



Modulação da Microbiota Intestinal: O Papel dos Probióticos para o Tratamento de Candidíase de Repetição

Modulation of the Intestinal Microbiota: The Role of Probiotics for the Treatment of Repetitive Candidiasis

Cyntia Mota Sá Lima

Graduanda do 8º Período do Curso de Nutrição do Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco - UNDB

Gilberth Silva Nunes

Professor Mestre. Docente do Curso de Nutrição do Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco - UNDB

Luciana Silva Alvarez

Graduanda do 8º Período do Curso de Nutrição do Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco - UNDB

Júlio César da Costa Machado

Centro Universitário UNDB – Unidade de Ensino Superior Dom Bosco

Adriana Soraya Araújo

Programa de Pós Graduação em Biotecnologia - RENORBIO/UFMA

Eliakim do Nascimento Mendes

Centro Universitário UNDB – Unidade de Ensino Superior Dom Bosco

Ananda da Silva Araujo

Centro Universitário UNDB – Unidade de Ensino Superior Dom Bosco

Juarez Bezerra Regis Neto

Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Pâmela Cirqueira Nunes Moura

Centro Universitário Santa Terezinha – CEST

Karolayne Sousa Machado

Centro Universitário UNDB - Unidade de Ensino Superior Dom Bosco

Resumo: Introdução: A candidíase vulvovaginal é uma infecção fúngica ocasionada pelo gênero *Candida*. É considerada a segunda maior problemática que afeta a saúde da mulher, acredita-se que 40 a 50% das mulheres podem ter casos recorrentes. Objetivo: Compreender como a modulação da microbiota intestinal pode auxiliar no tratamento nutricional da candidíase vulvovaginal recorrente. Metodologia: O trabalho apresenta uma revisão integrativa realizada por meio de busca nos bancos de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed). Os critérios de inclusão utilizados na pesquisa foram: estudos de revisão bibliográfica, estudos randomizados, ensaio-clínico, revisões sistemáticas, estudos em inglês, espanhol e português. E os critérios de exclusão foram artigos com irrelevância acadêmica, estudos de caso e livros. Resultados: 80% (n:8) dos trabalhos apresentam a utilização de cepas probióticas como uma alternativa significativa na redução de inflamação, bem como nos sintomas da CVV e nos casos de menor número recorrências, em um período superior de 8 ou mais semanas. Conclusão: As

cepas de probióticos têm potencial de atenuar as sintomatologias da CVV, assim como as recidivas, melhorando a qualidade de vida da mulher. Porém, ainda há limitações em relação aos estudos sobre os probióticos e candidíase.

Palavras-chave: candidíase vulvovaginal; probióticos; microbiota intestinal.

Abstract: Introduction: Vulvovaginal candidiasis is a fungal infection caused by the genus *Candida*. VVC affects most women of childbearing age, being less common in menarcheal and menopausal women. It is considered the second biggest problem that affects women's health, it is believed that 70 to 75% of women are likely to manifest at least one occurrence throughout their lives, while 40 to 50% may have recurrent cases. Objective: To understand how the modulation of the intestinal microbiota can help in the nutritional treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. Methodology: The work presents an integrative review carried out through a search in the Scientific Electronic Library Online (SciELO) and National Library of Medicine (Pubmed) databases carried out between February and June 2023. The inclusion criteria used in the research were: literature review studies, randomized studies, clinical trials, systematic reviews, studies in English, Spanish and Portuguese. And the exclusion criteria will be articles with academic irrelevance, case studies and books. Results: 80% (n:8) of the papers present the use of probiotic strains as a significant alternative in reducing inflammation, as well as VVC symptoms and in cases with fewer recurrences, over a period of 8 or more weeks. Conclusion: Probiotic strains have the potential to attenuate VVC symptoms, as well as relapses, and consequently improve women's quality of life. However, there are still limitations regarding studies on probiotics and candidiasis.

Keywords: vulvovaginal candidiasis; probiotics; gut microbiota.

INTRODUÇÃO

A candidíase é considerada um problema de saúde pública por atingir milhares de mulheres anualmente. Uma vez que ocasiona diversos sintomas gerando incômodo e prejudicando a qualidade de vida da mulher, como as relações sexuais, afetivas, interações sociais e até mesmo as atividades e rendimento no trabalho (Gunther *et al.*, 2014).

