, sendo considerado independente da classe de fungo e antifúngico (Vandeputte *et al.*, 2012). Apesar desse aumento, que é resultado do agravamento dessa infecção, segundo a literatura ainda não há novos tratamentos adequados, o que compromete significativamente a eficácia (Martins *et al.*, 2025).

Atualmente no Brasil, apesar de possuir abordagens terapêuticas através de diretrizes terapêuticas para Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), ainda são superficiais sendo voltadas apenas para a forma da infecção oral e vulvovaginal, deixando em aberto a discussão a respeito das formas sistêmicas, que implicam diretamente em riscos clínicos, que exigem complexas intervenções terapêuticas, o que torna essa questão ainda mais grave, por conta da ausência de estratégias voltadas ao tratamento de infecções fúngicas. Além desses problemas, ainda há limitação de vigilância epidemiológica e ausência de sistema de notificação (Martins *et al.*, 2025).

Diante do exposto, o trabalho justifica-se pela crescente incidência de infecções por *candida albicans*, associada aos desafios significativos para saúde pública mundial da resistência antifúngica. Nesse sentido, torna-se fundamental a análise crítica a respeito das abordagens terapêuticas utilizadas nos últimos cinco anos, com enfoque em avanços e limitações frente à resistência antifúngica, contribuindo para o desenvolvimento de novas estratégias e manejo terapêutico.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral:

Revisar os avanços em novas abordagens terapêuticas de *Candida albicans Vulvovaginalis*.

2.2 Objetivos específicos:

- Realizar uma revisão na literatura atual a respeito das abordagens terapêuticas convencionais para o tratamento clínico de CVV;
- Identificar, dentro da revisão proposta, as novas estratégias terapêuticas no tratamento clínico da CVV;
- Identificar os desafios relacionados à resistência antifúngica no tratamento clínico da CVV.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 O GÊNERO *Candida spp*

Segundo Giolo e Svidzinski (2010), o primeiro relato documentado a respeito da identificação de leveduras do gênero *Candida spp*, foi feito por Langenbeck em 1839. Esse pesquisador atribuiu a essa levedura a característica de agente patogênico, onde descreveu e isolou da cavidade oral de um paciente acometido por afta.

As micoses de relevância clínica passaram a receber maior atenção a partir do século XX, sobretudo nas últimas duas décadas, devido ao aumento de infecções oportunistas associadas à imunossupressão e ao uso indiscriminado de antimicrobianos. O gênero da *Candida* é formado por leveduras de características celulares eucarióticas, unicelulares, cuja a estrutura parede celular é composta de quitina, enquanto sua membrana citoplasmática fosfolipídica, constituída por proteínas de função enzimática e ergosterol. Essas leveduras podem desenvolver-se em forma de blastoconídios e apresentam formato esférico ou ovaladas, medindo entre 2 a 10 micrômetros, quando possui condições adequadas, como demonstradas na figura 1 (Modrzewska & Kurnatowski, 2013 & Nins *et al.*, 2023).

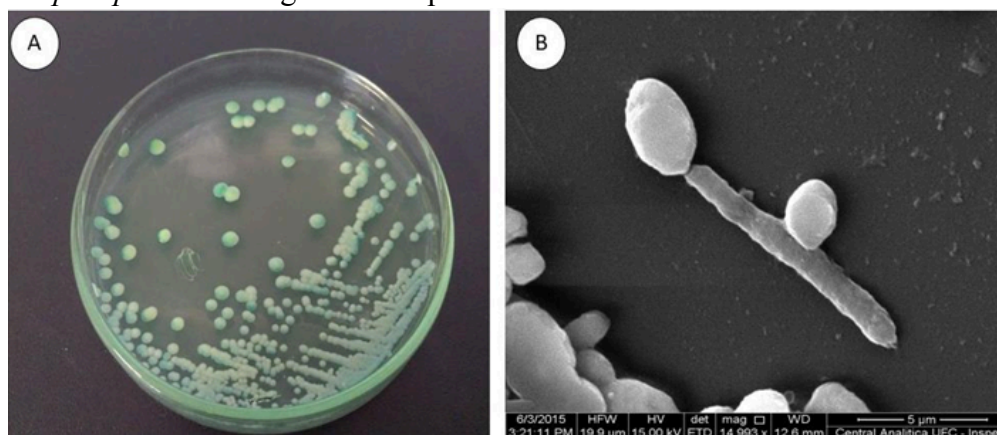
Existem cerca de 200 espécies distintas de *Candida*, nas quais a maioria habita o trato gastrointestinal, sistema urogenital, pele e mucosas respiratórias. No entanto, mais de 90% das candidemias são atribuídas às cinco espécies mais comuns: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* e *Candida krusei* (Ellis *et al.*, 2003; Barbedo *et al.*, 2010).

As espécies de *Candida* apresentam divergentes características, entre essas, a capacidade de desenvolver-se em ambientes com a presença ou ausência de oxigênio, o que reflete sua capacidade adaptativa, e em temperatura de 20 a 38 °C e apresenta pH entre 2,5 e 7,5. Além disso, possui habilidade de possuir várias formas de brotamento e filamento, bem como exibir diferentes morfologias durante o crescimento, de hifas e pseudo-hifas, que formam cadeias celulares. Em relação à sua coloração, pode variar de incolor para o branco ao creme. A reprodução desses microrganismos pode ocorrer tanto assexuada na forma de conídios, quanto por sexuada. No que se refere a nutrição, devido a parede celular ser rígida não permitindo a realização de fagocitose, a obtenção é feita a partir do meio externo de fontes de carbono obtidas no meio ambiente (Nins *et al.*, 2023).

As leveduras desse gênero são responsáveis pela fisiopatologia conhecida como candidíase ou candidose. Esse microrganismo de característica oportunista pode causar um amplo espectro de doenças, desde infecções não invasivas (superficiais) e invasivas. No trato vaginal, por exemplo, a colonização ocorre de forma assintomática, ou, ainda acompanhada de manifestações clínicas, como prurido e secreção vaginal. O espectro clínico da doença é vasto, podendo apresentar-se de forma aguda ou crônica (Barbedo; Sgarbi, 2010; Khodavandi *et al.*, 2013). Além disso, as leveduras desse grupo são responsáveis por ocasionar essas infecções no ser humano, estão presentes em todos os locais do meio ambiente, em solos, ambientes marinhos, objetos inanimados, plantas e animais (Barbedo *et al.*, 2010).

As colônias de *Candida* cultivadas em meio Ágar Sabouraud Dextrose (ASD), em laboratório, apresenta a coloração creme amarelada e aspecto variável conforme a espécie, podendo ser lisas, brilhantes, secas ou rugosas, como apresentada na figura 1. Em condições ideais de crescimento, desenvolvem-se em fase logarítmica, formando blastoconídios ovais ou esféricos, com tamanhos de 2 a 5×3 a $7 \mu\text{m}$ (Reis *et al.*, 2020).

Figura 1 – (A) Colônias de *Candida albicans* em CHROMO ágar Candida. (B) Microscópicas de *Candida parapsilosis* em ágar batata após 24 horas de cultivo.



Fonte: Reis *et al.*, (2020)

3.2 A ESPÉCIE *Candida albicans* E SUA FISIOPATOLOGIA

3.2.1 Morfologia, Crescimento e Comensalismo

A *Candida albicans* é um microrganismo de característica polimorfa, capaz de apresentar-se morfológicamente, como blastosporos, pseudo-hifas e hifas (Figura 2). Esse microrganismo quando em formato de blastosporos, divide-se de forma assexuada por brotamento. Nesse processo, ocorre a formação do novo material celular na superfície do

blastosporos aparece em várias formas morfológicas, que contribui para adaptação e patogenicidade (Soares *et al.*, 2018).

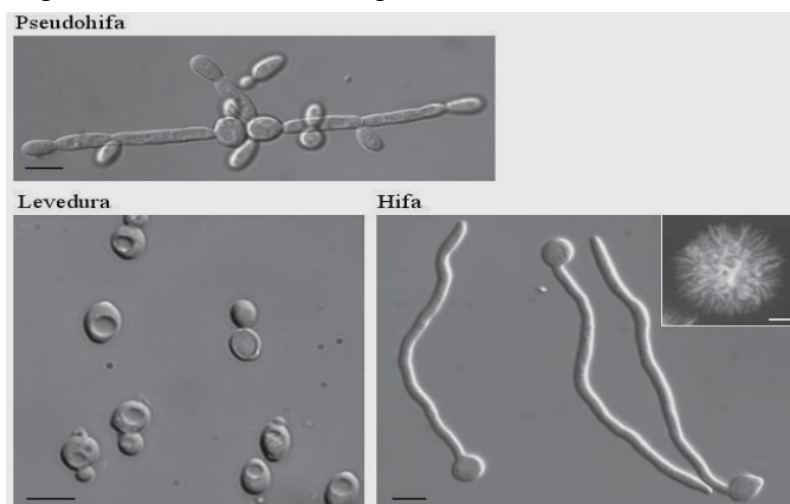
Nesse fungo pode ocorrer a formação de clamidoconídios (esporos arredondados que possuem uma espessa parede celular), quando seu crescimento ocorre em condições subótimas. Esse microrganismo, possui crescimento favorecido entre 20°C a 38 °C. Sua multiplicação é potencializada na faixa ideal de pH entre 2,5 a 7,5 °C (Soares *et al.*, 2018).

Essa levedura é um componente natural da microbiota humana, sendo normalmente encontrado nas fezes de indivíduos saudáveis. De acordo com alguns estudos que relataram que essa espécie não possui nenhum reservatório natural importante, sugerindo que evoluiu juntamente com seus microrganismos hospedeiros e coabitantes, pele e mucosa vaginal, sendo associada frequentemente a infecções mucocutâneas leves em indivíduos saudáveis. Em situações de desequilíbrio da microbiota ou imunossupressão esse microrganismo pode ultrapassar as barreiras do trato gastrointestinal, atingindo a corrente sanguínea, e proliferando-se nos diferentes órgãos internos, resultando em infecções invasivas graves e potencialmente fatais (Pérez *et al.*, 2021).

A proliferação da Candidíase ocorre, de maneira geral, em indivíduos que possuem comprometimento imunológico, como pacientes que foram submetidos a transplantes, portadores de neoplasias em quimioterapia ou pessoas que possuem doenças crônicas debilitantes. Nos países europeus, a incidência de candidíase invasiva é estimada em torno de 10 casos por 100.000 habitantes e 1,09 casos por 1.000 internações hospitalares, demonstrando a importância clínica e epidemiologia dessa infecção (Pérez *et al.*, 2021).

O diagnóstico dessa infecção pode ser realizado por diferentes métodos, variando de acordo com o local. A CVV pode ser diagnosticada por meio de amostras de corrimento vaginal, e observação do brotamento em microscópio. Já a candidíase oral, pode ser confirmada sua presença por observação de raspagem de erupção cutânea em microscópio. Para candidíase sistêmica, a hemocultura é uma ferramenta diagnóstica (Valente *et al.*, 2020).

Figura 2 – Levedura, hifa e pseudo hifa de *Candida albicans*



Fonte: Silva *et al.*, (2022)

3.2.2 Manifestações Clínicas da *Candida Albicans*

A *Candida albicans* é um microrganismo de característica comensal, mesmo fazendo parte da microbiota normal em cerca de 50% de indivíduos. As manifestações clínicas causadas por essa levedura variam de distúrbios superficiais localizados em regiões mucocutâneas e até uma infecção invasiva que acomete diversos órgãos por meio do acesso pela corrente sanguínea (Talapko *et al.*, 2021).

Entre as manifestações mucosas mais comuns, destacam-se infecções por candidíase oral, estas podem ser classificadas entre: pseudomembranosa, eritematosa e hiperplásica crônica. A candidíase pseudomembranosa (Sapinho) é comum em pacientes com doenças crônicas e bebês. Apresenta-se como placas brancas, moles e ligeiramente elevadas, mais comumente na língua e na mucosa bucal, como representado na Figura 3 (A). A eritematosa também é conhecida como dor de boca antibiótica. Ocorre como sequela do uso de antibióticos de amplo espectro ou corticosteróides. E a candidíase hiperplásica crônica, também conhecida como leucoplasia candidal, apresenta-se com placas brancas firmes e persistentes nos lábios, língua e mucosa bucal, podendo persistir por anos (Arya; Rafiq, 2023).