A candidíase vulvovaginal (CVV) corresponde de 20% a 25% das secreções vaginais de cunho infeccioso, antecedido apenas da vaginose bacteriana. A CVV é retratada como um fator que implica na saúde da mulher, supõe-se que em torno de 75% das mulheres adultas manifestam no mínimo uma ocorrência ao longo da vida. Entre as quais, 40% a 50% sofrerão outros episódios e 5% irão adquirir candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR) (Álvares; Svidzinski; Consolaro, 2007).

A *Candida albicans* é um fungo que vive normalmente na microbiota natural da vagina. No entanto, quando ocorre um desequilíbrio imunológico, tem-se uma proliferação excessiva e em seguida um “ataque” nos tecidos, sendo ativada a imunidade inata. Algumas células de defesa da imunidade inata são ativadas, como os macrófagos, neutrófilos e natural killers que também auxilia na resposta imune inata contra esse microrganismo e com isso desencadeia uma resposta inflamatória no local (Pappas, 2006).

As bactérias do tipo lactobacilos encontram-se presente na microbiota vaginal saudável em maior proporção e produzem ácido lático e peróxido de hidrogênio, conservam o pH vaginal ácido em torno de 4,5 e isso impede a proliferação de bactérias patogênicas e de *Candida albicans*. Por isso, as cepas de lactobacilos como principalmente *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus reuteri* têm sido estudadas e vistas exercendo um papel relevante para o tratamento adjuvante da CVVR (Chee; Chew; Than, 2020).

O conjunto variado de microrganismos que reside no intestino humano é denominado de “microbiota intestinal” e contém cerca de aproximadamente 250 espécies de bactérias, fungos, vírus e archeas (Almeida *et al.*, 2021). Sendo alterável de acordo com cada indivíduo e os tipos de cepas de bactérias mudam conforme a genética, idade, dieta e medicamentos (principalmente os antibióticos) e os fatores ambientais (Malesza *et al.*, 2021).

As mudanças na quantidade e qualidade da microbiota intestinal ocasionam implicações na homeostasia e isso favorece o surgimento de várias doenças associadas à microbiota intestinal, dentre elas as doenças gastrointestinais, doenças infecciosas, doenças inflamatórias intestinais, doenças alérgicas, doenças hepáticas, obesidade e outras. Dito isso, compreende-se que os fatores dietéticos podem alterar a sua composição, a exemplo tem-se a dieta ocidental considerada rica em consumo de carne vermelha, gordura animal, alto teor de açúcar e alimentos pobres em fibras (Bibbò *et al.*, 2016).

Em contrapartida, uma dieta rica em carboidratos refinados que é a principal fonte de alimento do fungo, pode promover o desenvolvimento e a multiplicação da *Candida*. Por isso, é importante a retirada de produtos alimentares que sejam ricos em carboidratos refinados, a fim de que possa ter o controle do crescimento fúngico e ter como resultado um tratamento eficaz (Firmiano *et al.*, 2020).

Os fatores dietéticos impactam na microbiota intestinal e vaginal, por isso, para promover a modulação da microbiota intestinal é necessário a inclusão de certos tipos de alimentos considerados funcionais, são eles: probióticos, prebióticos e simbióticos. Além disso, o alto consumo de alimentos com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes contribui para evitar a ocorrência de candidíase de repetição e tem maior eficácia em conjunto com o tratamento medicamentoso (Raizel *et al.*, 2021).

Considerando que a temática apresentada revela um problema de saúde e atinge o público feminino, nota-se números significativos de recorrência da infecção devido a resistência aos antifúngicos como fluconazol e voriconazol. É indispensável a busca por embasamento científico acerca das possíveis causas e tratamentos além dos medicamentos já existentes para obter melhores propostas terapêuticas e assegurar a melhora da qualidade de vida das mulheres afetadas.

O objetivo desse trabalho é compreender sobre a possibilidade de modular a microbiota intestinal através do uso de probióticos para auxiliar no tratamento de candidíase de repetição.

REFERENCIAL TEÓRICO

Microbiota Vaginal

A microbiota vaginal é formada por um padrão específico em cada mulher, sendo a espécie *Lactobacillus* a principal para o estabelecimento de uma microbiota vaginal saudável. O gênero *Lactobacillus* é responsável por manter o ambiente ácido e impedir o surgimento de fungos e bactérias patogênicas, sendo representado por cerca de 90% em todo o microbioma vaginal de mulheres saudáveis (Moreira, 2022).

Lactobacillus spp. são bactérias gram-negativas que colonizam a mucosa vaginal e dificulta a formação ou o crescimento abundante de microrganismos que possam ser patogênicos para o indivíduo, uma das ações de proteger o hospedeiro é com a liberação de compostos com propriedades antimicrobianas. O ácido láctico produzido por essas bactérias tem a função de manter a homeostase do pH ácido em torno de 3,5 a 4,5, o que se torna fundamental para a proteção da mucosa (Barrientos *et al.*, 2020).

O pH vaginal é considerado um recurso de defesa do organismo da mulher, sendo possível sofrer alterações entre 3,8 (pH) a 7,2 (pH), de acordo com o estágio da vida, na maior parte do período menstrual em torno de 4 e no início da menstruação em torno de 7. Os gêneros de *Lactobacillus* que vive na microbiota normal da vagina formam peróxidos de hidrogênio (derivando ácido láctico) e transforma o glicogênio em ácido láctico, que tem o papel de conservar o pH vaginal apropriado (pH 4,5) a fim de evitar infecções por patógenos (Medeiros, 2022).

A vagina tem como colonizadores diversos microrganismos como as bactérias e alguns tipos de fungos “leveduras”, como a *Candida albicans* e outras espécies de *Candida* como *C. glabrata* e *C. parapsilosis*. Os mecanismos da infecção podem estar associados ao desequilíbrio da microbiota vaginal, transmissão sexual e a multiplicação de *Candida* no trato gastrointestinal e vaginal, além do pH que deve estar na faixa de 3,5 a 4,5 mantendo-o ácido (Mendling, 2016).

Candidíase Vulvovaginal

A *Candida* spp. é caracterizada como uma levedura comensal referente ao microbioma normalmente localizado em algumas regiões do corpo (pele, cavidade oral, trato gastrointestinal, urogenital e respiratório). Conforme circunstâncias específicas, o fungo tem potencial de alterar o condicionamento inócuo para um condicionamento patogênico que pode provocar infecções (Mundula *et al.*, 2019).

As principais doenças ocasionadas por *Candida* spp. são candidíase vulvovaginal, candidíase oral e infecções sistêmicas da corrente sanguínea. A candidíase vulvovaginal é definida como uma infecção multifatorial, no qual algumas sintomatologias como eritema vulvar, prurido, corrimento vaginal aquoso com características de “queijo” e odor na secreção vaginal aparecem quando há um desequilíbrio entre *Candida*, *Lactobacillus*, o ambiente e o hospedeiro (Ribeiro *et al.*, 2020).

A candidíase vulvovaginal é considerada a segunda problemática mais regular de vaginite, depois da vaginose bacteriana, ocasionada pela multiplicação exagerada de espécies de *Candida* no trato genital. Acredita-se que 70 a 75% das mulheres tem chances de ter ao menos uma ocorrência de CVV ao longo da vida e cerca de 40 a 50% desses casos manifestarão vários episódios, o que é considerado candidíase vulvovaginal recorrente, no qual há cerca de quatro ou mais episódios por ano confirmados conforme o diagnóstico clínico e laboratorial (Han; Ren, 2021).

A candidíase vulvovaginal (CVV) é ocasionada por um tipo de fungo conhecido como levedura, atinge a maioria das mulheres, sobretudo, em idade fértil, sendo menos habitual nas mulheres que estão na menarca e menopausa. É considerada uma alteração na inflamação da mucosa genital e um dos casos ginecológicos mais predominantes, que atinge a mulher na idade reprodutiva. Decorre da multiplicação de leveduras do gênero *Candida* que habitua a microbiota vaginal ou que pode ser conduzida e advinda da região perianal (Silva; Matos; Costa, 2022).

Os principais fatores de risco que atuam para a manifestação de CVV estão entre a gravidez, reposição hormonal, diabetes não controlada, imunossupressão, antibióticos, uso de glicocorticoides e predisposição genética, além de aspectos como hábitos de higiene, vestimentas e práticas sexuais (Mendling, 2015).

A candidíase recorrente reflete em diversos fatores na vida das mulheres acometidas, dentre eles os sociais, familiares e no funcionamento da vida sexual, ocasionando problemas como baixa autoestima, ansiedade, depressão e baixa produtividade nas atividades do cotidiano. Essas condições têm influência desfavorável na qualidade de vida da mulher (Fukazawa, 2018).