Além da manifestação oral, a candidíase cutânea é a forma mais comum de infecção fúngica superficial, essa micose que acomete principalmente dobras de pele, como sulco interglúteos e espaços interdigitais, demonstrado na Figura 3 (B). Clinicamente

apresentam-se na forma de lesões eritematosas com vesículas ou pústulas. Esse tipo de infecção pode estar associado à infecção de unhas (paroníquias) e também pode afetar qualquer localização da pele, sendo mais frequente em membros inferiores iniciando-se em vesículas e pústulas que se rompem e causam fissuras (Giraldo *et al.*, 2002).

Segundo Alencar e colaboradores (2018), as apresentações clínicas da candidíase cutânea, podem ocorrer de forma aguda ou subaguda, podendo progredir ao quadro crônico, ocasionando lesões disseminadas que se manifestam ainda nos anos iniciais da vida em pacientes que possuem resposta imune deficiente frente a fungos, resultando em falhas no reconhecimento de padrões moleculares e deficiência de linfócitos T.

Adicionalmente a essas manifestações clínicas, existe ainda a Candidíase sistêmica ou Candidemia, que trata-se de uma infecção invasiva presente no sangue e em locais isolados do corpo (líquido pleural e peritoneal), atualmente de um agravo significativo à saúde pública principalmente em locais subdesenvolvidos e também em países desenvolvidos. Essa patologia se destaca devido às altas taxas de mortalidade de 40-60%, associado a condições debilitantes do paciente e complicações clínicas, ocasionando o prolongamento do tempo de internação hospitalar e consequentemente acarretando em elevados custos socioeconômicos (Giolo *et al.*, 2010; CDC, 2024).

Nesse sentido, torna-se importante o diagnóstico precoce, a fim de que inicie rapidamente o tratamento farmacológico, aumentando a chance de cura. O diagnóstico da candidíase é feito em laboratório, no qual é analisado no sangue do paciente a presença de crescimento de leveduras por meio de hemocultura em equipamentos automatizados, e para conformação total é realizada análises morfológicas por meio de crescimento em meios específicos e teste bioquímico (Giolo *et al.*, 2010).

Figura 3 – (A) *Candida albicans* Oral (Sapinho); (B) Candidíase Cutânea



Fonte: Minha vida, (2022); Tua saúde, (2023)

3.2.3 Candidíase Vulvovaginal: Etiologia e Fisiopatologia

A microbiota vaginal feminina é composta por diversos microrganismos com origem no trato gastrintestinal, como o estafilococos e estreptococos e cerca de 50% por *Lactobacillus*, que atuam como uma barreira protetora contra infecções. Esses microrganismos são fundamentais para a saúde da microbiota vaginal (Nins, *et al.*, 2023).

Essa fisiopatologia trata-se de um processo infeccioso que ocorre na vulva da vagina, podendo se espalhar para o exterior dos pequenos lábios, dos grandes lábios e da região intercrural, como na está representada na Figura 4 (A). O principal patógeno dessa infecção é o do gênero *Cândida*, sendo a espécie do gênero *Candida albicans* (Disha *et al.*, 2022).

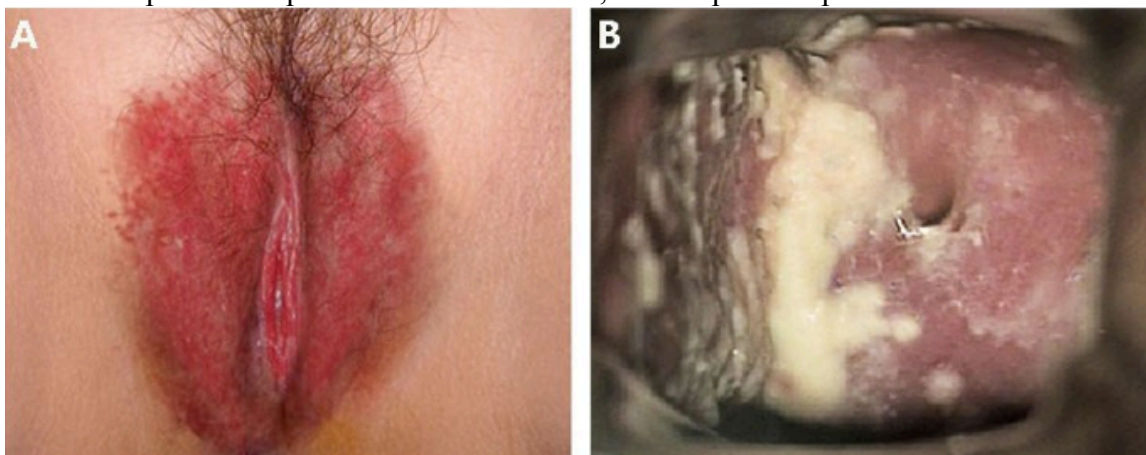
A espécie *Candida albicans* é o principal agente etiológico causador desse processo inflamatório, sendo responsável pela maioria das ocorrências de (80-92%) dos casos. No entanto também pode, o espectro de agentes infecciosos abrange outras espécies de *Candida sp*, como *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* e *Candida parapsolis*) e leveduras *Saccharomyces cerevisiae*. Embora esse fungo apresenta significativa patogenicidade, cerca de 10-20% das mulheres são colonizadas por *Candida spp*, de forma assintomática, dispensando o tratamento (Brasil, 2022).

3.2.4 Impacto Clínico e Desafios do Diagnóstico

A CVV representa um problema de saúde pública global, embora não seja considerada uma doença de notificação compulsória às autoridades de saúde. Essa infecção afeta milhões de mulheres todos os anos, gerando desconforto físico e psicológicos significativos, como o prurido intenso, resultando muitas vezes no diagnóstico empírico, levando à prescrição precipitada de antifúngicos, contribuindo com o crescimento dos casos de recorrência. Esses fatores prejudicam o tratamento, favorecendo a resistência antifúngica, ocasionando o aumento dos casos de recorrência. Além de prejudicar os estudos epidemiológicos (Soares *et al.*, 2018).

A resposta inflamatória no organismo frente a infecção por candida caracteriza-se pela predominância de células inflamatórias polimorfonucleares e macrófagos. Os efeitos resultantes da resposta inflamatória são manifestações clínicas típicas, como: corrimento espesso e abundante e irritação vaginal, escoriações, disúria, coceira, queimação, dispareunia ou inchaço da região vulvovaginal, representados na Figura 4 (A) e (B) (Soares *et al.*, 2018).

Figura 4 – Apresentação clínica da Candidíase Vulvovaginal - (A) - Vulvite e (B) - Exame especular de paciente com candidíase, cultura positiva para *C. albicans*



Fonte: Pereira *et al.*, (2021)

3.3 Candidíase vulvovaginal Recorrente

Essa fisiopatologia abrange também a Candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR). A candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR), é uma infecção crônica e debilitante, que afeta mulheres saudáveis de todas as idades e classes sociais. Esta patologia pode ser desencadeada tanto por espécies de *Candida albicans* quanto por espécies de não *albicans*. Essa infecção é

definida clinicamente em países como os Estados Unidos, como a ocorrência de mais de três episódios de (CVV) em um espaço tempo menor que um ano, sendo necessário que ocorra mais de uma vez por ano para confirmação do diagnóstico juntamente com o arcabouço de provas laboratoriais (Donders, *et al.*, 2022).

O impacto da Candidíase vulvovaginalis Recorrente é frequentemente subestimado, visto que essa condição acarreta um fardo significativo, que afeta diretamente a qualidade de vida das mulheres acometidas. A patologia está associada à alta morbidade e custos com assistência médica, resultando na diminuição do bem-estar físico e psicológico e nas pacientes. Conseqüentemente, essa infecção afeta a atividade e a satisfação sexual. Além disso, as pacientes acometidas podem ter seus empregos ameaçados, afetando seus recursos financeiros (Donders, *et al.*, 2022).

De modo geral, existem duas formas de Candidíase Vulvovaginal Recorrente (CVVR), a primária e a secundária. A primária é idiopática, uma vez que seus fatores são predisponentes desconhecidos, esse tipo ocorre em mulheres imunocompetentes saudáveis, no qual em sua maioria não apresentam fatores predisponentes bem estabelecidos. Já a secundária possui fatores predisponentes conhecidos (Donders *et al.*, 2022).

Segundo Pereira, (2021) são classificados como fatores que favorecem o crescimento de candida vaginal, tais como fatores associados ao hospedeiro como o vírus do HIV, Diabetes mellitus descompensada, uso de antibióticos de amplo espectro, uso de esteroides, terapia de reposição hormonal, dieta e presença de atopia vaginal), genéticos (polimorfismo, condições hereditárias), situações comportamentais (uso de contraceptivo oral, uso de esponja contraceptiva, uso de Dispositivo Intrauterino – DIU) e apesar de não ser considerada uma IST (Infecção Sexualmente Transmissível), este patógeno pode ser transmitido por meio de práticas sexuais (sexo oral e a frequência da atividade sexual), dermatose vulvar, vaginoses bacterianas, infecções por espécies não albicans, e causas desconhecidas. Além desses fatores, vale ressaltar que ainda existem fatores de riscos conhecidos, como recaída no tratamento antifúngico anterior e Candida adquirida no intestino, por meio de contato sexual.

Adicionalmente a estes fatores, pode se destacar, a possibilidade da dieta influenciar diretamente o risco para CVV, alguns estudos funcionais relatam que em modelos animais juntamente com estudos descritivos de associação em humanos, evidenciaram o papel da dieta no desenvolvimento da patogenicidade de doenças (Pereira, 2021).

3.3.1 Diagnóstico

Na prática Clínica a identificação de CVV em mulheres abrange diferentes cenários, desde a presença de *Candida spp* em achados de exames de rotina (exame Papanicolau), até diagnóstico em pacientes que se encaminharam até o consultório e por meio de anamnese, podendo-se observar presença de sintomas iniciais. (Andrioli *et al.*, 2020 & Jeanmonod *et al.*, 2024).

O diagnóstico da CVV fundamenta-se na presença de achados feitos no exame físico feito clinicamente, como a presença de secreção vaginal espessa, em grumos, que pode variar do branco ao amarelo-esverdeado, acompanhada ou não por vulvite, eczema e fissuras. O sintoma mais notório é a presença de prurido (coceira), apesar de que essa sintomatologia não é confirmatória para essa patologia em mulheres, visto que esse prurido pode ser resultado tanto da infecção quanto do contato da vulva com a secreção, já que as paredes vaginais não possuem receptores específicos coceira (Jeanmonod *et al.*, 2024).

Diante dessa suspeita, a confirmação da presença de *Candida* ocorre por meio de testes de pH, identificando células-chave, que indicam vaginose bacteriana, e principalmente é identificado por meio de achados microscópicos consistentes no cenário clínico de uma mulher em idade reprodutiva com vulvovaginite. De maneira geral, as culturas devem ser reservadas para pacientes com doença recorrente e para aquelas que apresentam sintomatologia sugestiva para CVV, mas com avaliação microscópica negativa. Contudo, em um cenário onde não há possibilidade de realização de cultura, o tratamento empírico é considerado uma abordagem razoável (Jeanmonod *et al.*, 2024).

3.3.2 Fatores de Virulência

De maneira geral, todos os microrganismos patogênicos possuem mecanismos que propiciam sua colonização em hospedeiros. Nesse contexto, inclui, nessa maioria, as espécies de *Candida*, fungos capazes de desenvolver diversos supostos fatores de virulência, que estrategicamente auxiliam de forma específica na proliferação no hospedeiro. Um desses fatores está relacionado com a colonização ou no início da infecção, enquanto o outro grupo desses fatores contribui para a disseminação do processo infeccioso. Entre esses fatores expressos especialmente pela *Candida Albicans*, que podem causar diferentes infecções ao depender da localização da infecção (sistêmica ou local), estágio da infecção e da natureza do

hospedeiro. Ambos os fatores que acarretam a infecção, estão em algum estágio específico do desenvolvimento do processo infeccioso (Deorukhkar, *et al*, 2017 & Neglik, *et al.*, 2003).

O estado fisiológico do hospedeiro é o principal fator que determina a etiologia da candidíase, uma vez que atua exercendo o papel de barreira protetora contra a infecção. Vale ressaltar, que a patogenicidade do gênero *Candida* é significativa, podendo superar as barreiras imunológicas. Isso se deve a facilidade com que pequenas alterações nesse estado podem converter leveduras comensais inofensivas em agentes causadores de doenças gravemente debilitantes. Entre a transição de comensal inofensivo para patógeno agressivo existe uma linha tênue, que se mantém por um extenso repertório de determinantes de virulência que são expressos sob condições predisponentes específicas. (Neglik, *et al.*, 2003 & Fróis, *et al.*, 2024).

3.3.2.1 Fatores relacionados ao hospedeiro

No hospedeiro a colonização prévia por levedura acompanhada da diminuição da capacidade de resposta imunológica, condição frequentemente observada em doenças imunossupressoras, Diabetes mellitus, gestantes e usuárias crônicas de corticóides parecem favorecer a infecção. Outros fatores que podem contribuir incluem o emprego de antimicrobianos, estrogênioterapia, micro lesões (decorrentes do ato sexual), hábito de usar vestimentas excessivamente justas ou de fibras sintéticas, além da ingestão de alimentos com alto teor de acidez. O uso de antibiótico pode potencializar tanto o estabelecimento quanto a progressão do processo infeccioso por *Candida*. Embora não haja na literatura estudos conclusivos a este respeito, os antimicrobianos possuem potencial de eliminar a flora vaginal lactobacilar, que é o principal agente que atua na proteção da região vaginal contra fungos (Álvares, *et al.*, 2007).

A infecção vaginal por *C. albicans* é frequentemente associada a estados de vulnerabilidade do hospedeiro, ou a situações em que a concentração de glicogênio no ambiente vaginal encontra-se alto. Esse excesso de glicogênio eleva o substrato nutritivo disponível para os fungos, aumentando sua adesão. Existem ainda fatores relacionados ao aumento da produção de hormônios femininos, especialmente progesterona, que ampliam a disponibilidade de glicogênio vaginal, servindo como uma ótima fonte de carbono para o crescimento e a germinação das leveduras (Álvares, *et al.*, 2007).

No estudo conduzido por Akimoto-Gunther e colaboradores (2016), observaram que mulheres com CVVR apresentaram níveis significativamente reduzidos de cortisol matinal e menor capacidade antioxidante total em comparação tanto ao grupo controle quanto ao grupo com candidíase não recorrente (VVC). Esses achados sugerem que o estresse crônico, evidenciado pela alteração do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, aliado à redução da defesa antioxidante do organismo, pode desempenhar um papel importante como fator predisponente específico na fisiopatologia da CVVR.

3.3.2.2 Fatores relacionados ao patógeno

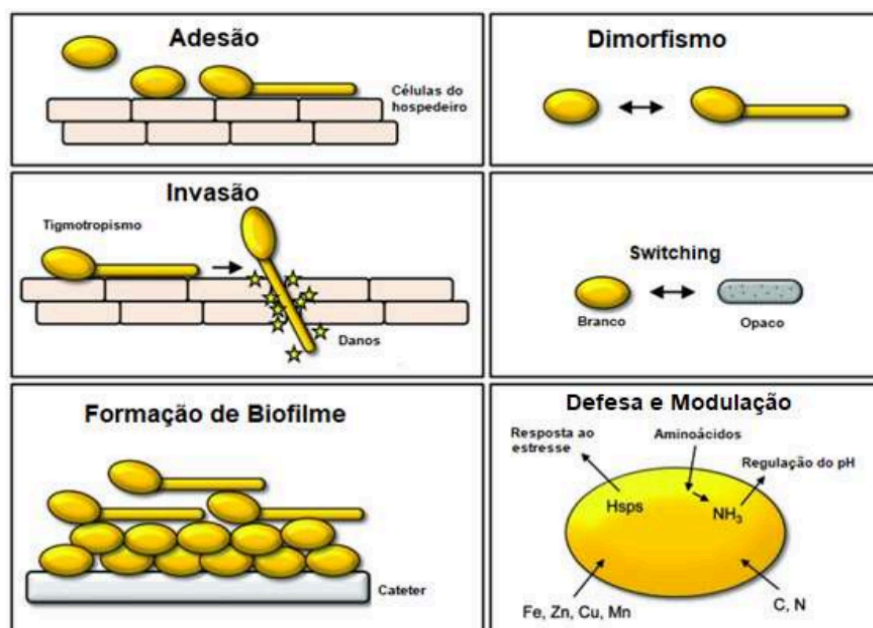
Entre os fatores relacionados ao patógeno estão a secreção de enzimas hidrolíticas, expressão de adesinas e invasinas, tigmotropismo, bomba de efluxo, formação de biofilme e morfologia celular. O Dimorfismo celular é considerado um dos principais fatores de virulência das espécies desse gênero, dado sua variada morfologia, estão ligadas às etapas do processo de infecção, especialmente na invasão celular do hospedeiro. Este processo ocorre quando a *C. albicans* sai de sua forma comensal (na microbiota, na forma de blastosporos) e transforma-se na sua forma patogênica (hifas e pseudohifas), em respostas a mudanças no ambiente. Essa levedura é invasiva quando está na sua forma de hifa, penetrando o tecido do hospedeiro por meio de penetração ativa (dependente do fungo) e endocitose induzida (por hifas e dependente do hospedeiro). Esse processo de transição crítica é sinalizado Na etapa de invasão celular no hospedeiro, a *C. albicans* proteína quinase A dependente de AMPc (adenosina monofosfato cíclico PKA) (Talapko, *et al.*, 2021 & Rocha *et al.*, 2021).

Nesse processo, ocorre a comutação fenotípica morfológica, que é uma variação de células leveduriformes com variação de “brancas” para alongadas “opacas”, no qual as brancas modificam-se pelo fenômeno denominado switching, que trata-se de uma alteração morfológica das colônias de *C. albicans*. As colônias que sofrem switching apresentam diferenças significativas entre as colônias, incluindo seu formato, estrutura celular superficial e germinação a 37°C, o que está associado a uma maior virulência. Além disso, pode-se mencionar que genes diferenciais induzidos por hemoglobina de proteínas fibronectina-ligantes têm sido parcialmente caracterizados, reforçando esse processo de patogenicidade dessa espécie (Álvares, *et al.*, 2007 & Rocha *et al.*, 2021).

Outros fatores envolvidos na invasão do epitélio e penetração celular é a secreção de enzimas hidrolíticas, tais como lipases extras e intracelulares. Entre essas enzimas

biossintetizadas por essa leveduras, destacam-se as proteases aspárticas segregadas (SAPs), que atuam em processos que destroem, alteram ou danificam a integridade da membrana das células infectadas resultando na sua disfunção. Esses fatores de virulência estão representados na Figura 5 (Rocha *et al.*, 2021).

Figura 5 – Esquema representativo dos principais fatores de virulência do gênero *Candida*.



Fonte: Mayer *et al.*, (2013)

3.6 Atuais tratamentos para Candidíase vulvovaginal

O tratamento CVVR, tem como objetivo o manejo de fatores de risco modificáveis, o rápido alívio dos sintomas, a eliminação da levedura da genitália feminina e prevenção de futuros episódios. Esse tratamento muitas vezes é empírico em prática clínica, episódios agudos de Candidíase Vulvovaginal devem ser tratados com azóis tópicos ou orais de curto prazo, por dose única ou 1 a 3 dias, sendo o Fluconazol o mais utilizado. Em casos de CVV severa, recomenda-se um regime estendido por meio de três doses de azólico oral com intervalos de 7h, ou tratamento tópico de 7-14 dias (Pereira *et al.*, (2021).

. Em situações de CVVR, o CDC orienta 7 dias de tratamento tópico seguido de manutenção semanal de fluconazol (100-200mg) por 6 meses apesar de recidivas de 30-50%

ainda possam ocorrer. Os antifúngicos disponíveis para o tratamento possuem diferentes mecanismos de ação: Poliênicos (nistatina e anfotericina B), ligam-se ao ergosterol e rompem a membrana; Azólicos (imidazóis e triazóis), bloqueiam a síntese de ergosterol e são fungistáticos; Equinocandinas (caspofungina e micafungina), inibem a síntese de β -(1,3)-D-glucano da parede celular, e os análogos da pirimidina (5-fluocitosina), interrompem a síntese de ácidos nucleicos (Pereira *et al.*, (2021).

Quadro 1 – Opções terapêuticas do tratamento para Candidíase Vulvovaginal

	Primeira opção	Segunda opção	Tratamento em gestantes	Casos recorrentes	Comentários
Candidíase vulvovaginal	Miconazol ^a creme a 2%, via vaginal, um aplicador cheio, à noite ao deitar-se, por 7 dias OU Nistatina 100.000 UI, uma aplicação, via vaginal, à noite ao deitar-se, por 14 dias	Fluconazol 150 mg, VO, dose única OU Itraconazol 100 mg, 2 comprimidos, VO, 2xdia, por 1 dia	Durante a gravidez, o tratamento deve ser realizado somente por via vaginal O tratamento oral está contraindicado na gestação e lactação	Mesmas opções do tratamento da candidíase vaginal, por 14 dias OU Fluconazol 150 mg, VO, 1xdia, dias 1, 4 e 7, seguido de terapia de manutenção: fluconazol 150mg, VO, 1xsemana, por 6 meses	As parcerias sexuais não precisam ser tratadas, exceto as sintomáticas É comum durante a gestação, podendo apresentar recidivas pelas condições propícias do pH vaginal que se estabelecem nesse período

Fonte: Brasil, (2022)

4. METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura, tem como objetivo identificar e analisar evidências científicas publicadas nos últimos cinco anos (2020-2025) sobre as abordagens terapêuticas da CVV, considerando os desafios da resistência antifúngica e os avanços relacionados às novas estratégias de tratamento.

A pesquisa bibliográfica foi realizada em bases de dados reconhecidas pela área da saúde, tais como Lilacs, PubMed, Science Direct e Periódicos CAPES, por meio de descritores específicos relacionados ao tema, como: *Candidiasis Vulvovaginal* AND new Antifungal Agent.

Em relação aos critérios de inclusão: foram selecionados artigos científicos originais, disponibilizados de forma gratuita e em texto completo, publicados em português e inglês entre os anos de 2020 e 2025, que abordaram de forma direta as estratégias terapêuticas frente à resistência antifúngica de *Candida albicans*. Nos Critérios de exclusão, não foram aceitos

trabalhos publicados antes de 2020, bem como resumos, dissertações, teses revisões prévias e artigos de estudos *in vitro* e testes pré-clínicos em animais, além de artigos que não estejam relacionados ao tema proposto.

Análise dos dados: Foi realizado a uma leitura sistemática e criteriosa, sendo organizados em categorias temáticas de acordo com os principais achados sobre resistência antifúngica e novas estratégias terapêuticas descritas na literatura. Onde foi adotada uma análise crítica e comparativa, com o objetivo de identificar convergências, divergências, lacunas de conhecimento e perspectivas para avanços futuros.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES:

5.1 Tratamentos

Apesar de existirem terapias bem estabelecidas para Candidíase Vulvovaginal Recorrente, de maneira geral, eficazes para o tratamentos de episódios agudos, tais intervenções farmacoterapêuticas ainda não demonstram suficiência na prevenção de recorrências e minimizam suas complicações. Nesse sentido, compreende-se a necessidade de estratégias terapêuticas mais robustas para CVVR. Nesse cenário, os resultados apresentados a seguir contemplam diferentes abordagens terapêuticas voltadas ao controle de Candidíase Vulvovaginal Recorrente (Dutra *et al.*, (2023))

No presente estudo, realizou-se uma revisão sistemática sobre os avanços em novas abordagens terapêuticas de *Candida albicans Vulvogaginallis*. A análise da literatura identificou 166 artigos no Science Direct, dos quais 6 atenderam aos critérios de inclusão, 59 do PubMed, com 6 artigos selecionados; 33 no Periódicos Capes, resultando em 3 estudos elegíveis; e 14 no Lilacs, porém nenhum dos estudos cumpriu os critérios de inclusão estabelecidos.

Diante dos achados obtidos na pesquisa, os estudos selecionados foram organizados em quatro categorias, como Terapias Fotodinâmicas, uso de lactobacillus, Fitoterápicos, ácidos graxos e investigação de novos fármacos, possibilitando uma avaliação estruturada das diferentes estratégias terapêuticas emergentes, sendo abordadas nos textos abaixo, e sequenciamento no quadro 2.