Fisiopatologia da Candidíase

A primeira forma de colonização e crescimento da candidíase na mucosa, é a adesão de *C. albicans* nas células epiteliais. Com isso, tem-se início da ação da imunidade inata pela invasão tecidual, por meio de modificações morfológicas de fungo de leveduras para hifas, com estas entrando nas células epiteliais por meio de dois mecanismos diferentes: endocitose induzida e ativa penetração (Araújo; Lopes; Cruz, 2020).

A *Candida albicans* atua como comensal ou patógeno no hospedeiro, conforme o ambiente microbiano, a resposta imunológica do hospedeiro e os fatores de virulência do fungo. Com isso, os fatores microbianos e do hospedeiro são os responsáveis por ocasionar dano tecidual, incluindo a resposta imunológica do hospedeiro que parece agravar (Tang *et al.*, 2016).

A identificação imunológica de *C. albicans* decorre por meio de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) de células imunes inatas. Os PRRs como Toll-like (TLR) e receptores de lectina tipo C (Dectina-1 e 2-), que interagem com padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) em *C. albicans* parede celular, como as glucanas e mananas e ocasionam a secreção de citocinas inflamatórias. Esse mecanismo desencadeia uma resposta inflamatória na mucosa vaginal (Netea; Maródi, 2010).

Além da virulência do patógeno, também tem a patogenia da CVV que depende da predisposição individual e dos mecanismos de defesa do hospedeiro. As leveduras são grandes oportunistas que ocasionam infecção uma vez que a defesa do hospedeiro se encontra vulnerável. Alguns fatores de virulência facilitam para que as leveduras provoquem essa infecção (Lopes, 2019).

Diagnóstico da Candidíase

A *Candida* é uma espécie de fungo considerada oportunista que pode ser encontrada na vagina sem causar sintomas (assintomático), pode estar no ambiente e manifestar infecções isoladas e a terapêutica ser eficaz ou pode apresentar infecções recorrentes de difícil tratamento. Por conta disso, a narrativa clínica da paciente é essencial para identificar a ocorrência de testes anteriores, resposta a terapia e possíveis indicadores de risco que ocasionam a recorrência (Blostein, 2017).

A confirmação da presença de *Candida* é necessária para poder estabelecer um tratamento efetivo de longo prazo. O crescimento da resistência aos antifúngicos existentes e o aumento da virulência em algumas espécies apontam para a relevância de realizar o teste de suscetibilidade em pacientes de difícil cura. O teste de suscetibilidade e o PCR são considerados importantes para identificar infecções resistentes a antifúngicos, entretanto, é de difícil acesso (Donders *et al.*, 2022).

O diagnóstico resume-se no quadro clínico com a análise dos sinais e sintomas de prurido, corrimento esbranquiçado e espesso, com aspecto semelhante à nata de leite, a vulva e a vagina encontram-se edemaciadas e hiperemiadas, podendo apresentar dor ao urinar e sensação de queimação. Esse diagnóstico não é assertivo para identificar casos de candidíase vulvovaginal recorrente, sendo fundamental exames adicionais para afirmar um diagnóstico preciso. Desse modo, é possível ressaltar algumas alternativas como a microscopia e o meio de cultura. (Medeiros, 2022).

A microscopia também é uma forma de analisar a presença de hifas e esporos, no entanto, é possível apresentar resultado negativo na microscopia e positivo na cultura. Além disso, em quadros de candidíase recorrente é necessário realizar cultura vaginal por ser mais específico, utilizando o método de cultivo através do *Ágar Sabouraud*, com o objetivo de ser identificado o subtipo de *Candida* relacionada ao processo de infecção (Yano *et al.*, 2019).

Tratamento Farmacológico

O tratamento da CVV tem a finalidade de diminuir os sintomas da paciente, tendo duas formas de ser realizado, por via oral ou tópica. O tratamento oral ocorre com imidazólicos e triazólicos: fluconazol 150 mg em dosagem única e cetoconazol 200 mg uma vez ao dia, durante 14 dias. Enquanto isso, o tratamento local, é por via intravaginal com a utilização de Clotrimazol 1% no período de 7 dias, Terconazol 0.8% administração de 5g por três dias e ácido bórico (600mg/ supositório) duas vezes ao dia, durante 14 dias (Leal *et al.*, 2016).