5.1.2 Uso de *Lactobacillus*

Entre os estudos selecionados na presente revisão, o trabalho de Monti e colaboradores (2025), sobre a atividade antibiofilme do Biosurfactante (BS) de *Lactobacillus gasseri* BC12 em cinco cepas de *C. albicans* e cinco outras espécies da espécie *Candida*, em concentração micelar crítica (1,2 mg/mL) e (0,6 mg/mL). Apresentou redução significativa da formação do biofilme em quatro das cinco espécies de *C. albicans*, com valor inferior a 30% com variação percentual de 7% a 12% na presença de BS-BC12 a 1,2 mg/mL e de 12% a 27% com BS a 0,6 mg/mL ($P < 0,001$ vs controle). Em espécies não albicanas, houve efeito moderado sob a *C. krusei* e *C. parapsilosis*, enquanto a *C. glabrata* e *C. lusitaniae* obtiveram redução de 50-58% a 0,6mg/mL. Desse modo apresentando ação antibiofilme dependente de espécie e de concentração. No ensaio de erradicação, a BS-BC12 nas duas concentrações reduziu 30-46% dos biofilmes de *C. albicans* (exceto a cepa SO1), enquanto a 0,6 mg/mL (exceto a cepa S010) e apresentou menor eficácia nas cepas não *albicans* *C. glabrata* e *C. lusitaniae*, sem efeito sob demais. O BS-BC12 não exibiu efeito fungistático ou fungicida sobre células planctônicas de *Cândida*, mostrando ausência de ação direta contra os isolados. O autor ainda ressalta a necessidade de investigação mais profunda do uso potencial do BS-BC12 em humanos.

Semelhante a este estudo, Pedro e colaboradores (2023), investigou a influência do *Lactobacillus gasseri* sob as características fisiopatológicas da *C. albicans*, onde pode observar que a *L. gasseri* formou múltiplos biofilmes resultando na morte acentuada de células fúngicas, sem inibir sua própria viabilidade. O efeito antifúngico foi representativo em culturas planctônicas e biofilmes e intensificado pela presença de acetato, de forma dependente da concentração. Durante o co-cultivo, as espécies de *Candida* neutralizam parcialmente a acidificação causada por *L. gasseri*, alterando o equilíbrio entre os ácidos orgânicos.

Nos dois estudos, observa-se que, apesar de o estudo de Monti e colaboradores (2025) avaliarem especificamente o Biosurfactante *L. gasseri*, no enfraquecimento do biofilme, enquanto Pedro e colaboradores (2023) analisarem a ação direta do *L. gasseri*, na fisiopatologia da levedura, ambos os achados sustentam a utilização do *Lactobacillus* como estratégia adjuvante ou preventiva no manejo da CVV, sobretudo em apresentações situações de recorrência, onde a disbiose vaginal e o desequilíbrio do pH desempenham papel crucial. Além disso, os estudos fortalecem a visão do restabelecimento da microbiota vaginal

saudável, especialmente com cepas específicas como *L. gasseri*, pode representar um caminho promissor para reduzir a colonização fúngica e mitigar episódios de recorrência, destacando o potencial probiótico do *L. gasseri*.

No estudo de Kaur e colaboradores (2024), realizaram a investigação do efeito antifúngico de *Lacticaseibacillus rhamnosus* Lcr35 potencializado pelo tiosulfato de sódio (STS). No qual tanto a cultura completa quanto o sobrenadante (CFS) apresentaram redução significativa a viabilidade e o biofilme de *C. albicans*, expressando maiores efeitos na adição do STS. Em 24 horas, houve redução logarítmica de 6,22 log₁₀ com Lcr35 + STS, em comparação a 4,39 log₁₀ com Lcr35 isolado. Após 48 horas não houve a identificação de células fúngicas na presença de STS. O Lcr35 também reduziu a adesão, maturação do biofilme e formação de hifas e leveduras independente da adição de STS. Em análise transcriptômica o STS causou poucas alterações nos genes do probiótico, enquanto o *C. albicans* gerou mudanças mais amplas. A fração orgânica do CFS revelou ciclo-octassulfur (S₀), formado por meio da interação entre o STS e metabólitos bacterianos. Essa atividade anti-candida dependeu do pH ácido e da ação sinérgica dos ácidos lácticos e acéticos, resultando em compostos sulfurados expressivamente bioativos com capacidade de inibição de *C. albicans*.

Em concordância com a atividade anti candida do *Lacticaseibacillus rhamnosus*, os resultados obtidos das cepas avaliadas pelo estudo de Tigran e colaboradores (2025), a respeito da Atividade anti-cândida de *Lacticaseibacillus rhamnosus* R-2002, somente *L. delbruekii* subsp. bulgaricus RIN-2003-LS, *L. rhamnosus* R-2002 e *L. acidophilus* MDC 11227 apresentaram atividade Anti Levedura (AYA), enquanto o *L. buchneri* MDS 11229 inibiu apenas parcialmente o crescimento da Candida. Todas as três cepas com AYA inibiram totalmente *C. albicans*, entretanto somente a R-2002 inibiu *C. albicans* vaginal e *C. tropicalis* vaginal. A R-2002 apresentou atividade anti levedura após 48 horas de cultivo, e manteve em ampla faixa de pH. Além disso, mostrou-se estável contra altas concentrações progesterona e metronidazol.

Somando, os dois estudos indicam que cepas específicas de *Lacticaseibacillus* possuem potencial para compor novas abordagens terapêuticas, seja por sua atividade intrínseca como no ensaio R-2002, ou por estratégias que potencializam por meio de compostos químico, como o observado na associação de Lcr35+STS.

De acordo com Parolin e colaboradores (2021), o ácido hialurônico (HA) juntamente com *Lactobacilos Crispato* expressou atividade anti-candida em isolados clínicos vaginais, com efeito antifúngico dependente de dose: *C. albicans*. Além dessas, outras espécies apresentaram redução significativa do crescimento, onde *C. albicans* (SO1) apresentou sensibilidade a 0,25 mg/mL e *C. albicans* (SO2) acima de 1mg/mL. O sobrenadante livre de cultura (LCFS) também foi eficaz contra todas as cepas, com CIM de 62,5 mg/mL, exceto para a *Candida Krusei* (CIM de 125 mg/mL). Na combinação de HA+LCFS houve aumento ou manteve discretamente a atividade antifúngica, com efeito aditivo apenas para *C. albicans* CIM de 1 mm 0,75). Em relação a formulação contendo HA (2 mg/mL) e LCFS (62,5 mg/mL), integrados em matriz de celulose microcristalina, resultou na redução significativa do crescimento de *C. albicans*, como percentual de inibição de 89,1% em 6h e 81,4% em 24 horas, demonstrando alta eficácia inicial, enquanto a matriz sem ativos apresentou efeitos relevantes.

Em consonância as análises de (Kaur *et al.*, 2024 & Parolin *et al.*, 2021), o estudo Takano e colaboradores (2023), realizaram o estudo sobre os efeitos inibitórios de lactobacilos vaginais (*Lactobacillus crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *Lacticaseibacillus rhamnosus*, e *Limosilactobacillus vaginalis*) frente a *C. albicans* desde seu crescimento até a adesão em células epiteliais. Nesse sentido os Lactobacilos e os sobrenadantes da cultura resultaram na redução de cerca de 24-92% a viabilidade de biofilmes pré-formados, entretanto com correlação negativa significativa entre lactato e atividade antibiofilme enquanto o peróxido de hidrogênio não exibiu efeitos relevantes, não havendo correlação entre a produção de H₂O₂ e a formação do biofilme. A combinação de lactato e peróxido de hidrogênio foram precisos para inibir o crescimento de *C. albicans* no crescimento de células planctônicas. As cepas de lactobacilos inibiram significativamente a formação de biofilme no sobrenadante os componentes da cultura também impediram a capacidade de *C. albicans* de aderir às células epiteliais em um ensaio real de competição com bactérias vivas.

Conforme o estudo de Parolin e colaboradores (2021) em comparação com o realizado por Raorane e colaboradores (2022), o complexo formado por CS-g-poli(MA-co-an)-HA (Complexo formado por quitosana enxertada com copolímero de metacrilamida-acrilonitrila, modificado com ácido hialurônico), demonstrou relevante atividade antifúngica contra *C. albicans*, no qual destacou-se especialmente a atividade antibiofilme, com redução da formação do biofilme com percentual de 72% na concentração de 200µg/mL sem inibir o crescimento de células planctônicas Além de inibir a transição morfológica da levedura e significativa redução de hifas evidenciadas por meio de análises

de MEV. Esse complexo também expressou morte rápida, com redução de 60% da viabilidade celular em 500µg/mL. Em relação a sua atividade antifúngica, também diminui a agregação celular, interferência estrutural do biofilme e a supressão da maturação hifal. Esse material mostrou-se como um bom perfil de segurança, sem apresentar toxicidade relevante contra *C. albicans*. Desse modo, este artigo apresentou resultados superiores em relação à atividade antifúngica, por atingir diretamente fatores de virulência e por resultar em inibição em concentrações menores obteve forte atividade anti-cândida.

Os achados de Parolin e colaboradores (2021) e Tekano e colaboradores (2023), demonstraram que os *Lactobacillus* vaginais e seus metabólitos exercem forte ação antifúngica contra *C. albicans*, por meio da redução do biofilme, viabilidade fúngica e impedindo a adesão às células epiteliais. Já Raorane apresenta uma abordagem distinta e mais avançada, por meio de um complexo polimérico capaz de inibir diretamente múltiplos fatores de virulência, como biofilme, transição morfológica e agregação, possuindo maior eficácia em baixas concentrações, sendo o único a atingir vários mecanismos de patogenicidade e ao mesmo tempo, mostrando efeito mais eficaz e abrangente em relação aos demais estudos.

Dessa forma, as evidências apresentadas em ambos os estudos relacionam diretamente o papel fundamental dos *Lactobacillus* na homeostase vaginal. Esses microrganismos são essenciais por garantirem a acidez ideal da região íntima e inibir o crescimento patógenos, mantendo o pH entre 3,5 a 4,5, ambiente conhecido como eubiose, que inibe o crescimento de patógenos e limita a proliferação de leveduras, como a *Cândida* (Nins, *et al.*, 2023)

Sob essa perspectiva, os estudos analisados contribuem para a compreensão de como determinadas cepas de *Lactobacillus*, especialmente o *L. gasseri*, *Lacticaseibacillus rhamnosus*, *Lactobacillus crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *Limosilactobacillus vaginalis* desempenharam nos seus respectivos estudos ação terapêutica promissora ao modular a formação de biofilmes, influenciando o microambiente vaginal e cooperando na prevenção ou controle de infecções por *Candida*.

5.1.3 Terapias Fotodinâmica

O estudo de Biondo e colaboradores (2025), a respeito da terapia fotodinâmica com diodo emissor de luz de (LED) azul (Figura 6) no comprimento de onda de 415 ± 13.7 nm apresentou-se de forma promissora para o tratamento CVVR. No ensaio clínico randomizado

e cego, no início e na terceira avaliação da aplicação intravaginal de luz azul por 30 minutos resultou na redução expressiva dos sinais e sintomas da infecção em 180 dias, com melhora sustentada, especialmente nos grupos de 30 min e controle, e no grupo de 40 minutos não houve diferença significativa, apresentando maior persistência de sinais e sintomas de prurido, corrimento e dor na relação sexual. Aos 180 dias apresentaram cultura negativa para *C. albicans*, especialmente o grupo de 30 minutos. A terapia apresentou boa tolerabilidade com alta pontuação de satisfação nos grupos controle ($5,00 \pm 0,20$) e 30 minutos ($4,20 \pm 0,33$). Essa alternativa terapêutica de fototerapia com LED azul $415 \pm 13,7$ nm por 30 minutos demonstrou alto potencial como adjuvante para CVVR, apesar de na teoria ser promissora, mostrou-se ineficaz na erradicação fúngica e na prevenção da recorrência neste ensaio com amostra limitada.

Figura 6 – Aço inoxidável espaçador intravaginal projetado para uso com a plataforma Spectra Medic em fototerapia intravaginal.



Fonte: Monti *et al.*, 2025

Em comparação, Hidalgo e colaboradores (2018) validou a associação de terapia fotodinâmica relacionado a nistatina em camundongos vacinados com *Candida* e resistentes ao fluconazol, onde os resultados obtidos por meio de observações macroscópicas, mostraram uma redução significativa das lesões na cavidade oral dos animais, seguida da diminuição do quadro inflamatório.

Outro estudo feito por Afroozi e colaboradores (2019), Tratou-se de achados mais consistentes ao realizar a associação de Terapia Fotodinâmica (TFD) mediada por indocianina verde em combinação com enxaguatório bucal com nistatina (TFD + nistatina) para o tratamento da estomatite protética. Tal combinação promoveu redução significativa

das colônias fúngicas em relação à monoterapia da nistatina. Além disso, não provocou efeitos adversos. Desse modo, esses resultados reforçam a hipótese que essa associação entre TFD e agentes antifúngicos potencializa o efeito terapêutico.

Nesse sentido, observa-se que embora TFD com Diodo Emissor de Luz (LED) tanto o de luz azul quanto o de luz vermelha isolado apresenta potencial terapêutico, com boa segurança e eficácia, que pode ser potencializada por meio da associação com um antifúngico tanto no estudo *in vivo* e ensaio randomizado controlado obtiveram resultados promissores, como foi utilizado nos estudos de Afroozi e colaboradores (2019) e Hidalgo e colaboradores (2018).

5.1.3 Fitoterápicos

Khalilzadeh e colaboradores (2020), analisou a eficácia do comprimido vaginal de “enfermaria”, composto por extratos fitoterápicos de *Rosa damascena*, *Punica granatum*, *Quereus infectoria*, *Myrtus communis* e *Nardostachys jatamansi*, o ensaio randomizado duplo cego controlado por placebo, apresentou-se significativamente eficaz para o tratamento de Candidíase vulvovaginal. A sua evidência de resultados eficazes foram robustas, com cultura negativa de 63,04% vs placebo 13,04% nas duas semanas após a administração. Além disso, houve melhoras significativas dos sintomas clínicos, como coceira, irritação e corrimento vaginal em comparação com o placebo ($<0,05$), resultando no percentual clínico de 21,73% superior ao placebo 2,17%. Em relação à segurança, este medicamento apresentou boa tolerabilidade com 82,61% dos pacientes sem relatar complicações e poucos efeitos adversos, sendo predominante a secreção vaginal leve, sendo resolvida após o término do tratamento.

Semelhante a este estudo Lee e colaboradores (2023), realizou o ensaio de difusão em disco, demonstrando que o óleo essencial de *Rosa Damascena*, onde exibiu inibição eficaz do crescimento de *C. albicans* com Concentração inibitória mínima (CIM) de 0,25%. Esse óleo apresentou melhores resultados em meio ácido, induzindo a morte de 25-35% de células fúngicas expostas a 0,05%, inibindo a formação de hifas em *C. albicans*. Tais resultados evidenciam o potencial de rosa damascena como agente antifúngico fitoterápico para o tratamento de CVV. O que demonstra que esse agente natural em ambos os estudos representou uma alternativa terapêutica eficaz e segura para o tratamento de CVVR.

Além desse componente, o estudo de Silva e colaboradores (2018), avaliou a lecitina presente na *Punica granatum*, no qual os ensaios antifúngicos que essa lecitina apresentaram

atividade significativa contra *C. albicans* e *C. krusei* com CIM de 50 de 25,0 e 12,5 µg/mL e concentração fúngica mínima CFM de 50, a 12,5 µg/mL. A lectina da sarcotesta de *Punica granatum* (PgTeL) reduziu a viabilidade celular mesmo com concentrações inibitórias, causando estresse oxidativo, danos à parede celular fúngica e ruptura delas, além de inibir a formação de biofilmes de *C. albicans*. Esses achados indicam que o PgTeL trata-se de um composto promissor, que colabora para as propriedades antifúngicas do extrato de *Punica granatum*.

Esses resultados reforçam a atividade antifúngica dos produtos naturais frente à *Candida albicans*, evidenciando que o estudo sobre o comprimido vaginal é eficaz, uma vez que os trabalhos realizados com os constituintes desta formulação demonstram comprovada ação anti-candida. Dessa forma, observa-se uma coerência entre os efeitos clínicos e laboratoriais.

Zhao e colaboradores (2022) analisaram a ação da Berberina (BBR) (Figura 8) na inibição de *C. albicans* a células epiteliais vaginais. Este composto apresentou atividade antifúngica moderada contra essa levedura com CIM de 64 µg/mL, reduzindo significativamente a viabilidade fúngica somente em concentrações acima de 32µg/mL e de forma dependente do tempo. O efeito inibitório foi desprezível concentrações inferiores a 32µg/mL. Entretanto o modelo de adesão 32µg/mL, foi definido como uma concentração segura e eficaz, por não ter apresentado alta citotoxicidade e redução de marcadores - chave envolvidos na adesão fúngica, como ICAM-1, mucina 1 e mucina 4, onde todos perante a exposição a *C. albicans* foram significativamente aumentados, e posteriormente diminuídos com o tratamento de BBR. Além disso, a BBR modificou a resposta local imunológica, reduzindo IL-2 (pós-inflamatória) e aumentando IL-4 (Anti-inflamatória), restaurando e equilíbrio imunológico vaginal.

O estudo de Zoric e colaboradores (2017), demonstraram por meio de análises, que a Berberina apresentou resultados de forte atividade anti fúngico anti *candida albicans*, com CIM de 17,75 µg/mL pelo ensaio de redução do sal de tetrazólio XTT, que evidenciou redução de 50% da viabilidade celular e ação fungistática/fungicida. Esse composto inibiu expressivamente a transição morfológica da levedura da hifa, sobretudo em concentrações 1/2x e 1/4x CIM, indicando a interferência direta por meio de vias metabólicas que regulam a filamentação. Além disso, esse produto também reduziu de forma dependente de dose o conteúdo de ergosterol da membrana com quedas de 39% 84% E 87%, paralelamente, causou

danos à parede celular, com danos severos à parede celular com liberação de DNA e RNA. Em consonância, esses resultados confirmaram que a berberine exerce realmente múltiplos mecanismos antifúngicos, afetando diretamente a viabilidade, morfologia, integridade de membrana e vias essenciais de sobrevivência de *C. albicans*. Apesar da forte atividade antifúngica, ainda é inferior em relação ao estudo de Zhao e colaboradores (2022).

O estudo de Zorić e colaboradores (2017) demonstrou desempenho mais eficaz e potentes em comparação a Zhao e colaboradores (2022). Essa superioridade decorre devido a concentração inibitória mínima significativamente menor (17,75 µg/mL) do estudo de Zorić, indicando maior potencial antifúngico, além de fornecer maiores efeitos fungistáticos e fungicidas. Esses achados revelam uma ação direta e multifatorial contra *C. albicans* superior aos resultados de Zhao e colaboradores (2022), cujo CIM foi mais alto (64 µg/mL).

Figura 7 – Pinheiro de *Berberis vulgaris*



Fonte: Torres, (2017)

O estudo de Yassin e colaboradores (2020) resultou na eficaz atividade antifúngica dos extratos de *Cinnamomum zeylanicum* contra *C. albicans* vulvovaginal, com diâmetros de 32,47 mm. Concentração inibitória de 0,5 mg/disco e concentração fungicida mínima de 2 mg/disco. A análise química demonstrou alta presença de 1-fenilpropeno-3,3-diol diacetato (68,5%), eugenol (11,6%), ácido cinâmico (8,2%), cinamaldeído (6,1%) e 6-etil-3,4-dimetilfenol (5,4%), compostos associados à ruptura da membrana celular e inibição da síntese de ergosterol e síntese de componentes da parede celular, o que justifica a atividade antifúngica observada.

Semelhante a análise anti candida extratos de *Cinnamomum zeylanicum*, Tran e colaboradores (2020) realizaram a análise da atividade antifúngico desde produto natural na sua forma CBEO (óleo essencial de casca) e CLEO (óleo essencial das folhas), onde ambos foram mais eficazes contra *C. albicans* e *Candida auris* em comparação com o antifúngico comum analisado, destacando-se o CBEO com cerca de 2 vezes mais potente que o CLEO e 2 a 3x mais potente que o teste de vapor. As concentrações inibitórias mínimas (CIMs) e Concentrações fungicidas mínimas (CFMs) do CEO da casca expressaram valores <0,03% (v/v) enquanto o CLEO expressou CIMs de (0,06 - 0,13%, v/v) MFC 0,25% (v/v). Esse composto causou vazamento de ácidos nucleicos e proteínas das células fúngicas resultando em danos à parede celular e ambos os CEOs inibiram a formação de hifas. O ensaio da atividade hemolítica tanto o CBEO quanto o CLEO reduziram a atividade hemolítica das leveduras. Apesar deste resultado, a concentração inibitória mostrou-se inferior em comparação com o estudo de Yassin e colaboradores (2020).

Os resultados do estudo de Neglo e colaboradores (2022), demonstraram que a atividade antifúngica de dois extratos de *Azadirachta indica* e *Catharanthus roseus*, inibindo todas as cepas de *C. albicans* resistente ao fluconazol e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), com CIM variando de 0,1 a 4 mg/mL, mostrando desempenho superior em relação a antifúngicos de referência. A conciliação entre extratos com fluconazol, voriconazol, ampicilina, tetraciclina e estreptomicina revelaram interações variadas, incluindo sinergias e antagonismo de acordo com os parâmetros utilizados, principalmente entre a *A. indica* e o fluconazol e entre os demais extratos com ampicilina e tetraciclina contra MRSA. Além disso, todos os extratos foram comprovados como eficientes inibidores de biofilme de resistência a *C. albicans* MRSA de 10,1 a 98,82% de redução com IC50 baixos, indicando forte eficácia fungistático anti candida resistente, reduzindo seu crescimento de forma dependente da concentração, confirmando o potencial de antifungicos naturais.

Em concordância com a atividade anti candida de *Azadirachta indica*, Mukherjee e colaboradores (2024), obteve por meio de análises dos extratos da semente de *A. indica*, em que este produto natural expressou notável potencial antifúngico contra espécies de *Candida* CIM de 1,56 mg/mL contra e contra *C. albicans* multirresistente foi de 3,12 mg/mL. Além dessa espécie também avaliou sua atividade contra *Candida parasilopsis* e *Candida tropicalis* com CIM de 0,78 mg/mL e 3,12 mg/mL com variação de 0,76 e 3,12 mg/mL. Nesse sentido tais resultados destacam sua atividade farmacológica antifúngica superior ao estudo de Neglo e colaboradores (2022).

Análogo à atividade antifúngica contra *C. albicans* do *C. roseus* descrito por Neglo e colaboradores (2022), o artigo de Phan e colaboradores (2018), discutiram por meio de conteúdo fitoquímico as atividades antioxidantes antimicrobianas e citotóxicas a partir do caule de *C. roseus*. No qual verificou que os dados da atividade antifúngica mostraram que a fração de n-butanol foi eficaz na inibição do crescimento de *C. albicans* com CIM de 12,25 mg/mL. Tais estudos complementam que ambos os produtos naturais possuem efetivos potenciais antifúngicos, destacando o estudo de Phan e colaboradores (2018), com maior CIM em relação aos demais, principalmente a análise conjunta de *Azadirachta indica* e *Catharanthus roseus* realizado por Neglo e colaboradores (2022).

Corrêa e colaboradores (2020) demonstraram por meios de análises que o extrato de própolis (PE) possui fortes propriedades antifúngicas contra a parede celular de *C. albicans*, incluindo cepas resistentes a fluconazol, atuando principalmente de maneira fungistática em concentrações de $\frac{1}{2}$ CIM (837 $\mu\text{g/mL}$ de TPC), MIC (1675 $\mu\text{g/mL}$ de TPC) e 2x MIC (3350 $\mu\text{g/mL}$ de TPC). O PE apresentou maior atividade antifúngica às 12h com características fungistáticas dependentes da dose e do tempo, inibindo e interferindo eficazmente *C. albicans* e, em altas concentrações eliminou 100% das células em 48h. Esse composto também inibiu a formação de tubos germinativos, pseudo-hifas e hifas. O PE resultou em danos à parede celular, com vazamento de conteúdo intracelular e ausência de filamentação, confirmando que o alvo do extrato é a parede celular. Além disso, o PE não expressou potencial mutagênico nas concentrações utilizadas.

Semelhante a esta análise, Rivera e colaboradores (2022), realizaram a pesquisa sobre eficácia antifúngica da própolis mexicana em isolados clínicos de espécies de *Candida*, no qual a própolis demonstrou ampla ação antifúngica com halos de inibição 7,6 a 21,43 mm, enquanto os do MFC e Concentração fungicida média (FC50) variou de 0,312 a 1,25 e 0,014 a 0,244 mg/mL, respectivamente. Destacando a *C. glabrata* com maior halo de inibição. A análise quantitativa revelou variações relevantes em que (CC4, CC7, CC10 e CC5) necessitaram de elevadas concentrações de 1250 $\mu\text{g/mL}$. Entre as amostras de *Candida*, a *C. albicans* exibiu maior potencial de inibição, com FC50 e Concentração de Fungicida de 75% (FC75) baixos, indicando maior sensibilidade, enquanto CC4 e CC5 expressaram menor suscetibilidade. Além disso, a própolis inibiu a formação do tubo germinativo (CI50 variando de 0,030 a 1,291 mg/mL).

Ambos os estudos confirmaram a ação da própolis contra espécies de *Candida*, entretanto Correa e colaboradores (2020) apresentaram resultados mais robustos e consistentes, com 100% de eliminação de células de *C. albicans*, sem causar danos, enquanto

Rivera e colaboradores (2022) apesar de relatar boa atividade antifúngica necessitou de concentrações mais elevadas para outras espécies de *Candida*.

5.1.4 Investigação de novos fármacos

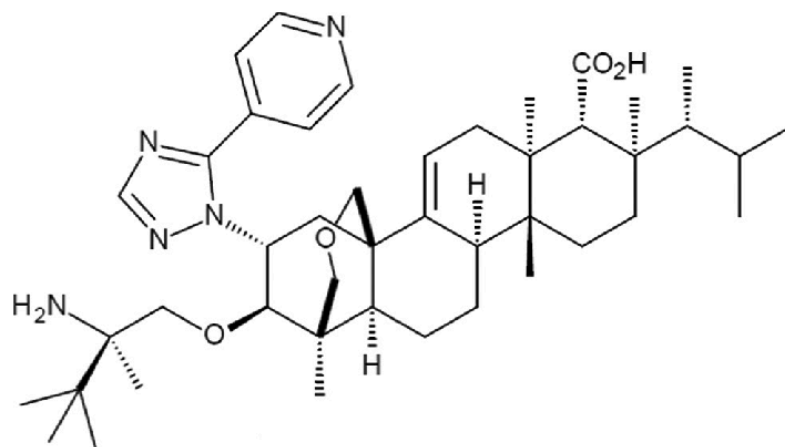
Goje e colaboradores (2025), realizaram o estudo em um ensaio clínico de superioridade controlado, randomizado e de fase 3 (VANISH 303), sobre a atividade do Ibrexafungerp (Figura 9) no tratamento de CVV, demonstrou expressiva superioridade estatística e relevância clínica em relação ao placebo (50,5% [95/188] vs 28,6% [28/98]; $P = 0,001$). A taxa de erradicação no TOC também apresentaram-se superiores com ibrexafungerp (49,5% [93/188 pacientes]) do que com placebo (19,4% [19/98 pacientes]) (RR = 2,87 [IC 95%, 1,799–4,574]; $P < 0,001$) e em pacientes com *C. albicans* (51,4% [89/173 pacientes]) vs 18,9% [17/90 pacientes]), respectivamente; RR = 3,06 [IC 95%, 1,860–5,030]; $P < 0,001$). A taxa geral de sucesso de cura clínica e erradicação micológica foi 3,19 vezes superior com 36,0% do Ibrexafungerp em relação ao placebo 12,6% $P < 0,001$. Nesse sentido este fármaco apresenta segurança e eficácia superiores ao placebo.

Complementando esses achados, o estudo feito por Goje e colaboradores (2023), avaliaram o Ibrexafungerp como alternativa terapêutica para tratamento de CVV, no qual apresentou resultados superiores no teste de cura em pacientes que receberam ibrexafungerp, comparado com aqueles que receberam placebo, com taxas de cura significativas (56,9% [214/376 pacientes] vs. 35,7% [65/182 pacientes]), melhora clínica (68,4% [257/376 pacientes] vs. 45,1% [82/182 pacientes]) e cura micológica (54,0% [203/376 pacientes] vs. 24,2% [44/182 pacientes]); todos $p < 0,0001$). Na análise combinada, os pacientes obtiveram melhora significativa após o tratamento com ibrexafungerp em comparação com placebo. O seu perfil de segurança foi bem tolerado, tendo 26,1% de eventos adversos gastrointestinais (diarreia e náuseas) de leve a moderada, sendo confirmado pela ausência de eventos adversos graves ou mortes, com apenas uma descontinuação por Transtorno do Espectro Autista (TEA). Este resultado demonstra que o fármaco pode ser utilizado com baixa incidência de efeitos sistêmicos, ampliando a adesão ao tratamento.

Por sua vez, o estudo de fase 3 de Schwebke e colaboradores (2022), conduzido entre 2019 e 2021 na (Polônia, Bulgária, Rússia e Estados Unidos), incluiu 530 participantes, dos quais 260 foram randomizados e 232 concluíram o ensaio. O Ibrexafungerp oral mensal apresentou eficiência significativamente superior em comparação com o placebo, com maior

taxa de sucesso na semana 4, semana 8 e semana 12. Na análise de sensibilidade o Ibrexafungerp apresentou superiores taxas de sucesso clínico (68,5%) em comparação com o placebo (56,1%). Em relação a recorrência micológica o Ibrexafungerp foi expressivamente superior ao placebo com 70,8% dos participantes sem recorrência micológica comprovada, e o placebo 58,5%. O estudo demonstrou que o uso de medicamento antifúngico de resgate foi menos com Ibrexafungerp em comparação com o placebo e a erradicação micológica foi de 63,8-66,2% do ibrexafungerp vs 56,2-59,2% com placebo, destacando o perfil seguro e bem tolerado desta alternativa terapêutica. Assim como nos estudos anteriores, os efeitos adversos foram leves e autolimitados, reforçando o perfil seguro e bem tolerado do medicamento.

Figura 8 – Estrutura química do Ibrexafungerp



Fonte: Francis *et al.*, (2023)

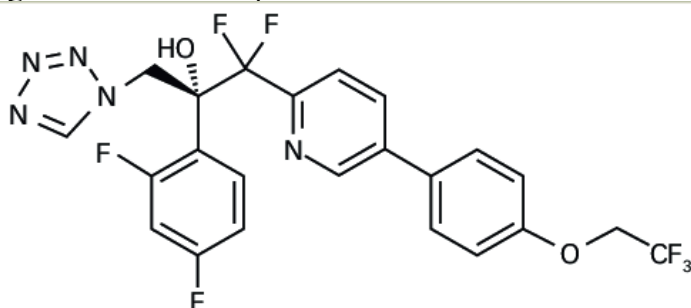
Entre os estudos analisados, Goje e colaboradores (2023) expressou melhores resultados com maior taxa de cura clínica, micológica e global em comparação com o placebo, superando os índices dos estudos mais recentes de Goje e colaboradores (2025) exibiu forte eficácia com taxas robustas de erradicação e superioridade estatística, e Schwebke e colaboradores (2022) comprovou a efetividade do uso mensal na prevenção de casos recorrentes. De maneira geral, todos os estudos reforçam que o Ibrexafungerp é um antifúngico consolidado na indústria farmacêutica, com eficácia clinicamente comprovada e presença crescente no mercado como uma alternativa terapêutica inovadora aos azólicos tradicionais, tanto para o tratamento agudo quanto para o recorrente. A consistência desses achados nos diferentes ensaios clínicos demonstram robustez terapêutica e aplicabilidade, real na prática clínica.

Martens e colaboradores (2022), avaliaram a eficácia do oteseconazol (OTE) (Figura

10) no tratamento de candidíase vulvovaginal recorrente, no qual resultaram na elevada eficácia e segurança deste fármaco no manejo da CVVR. O OTE apresentou superioridade no tratamento em relação ao Fluconazol/placebo reduzindo significativamente a ocorrência de episódios agudos confirmados por meio de cultura durante a fase de manutenção (3,8% vs 41,1%; $P < 0.001$). Além de prolongar o tempo médio de recorrência. As análises secundárias demonstraram elevada resolução da infecção aguda e na cura clínica ao final da indução. Em relação a farmacocinética, houve aumento progressivo das concentrações plasmáticas até a 14 semana, seguido de um declínio até a semana 50. Ademais apresentou alta adesão ao tratamento, com efeitos adversos emergentes semelhantes entre os grupos, no qual em sua maioria foram leve ou moderada, com 3,4% dos eventos adversos emergentes do tratamento classificados como graves ou superiores no grupo.

Análogo a este estudo Sobel e colaboradores (2022) analisaram a atividade antifúngica do Otoseconazol (OTE) também apresentou elevado potencial antifúngico contra isolados clínicos de espécies de *Candida*. No qual os dois ensaios clínicos CL-011 e CL-012, mostraram que o OTE foi significativamente eficaz em relação ao placebo na prevenção de CVVR, onde apenas 3,9% a 6,7% das pacientes tratadas apresentaram recorrência até a semana 48, em comparação com o placebo com 39% a 43% ($< 0,001$). Dentre as poucas participantes submetidas ao tratamento que tiveram episódios de recorrência, o tempo de retorno dos sintomas foi quase o dobro do em relação ao placebo (semanas 46-47 versus semanas 28-33), o que reflete em baixos riscos. Em relação a segurança, os efeitos adversos foram semelhantes em ambos os grupos, com ausência de efeitos graves relacionados ao medicamento, e sem impactar a gravidez e as demais funções do organismo, indicando boa tolerabilidade e segurança.

Figura 9 – Estrutura química do Otoseconazol



Molecular formula: $C_{23}H_{16}F_7N_5O_2$

Fonte: Gamal *et al.*, (2022)

5.1.5 Ácidos graxos

O estudo feito por Wang e colaboradores (2022), a respeito da atividade antibiofilme de ácidos graxos essenciais contra *C. albicans*, relatou que esses compostos reduziram a formação de biofilme de maneira dose-dependente, destacando o ácido γ -linolênico (GLA) com as taxas de inibição de biofilme (%) em 0,01 mM, 0,1 mM e 1 mM sendo 13,35%, 54,36% e 80,99%, respectivamente, mantendo sua eficácia na inibição do biofilme, em concentrações que não afetam o crescimento planctônico. Além disso, em altas concentrações (1 mM), ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido araquidônico (AA) apresentaram tanto atividade inibitória quanto capacidade de erradicar parcialmente biofilmes maduros.

Por outro lado Lee e colaboradores (2021) demonstraram que os ácidos graxos saturados de cadeia média apresentaram potencial atividade antifúngico superior contra *C. albicans*, com CIM de 100-200 $\mu\text{g/mL}$ e mais de 75% de inibição de biofilme em baixas concentrações (2 $\mu\text{g/mL}$). Além de bloquearem o crescimento de hifas e biofilmes, e também reduziram a expressão gênica relacionada à virulência, tais efeitos foram semelhantes aos causados pelo farnesol, porém mais potentes. Entre os ácidos, o nonanoico apresentou-se de forma mais eficaz reduzindo a virulência de *C. albicans* em modelo biológico, dessa forma indicando a atividade antifúngica superior.

Quadro 2 – Dados compilados dos artigos selecionados sobre a patologia e as inovações terapêuticas no tratamento da Candidíase Vulvovaginal Recorrente.

Título/DOI/Ano:	Autores:	Contextualização:
<p>1. Um ensaio de fase 3, multicêntrico, randomizado e controlado por placebo de ibrexafungerp oral mensal para reduzir a incidência de candidíase vulvovaginal recorrente</p> <p>DOI:https://doi.org/10.1016/j.ajog.2025.07.040 (2025)</p>	<p>Schwebke, J. R.; Sobel, R.; Gersten, J. K.; Sussman, S. A.; Lederman, S. N.; Jacobs, M. A.; Chappell, B. T.; Weinstein, D. L.; Moffett, A. H., Jr.; Azie, N. E.; Angulo, D. A.; Harriott, I. A.; Borroto-Esoda, K.; Ghannoum, M. A.; Nyirjesy, P.; Sobel, J. D.</p>	<p>O estudo de fase 3 confirmou que o Ibrexafungerp oral mensal é significativamente mais eficaz que o placebo na prevenção de recorrência da CVV, com 70,8% dos pacientes livres de recorrência micológica.</p>
<p>2. Diodo emissor de luz azul: uma nova abordagem adjuvante ao tratamento convencional da candidíase vulvovaginal recorrente.</p> <p>DOI:https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2025.104685 (2025)</p>	<p>Biondo, I. B; Balbinotti, R. R.; Grossi, F. S.; Vettorazzi-Stuczynski, E.; Vettorazzi, J.</p>	<p>O estudo encontrou por meio da fototerapia um potencial promissor para o tratamento com fototerapia com LED azul LED no tempo de 30 minutos como alternativa terapêutica para CVV, resultando em melhora sustentada de sintomas e cultura negativa em 180 dias, apesar das limitações da amostra.</p>

<p>3. Vaginal <i>Lactobacillus gasseri</i> biossurfactante: um novo anti-<i>Cândida</i> agente</p> <p>DOI:https://doi.org/10.1016/j.bioflm.2025.100299 (2025)</p>	<p>Monti, F.; Giordani, B.; Fedi, S.; Ghezzi, D.; Galletti, P.; Mercolini, L.; Mandrioli, R.; Parolin, C.; Luppi, B.; Vitali, B.</p>	<p>A pesquisa sobre o Biossurfactante (BS) de <i>Lactobacillus gasseri</i> BC12 apresentou ação anti-biofilme seletiva contra espécies de <i>Candida</i>, atuando como agente desestruturante e não como fungicida.</p>
<p>4.O enxofre elementar aumenta o efeito antifúngico de <i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> Lcr35</p> <p>DOI:https://doi.org/10.1016/j.micinf.2023.105286 (2020)</p>	<p>Kaur M, Miquel S, Ollivier-Nakusi L, Thorat C,, Varelle-Delarbre M, Bekiriano C, d'Enfert c, Fontaine T, Roget K, Forestier C.</p>	<p>Neste estudo pode-se confirmar a atividade antifúngica do <i>Lactocbacilos rhamnosus</i> Lcr35 expressou atividade anti- <i>candida</i> da SFC com STS depndente de pH, além de apresentar atividade antifúngica do ácido láctico, ácido acético.</p>
<p>5. Ibrexafungerp oral para tratamento de candidíase vulvovaginal: uma análise de VANISH 303 e VANISH 306</p> <p>DOI: 10.1089/jwh.2022.0132 (2023)</p>	<p>Goje, O.; Azie, N. E.; Angulo, D. A.; Sobel, R.; Nyirjesy, P.; Sobel, J. D.</p>	<p>O estudo de estabeleceu por meio de análise VANISH 303 e VANISH 306, o Ibrexafungerp oral como uma alternativa terapêutica eficaz e bem tolerada para CVV, demonstrando superioridade estatística sobre o placebo na cura clínica, melhora e cura micológica.</p>

<p>6. Ibrexafungerp versus placebo para tratamento de candidíase vulvovaginal: um ensaio clínico de superioridade controlado, randomizado e de fase 3 (VANISH 303) DOI: 10.1093/cid/ciab750 (2025)</p>	<p>Goje, O, Sobel R, Nyirjesy P, Goldstein S, Spitzer M, Faught B, Larson S, King T, Azie N, Angulo D, Sobel J</p>	<p>O ensaio VANISH 303 demonstrou que o Ibrexafungerp possui eficácia e segurança superiores ao placebo no tratamento da CVV, com 50,5% de cura clínica e 3,19 vezes mais sucesso geral (cura clínica e erradicação micológica).</p>
<p>7. Estudo de fase 3 avaliando a segurança e eficácia do oteseconazol no tratamento de candidíase vulvovaginal recorrente e infecções agudas por candidíase vulvovaginal DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.07.023 (2022)</p>	<p>Martens M, Maximos B,, Degenhardt T, Person K, Curelop S, Ghannoum M Flynt A, Brand S</p>	<p>O oteseconazol avaliado surgiu como uma alternativa mais moderna e seletiva. O estudo avaliou sua eficácia tanto no tratamento inicial quanto na prevenção de recorrências ao longo de quase um ano.</p>
<p>8. Atividade antibiofilme de ácidos graxos essenciais contra <i>Candida albicans</i> de Candidíase Vulvovaginal e Infecções da Corrente Sanguínea DOI: https://doi.org/10.2147/IDR.S373991 (2022)</p>	<p>Wang S, Wang P, Liu J, Yang C, Wang Q, Su M, Wei M, Gu L</p>	<p>O estudo investigou que diferentes ácidos graxos essenciais poderiam inibir ou eliminar biofilmes dessa espécie, comparando seus efeitos com o fluconazol. Os ácidos graxos atenuaram a formação de biofilme de maneira dose dependente, como inibição contra a formação de biofilme de <i>C. albicans</i> sem</p>

		afetar a taxa de crescimento planctônico.
<p>9. Eficácia de um comprimido vaginal como medicamento persa na candidíase vulvovaginal: um ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo</p> <p>DOI: 10.1080/13880209.2020.1784236 (2020)</p>	<p>Khalilzadeh S, Eftkhar T, Shirbeigi L, Tabarrai L, Toliyat T, Fayazmanesh S,</p>	<p>O comprimido vaginal 'de enfermaria', composto por extratos fitoterápicos, demonstrou ser significativamente eficaz e bem tolerado no tratamento da CVV, alcançando 63,04% de cultura negativa em apenas duas semanas.</p>
<p>10. Efeitos inibitórios da vagina <i>Lactobacilos</i> em <i>Candida albicans</i> crescimento, formação de hifas, desenvolvimento de biofilme e adesão de células epiteliais</p> <p>DOI: 10.3389/fcimb.2023.1113401 (2023)</p>	<p>Takano T, Kudo H, Eguchi S, Matsumoto A, Oka K, Yamasaki Y, Takahashi M, Koshikawa T, Takemura H, Yamagishi Y, Mikamo H, Kunishima H</p>	<p>Avaliou-se o efeito de 27 cepas de <i>Lactobacillus</i> sobre <i>C. albicans</i>, demonstrando que os sobrenadantes inibiram os biofilmes fúngicos em até 92%. Os resultados indicaram que a ação antifúngica depende da produção conjunta de lactato e peróxido de hidrogênio, reforçando o papel da microflora no desenvolvimento de novos</p>

		agentes terapêuticos contra a CVV
<p>11. Anti-<i>Cândida</i> Atividade do ácido hialurônico combinado com <i>Lactobacilos Crispato</i> Sobrenadante Liofilizado: Uma Nova Estratégia Antifúngica</p> <p>DOI:https://doi.org/10.3390/antibiotics10060628</p> <p>(2021)</p>	<p>Parolin C, Abruzzo A, Giordani B, Oliver J, Marangoni A, Luppi B, Vitali B</p>	<p>O estudo validou a atividade antifúngica do ácido hialurônico (HA) e do sobrenadante de <i>Lactobacillus crispatus</i> ($\text{\text{LCFS}}$) contra cepas de <i>Candida</i> resistentes. Essa combinação, incorporada em uma matriz vaginal mucoadesiva, mostrou-se um protótipo promissor para o desenvolvimento de uma nova estratégia terapêutica para a CVV.</p>
<p>12. A berberina inibe a adesão de <i>Candida albicans</i> às células epiteliais vaginais</p> <p>DOI: 10.3389/fphar.2022.814883</p> <p>(2022)</p>	<p>Zhao T, Zhang K, Shi G, Ma K, Wang B, Shao J, Wang T, Wang C.</p>	<p>O estudo demonstrou que a Berberina (BBR) é um promissor agente terapêutico para a Candidíase Vulvovaginal (CVV) por interferir em múltiplos fatores de virulência. A BBR inibiu significativamente a adesão de <i>C. albicans</i> às células epiteliais vaginais ao reduzir a expressão de marcadores-chave (como ICAM-1 e mucinas) e modula a</p>

		resposta inflamatória local ao restaurar o equilíbrio entre as citocinas IL-2 e IL-4\$
<p>13. Atividade de antibiofilme de <i>Azadirachta indica</i> e <i>Catharanthus roseus</i> e seus efeitos sinérgicos em combinação com agentes antimicrobianos contra agentes resistentes ao fluconazol <i>Candida albicans</i> Cepas e MRSA</p> <p>DOI: 10.1155/2022/9373524</p> <p>(2022)</p>	<p>Neglo D, Adzaho F, Agbo I, Athur R, Sedohia D, Tettey C, Waikhom S.</p>	<p>Avaliou-se a atividade antifúngica dos extratos de folhas de <i>Azadirachta indica</i> e flores de <i>Catharanthus roseus</i> contra cepas de <i>C. albicans</i> resistentes ao fluconazol e MRSA. Os extratos demonstraram forte inibição de biofilmes (até 98% e, em combinação com antifúngicos/antibacterianos, apresentaram interações de sinergia a antagonismo, indicando potencial promissor no tratamento de infecções resistentes.</p>

<p>14. Eficácia antifúngica dos extratos de <i>Cinnamomum zeylanicum</i> contra candidíase vulvovaginal DOI:10.18520/cs/v118/i5/796-801 (2020)</p>	<p>Yassin M, Mostafa A, Al-Askar A.</p>	<p>O estudo avaliou os extratos de <i>A. indica</i> e <i>C. roseus</i> contra <i>C. albicans</i> resistente ao fluconazol e MRSA, demonstrando forte atividade fungistática e significativa inibição de biofilmes (até 98%). A combinação desses extratos com antifúngicos e antibacterianos revelou interações variáveis (sinergia e antagonismo), indicando o potencial desses produtos naturais no combate a infecções resistentes.</p>
<p>15. O extrato de própolis possui bioatividade na parede e na membrana celular <i>Candida albicans</i> DOI:https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112791 (2020)</p>	<p>Corrêa J, Veiga F, Jarros I, Costa M, Castilho P, Oliveira K, Rosseto H, Bruschi M, Svidzinski T, Negri M.</p>	<p>O estudo investigou a bioatividade do Extrato de Própolis (PE) contra <i>C. albicans</i>, demonstrando forte ação fungistática dependente de dose e tempo. O PE atuou danificando a parede e a membrana celular e interferindo na filamentação fúngica, sem apresentar potencial mutagênico.</p>

Fonte: Autor, (2025)

6. CONCLUSÃO

O tratamento para Candidíase Vulvovaginal permanece sendo um desafio clínico relevante, especialmente diante do aumento da resistência antifúngica. As diretrizes farmacoterapêuticas internacionais, reforçam o emprego dos azólicos tanto para uso tópico quanto oral, como primeira escolha para o tratamento de episódios recorrentes. Entretanto, nota-se que a prática clínica é majoritariamente empírica, contribuindo para ineficácia terapêutica por conta da ação fungistática dos medicamentos de primeira escolha, necessitando da seleção de tratamentos seguindo o perfil clínico das pacientes. Nesse sentido, constata-se que o manejo eficaz de Candidíase vulvovaginal crônica, requer não somente da adesão adequada de diretrizes atualizadas, mas também do aprofundamento a respeito de pesquisa de terapias alternativas que reduzam a ocorrência dessa infecção, melhorando a qualidade de vida das pacientes. Ademais, o uso racional de antifúngicos, associado ao diagnóstico clínico e laboratorial adequado, permanecem essenciais na otimização dos resultados terapêuticos de minimizar resistência antifúngica.

À luz desse cenário, novas abordagens terapêuticas surgem como alternativas com alto potencial frente a cepas resistentes aos antifúngicos tradicionais. Entre elas tem-se destacado como abordagens terapêuticas com potencial superior ao manejo convencional o Ibrexafungerp e Oteconazol, apresentando desempenho superior e promissor frente a Candidíase Vulvovaginal aguda e recorrente, com robusta evidência clínica de fase 3. Os demais estudos como *Lactobacillus gasseri*, *L. rhamnosus* e *L. crispatus*, além de alternativas como tratamentos fotodinâmicos, o diodo emissor de luz azul, fitoterápicos (como berberina, própolis, *cinnamomum zeylanicum*, *Azadirachta indica* e *Catharanthus roseus*) e agentes com capacidade antibiofilme, tais trabalhos apresentaram desempenho mais adequado em relação ao atual manejo terapêutico, conseguindo inibir por meio de diversos mecanismos a *Candida albicans*, configurando-se como estratégias promissoras e eficazes para tratamentos futuros, ainda que com evidência clínica limitada, além disso torna-se necessário a análise farmacoeconômica, associando custo benefício e viabilidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

AFROOZI, B. *et al.* Comparison of the efficacy of indocyanine green-mediated

photodynamic therapy and nystatin therapy in treatment of denture stomatitis.

Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, v. 27, p. 193–197, set. 2019b.

AKIMOTO-GUNTHER, L. *et al.* Highlights Regarding Host Predisposing Factors to Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Chronic Stress and Reduced Antioxidant Capacity.

PLOS ONE, v. 11, n. 7, p. e0158870, 14 jul. 2016.

ÁLVARES, C. A.; SVIDZINSKI, T. I. E.; CONSOLARO, M. E. L. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 5, out. 2007.

ANDRIOLI, J. L. *et al.* Frequência de leveduras em fluido vaginal de mulheres com e sem suspeita clínica de candidíase vulvovaginal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, n. 6, p. 300–304, jun. 2009a.

BARBEDO, L. S.; SGARBI, D. B. G. Candidíase. DST - J. Bras. Doenças Sex. Transm., Rio de Janeiro, v. 22, n. 1, p. 22-38, 2010.

BIONDO, I. B. *et al.* Blue Light-Emitting Diode: A New Adjuvant Approach to Conventional Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, p. 104685, 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde; Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)*. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. ISBN 978-65-5993-276-4.

CORRÊA, J. L. *et al.* Propolis extract has bioactivity on the wall and cell membrane of *Candida albicans*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 256, p. 112791, jun. 2020.

DA SILVA, P. M. *et al.* PgTeL, the lectin found in *Punica granatum* juice, is an antifungal agent against *Candida albicans* and *Candida krusei*. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 108, p. 391–400, mar. 2018.

DE ALBUQUERQUE MARANHÃO, F. C. *et al.* Mycoses in northeastern Brazil: epidemiology and prevalence of fungal species in 8 years of retrospective analysis in Alagoas. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 50, n. 4, p. 969–978, 28 out. 2019.

DE OLIVEIRA SANTOS, G. C. *et al.* *Candida* Infections and Therapeutic Strategies: Mechanisms of Action for Traditional and Alternative Agents. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, 3 jul. 2018.

DE SOUZA, A. N. V. *et al.* Bioactive compounds with antifungal activity against pathogens isolated from pregnant woman: *Gallesia integrifolia* (garlic wood) is a promising treatment for vulvovaginal candidiasis. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 295, p. 115403, set. 2022.

- DEORUKHKAR, S. C. Virulence Traits Contributing to Pathogenicity of Candida Species. **Journal of Microbiology & Experimentation**, v. 5, n. 1, 14 jun. 2017.
- DONDERS, G. *et al.* Management of recurrent vulvovaginal candidosis: Narrative review of the literature and European expert panel opinion. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, 9 set. 2022.
- DUTRA NICOLODI, M. A. D., G. Um panorama sobre os mecanismos de resistência da *Candida albicans* e o tratamento da candidíase recorrente. *RECIMA21*, v. 4, n. 3, p. e432867, 2023.
- ELLIS, M. *et al.* Epidemiology, presentation, management and outcome of candidemia in a tertiary care teaching hospital in the United Arab Emirates, 1995–2001. **Medical Mycology**, v. 41, n. 6, p. 521–528, jan. 2003.
- FRANCIS, D.; RAJIV, S. V.; GEORGE, M. **Ibrexafungerp: A Novel Oral Triterpenoid Antifungal**. *Indian Dermatology Online Journal*, v. 15, n. 1, p. 169-171, 24 nov. 2023.
- FRÓIS-MARTINS, R.; LAGLER, J.; LEIBUNDGUT-LANDMANN, S. **Candida albicans Virulence Traits in Commensalism and Disease**. **Current Clinical Microbiology Reports** Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 1 dez. 2024.
- GAMAL, A.; KADRY, A.; ELSHAER, M.; GHANNOUM, M. A. Novel antifungals for the treatment of vulvovaginal candidiasis: where are we? *touchREVIEWS in Infectious Diseases*, v. 1, n. 1, p. 16–25, 2022.
- GIOLO, M. P.; SVIDZINSKI, T. I. E. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 46, n. 3, p. 225–234, jun. 2010.
- GOJE, O. *et al.* Oral Ibrexafungerp for Vulvovaginal Candidiasis Treatment: An Analysis of VANISH 303 and VANISH 306. **Journal of Women’s Health**, v. 32, n. 2, p. 178–186, 1 fev. 2023.
- GOJE, O. *et al.* A phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of monthly oral ibrexafungerp to reduce the incidence of recurrent vulvovaginal candidiasis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 233, n. 6, p. 617.e1-617.e18, dez. 2025.
- HIDALGO, K. J. R. Eficácia da terapia fotodinâmica antimicrobiana associada a nistatina no tratamento de candidose oral em camundongos infectados com *Candida albicans* resistente a fluconazol. 2018. Dissertação (Mestrado em Reabilitação Oral) – Faculdade de Odontologia de Araraquara, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2018.
- JEANMONOD, R.; CHIPPA, V.; JEANMONOD, D. Vaginal candidiasis. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2024.

- KANE, A. *et al.* Spectrum of activity and mechanisms of azole–bisphosphonate synergy in pathogenic *Candida*. **Microbiology Spectrum**, v. 12, n. 6, 4 jun. 2024.
- KAUR, M. *et al.* Elemental sulfur enhances the anti-fungal effect of *Lacticaseibacillus rhamnosus* Lcr35. **Microbes and Infection**, v. 26, n. 3, p. 105286, mar. 2024a.
- KHALILZADEH, S. *et al.* Efficacy of a vaginal tablet as a Persian medicine product on vulvovaginal candidiasis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. **Pharmaceutical Biology**, v. 58, n. 1, p. 574–580, 1 jan. 2020.
- KHODAVANDI, A. *et al.* Antifungal Activity of Rhizome *Coptidis* and *Alpinia galangal* against *Candida* species VL - 7 JO - Journal of Pure and Applied Microbiology. 1 set. 2013.
- LEE, J. *et al.* Antibiofilm and antifungal activities of medium-chain fatty acids against *Candida albicans* via mimicking of the quorum-sensing molecule farnesol. **Microbial Biotechnology**, v. 14, n. 4, p. 1353–1366, 30 jul. 2021.
- MARTENS, M. G. *et al.* Phase 3 study evaluating the safety and efficacy of oteseconazole in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis and acute vulvovaginal candidiasis infections. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 227, n. 6, p. 880.e1-880.e11, dez. 2022a.
- MARTINS, N. DA R. C. *et al.* Resistência antifúngica na candidíase oportunista: desafios e riscos para a saúde pública global. **ABCS Health Sciences**, v. 50, p. e025101, 26 jun. 2025.
- MAYER, F. L.; WILSON, D.; HUBE, B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. **Virulence**, v. 4, n. 2, p. 119–128, 15 fev. 2013.
- MERCADO SOARES, D. *et al.* Candidíase vulvovaginal: revisão de literatura. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v. 25, n. 1, p. 28–34, 2018.
- MINHA VIDA. Sapinho. In: **Minha Vida**. [São Paulo]: Minha Vida, 2022. Disponível em: <https://www.minhavidacom.br/saude/temas/sapinho>. Acesso em: 25 nov. 2025.
- MODRZEWSKA, B.; KURNATOWSKI, P. Selected pathogenic characteristics of fungi from the genus *Candida*. **Annals of parasitology**, v. 59, n. 2, p. 57–66, 2013.
- MONTI, F. *et al.* Vaginal *Lactobacillus gasseri* biosurfactant: a novel bio- and eco-compatible anti-*Candida* agent. **Biofilm**, v. 10, p. 100299, dez. 2025.
- MUKHERJEE, A. *et al.* Anti-Fungal Activities of *Azadirachta indica* Seed Extract against *Candida* Species. **EAS Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 6, n. 02, p. 77–81, 18 abr. 2024.
- NAGLIK, J. R.; CHALLACOMBE, S. J.; HUBE, B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. **Microbiology and molecular biology reviews : MMBR**, v. 67, n. 3, p. 400–28, table of contents, set. 2003.

- NEGLO, D. *et al.* Antibiofilm Activity of *Azadirachta indica* and *Catharanthus roseus* and Their Synergistic Effects in Combination with Antimicrobial Agents against Fluconazole-Resistant *Candida albicans* Strains and MRSA. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2022, p. 1–13, 21 mar. 2022.
- PAPPAS, P. G. *et al.* Invasive candidiasis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 18026, 11 maio 2018.
- PEREIRA, Livia Custódio. Candidíase vulvovaginal e perspectivas atuais: sintomas, diagnóstico laboratorial, prevalência das espécies, resistência à antifúngicos, novos fatores de risco associados e avaliação da recorrência. 2021.
- PAROLIN, C. *et al.* Anti-Candida Activity of Hyaluronic Acid Combined with *Lactobacillus crispatus* Lyophilised Supernatant: A New Antifungal Strategy. **Antibiotics**, v. 10, n. 6, p. 628, 25 maio 2021.
- PEDRO, N. A. *et al.* Acetate modulates the inhibitory effect of *Lactobacillus gasseri* against the pathogenic yeasts *Candida albicans* and *Candida glabrata*. **Microbial Cell**, v. 10, n. 4, p. 88–102, 3 abr. 2023.
- PÉREZ, J. C. Fungi of the human gut microbiota: Roles and significance. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 311, n. 3, p. 151490, abr. 2021.
- PHAM, H. N. T. *et al.* Screening phytochemical content, antioxidant, antimicrobial and cytotoxic activities of *Catharanthus roseus* (L.) G. Don stem extract and its fractions. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 16, p. 405–411, out. 2018.
- RAORANE, C. J. *et al.* Grafted Chitosan-Hyaluronic Acid (CS-g-poly (MA-co-AN) HA) Complex Inhibits Fluconazole-Resistant *Candida albicans* Biofilm Formation. **Antibiotics**, v. 11, n. 7, p. 950, 15 jul. 2022.
- REIS, A. T. UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ FACULDADE DE MEDICINA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS. [s.l: s.n.].
- RIVERA-YAÑEZ, C. R. *et al.* Antifungal Activity of Mexican Propolis on Clinical Isolates of *Candida* Species. **Molecules**, v. 27, n. 17, p. 5651, 1 set. 2022.
- ROCHA, W. R. V. *et al.* Gênero *Candida* - Fatores de virulência, Epidemiologia, Candidíase e Mecanismos de resistência. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, p. e43910414283, 17 abr. 2021.
- SCHUSTER, H. J. *et al.* Asymptomatic vaginal *Candida* colonization and adverse pregnancy outcomes including preterm birth: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM**, v. 2, n. 3, p. 100163, ago. 2020.
- SCHWEBKE, J. R. *et al.* Ibrexafungerp Versus Placebo for Vulvovaginal Candidiasis

- Treatment: A Phase 3, Randomized, Controlled Superiority Trial (VANISH 303). **Clinical Infectious Diseases**, v. 74, n. 11, p. 1979–1985, 10 jun. 2022.
- SILVA, F. J. N. *et al.* Fatores de virulência de candidíase em mulheres grávidas: uma revisão de literatura / Candidiasis virulence factors in pregnant women: a literature review. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 12, p. 121590–121610, 2 jan. 2022.
- SOBEL, J. D. *et al.* Efficacy and Safety of Oteseconazole in Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. **NEJM Evidence**, v. 1, n. 8, 26 jul. 2022.
- TAKANO, T. *et al.* Inhibitory effects of vaginal Lactobacilli on *Candida albicans* growth, hyphal formation, biofilm development, and epithelial cell adhesion. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 13, 2 maio 2023.
- TALAPKO, J. *et al.* *Candida albicans*—The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 2, p. 79, 22 jan. 2021.
- TIGRAN, A. *et al.* Anti-candida activity of Lacticaseibacillus rhamnosus R-2002 and its possible application in candidiasis prevention. **Iranian Journal of Microbiology**, 1 jun. 2025.
- TORRES, A. Berberina reduz o risco de osteoporose e regula a glicemia. Andreiatorres.com, 27 nov. 2017. Disponível em: <https://andriatorres.com/blog/2017/10/24/berberina>. Acesso em: [dia] [mês] [ano].
- TRAN, H. N. H.; GRAHAM, L.; ADUKWU, E. C. In vitro antifungal activity of Cinnamomum zeylanicum bark and leaf essential oils against *Candida albicans* and *Candida auris*. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 104, n. 20, p. 8911–8924, 3 out. 2020.
- TUA SAÚDE. Candidíase embaixo da mama: sintomas e tratamento. In: **Tua Saúde**. [Rio de Janeiro]: Tua Saúde, 2023. Disponível em: <https://www.tuasaude.com/tratamento-para-candidiase-na-mama/>. Acesso em: 25 nov. 2025.
- VALENTE, P. *et al.* Management of laryngeal candidiasis: an evidence-based approach for the otolaryngologist. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 277, n. 5, p. 1267–1272, 27 maio 2020.
- WANG, S. *et al.* Antibiofilm Activity of Essential Fatty Acids Against *Candida albicans* from Vulvovaginal Candidiasis and Bloodstream Infections. **Infection and Drug Resistance**, v. Volume 15, p. 4181–4193, ago. 2022a.
- YASSIN, M. T.; MOSTAFA, A. A.-F.; AL-ASKAR, A. A. Anticandidal Efficiency of <i>Cinnamomum zeylanicum</i> Extracts against Vulvovaginal Candidiasis. **Current Science**, v. 118, n. 5, p. 796, 10 mar. 2020.
- ZHAO, T. *et al.* Berberine Inhibits the Adhesion of *Candida albicans* to Vaginal Epithelial

Cells. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 28 fev. 2022a.

ZORIĆ, N. *et al.* Membrane of *Candida albicans* as a target of berberine. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 17, n. 1, p. 268, 17 dez. 2017.