Nos casos de ocorrência da CVVR é receitado um tratamento mais longo. No tratamento oral recomenda-se o uso do clotrimazol (2 cápsulas e 100mg), duas vezes por semana durante seis meses ou uso local de terconazol (0.8%) com aplicabilidade de 5g durante sete dias. A terapia oral também abrange a utilização de: cetoconazol (2 cápsulas de 200mg) por cinco dias após a menstruação, no decorrer de seis meses ou o uso de fluconazol (150mg) com administração por um mês ou ainda a utilização de itraconazol (200mg) por trinta dias. Ao final desse tratamento, a terapia é suspensa, nos casos de reaparecimento, o tratamento é realizado novamente e tem-se uma manutenção por cerca de um ano (Lírio *et al.*, 2016).

Apesar dessas recomendações, estudos mostram que os riscos de não responder ao tratamento de manutenção são maiores em mulheres com CVVR que apresentam mais tempo com a infecção e escoriação vulvar. Além disso, por apresentar alguns efeitos colaterais como dor de cabeça, náusea, dor abdominal acaba não sendo aderido por muitas mulheres e dificulta a erradicação do fungo e dos sintomas (Eschenbach, 2004).

Microbiota Intestinal

A microbiota intestinal é definida como um conjunto de microrganismos que habitam o trato gastrointestinal, em que é formada por bactérias, arqueas, fungos, vírus e protozoários. As bactérias determinantes do trato gastrointestinal são as pertencentes aos Filos Firmicutes, Bacteroidetes e Actinobacteria (Gomes, 2020).

O trato gastrointestinal reflete na colonização de microrganismos depois do nascimento e mantém-se como habitat para uma multiplicação variada de microrganismos ao decorrer da vida do hospedeiro, que permanece contínua, a menos que aspectos externos, como terapias com antibióticos e outros fatores associados ao estilo de vida altere o equilíbrio da microbiota. As condições que atuam na forma de colonizar as bactérias do TGI são concomitante e influenciam entre si, de modo que uma condição interfere ou modifica o objetivo do outro. Alguns desses aspectos, que ajustam e preservam a colonização da microbiota intestinal são: ambiente, aspectos genéticos e imunológicos do hospedeiro, utilização de antibióticos e aleitamento materno ou não (Santos; Varavallo, 2011).

A microbiota é heterogênea e formada por uma diversidade de bactérias anaeróbias, geralmente é constituída por *Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Lactobacillus* spp., *Enterococcus* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Ruminococcus*. As *Bifidobacterium* spp. são identificadas em forma de bastonetes, sendo gram-positivas e que não formam esporos, assim como, os *Lactobacillus* são considerados gram-positivos e não produzem esporos, além de não possuir flagelos (Santos; Varavallo, 2011).

O papel da microbiota é considerado relevante para o equilíbrio do funcionamento do organismo, pois atua como a principal medida de defesa do corpo, no qual microrganismos habituais competem com patobiontes pelos sítios de adesão e aproveitamento de nutrientes presentes na mucosa intestinal. Além do

mais, é onde acontece a formação de bacteriocinas, consideradas como antibióticos por atuar contra o crescimento de microrganismos patogênicos (Gomes, 2020).

A dieta é destacada como um dos maiores fatores para a influência no microbioma intestinal, as alterações expressivas são compreendidas com o padrão dietético, sobretudo, a ingestão de fibras alimentares, advindas de frutas e vegetais. O desenvolvimento de uma microbiota adequada está associado a um padrão dietético que compreende a ingestão de fibras, frutas e vegetais, proporcionando espécies mais variadas e equilíbrio entre o hospedeiro, enquanto a dieta pobre nesses nutrientes e rica em açúcares, gorduras e proteína animal tem uma biodiversidade microbiana baixa e está associada ao risco de doenças metabólicas (Gibiino *et al.*, 2021).

Probióticos

Os probióticos são caracterizados como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro”. A definição de probióticos teve surgimento pela primeira vez no ano de 1908 por Elie Metchnikoff, que verificou que a ingestão de produtos fermentados possuindo bactérias pertencente ao gênero “*Lactobacillus*” apresentava benefícios a saúde (Dale *et al.*, 2019).

Para ser considerado probiótico é necessário que a bactéria tenha espécie e subespécie da cepa especificada, ter resistência a acidez gástrica, eficiência de aderir ao epitélio intestinal, garantir efeitos comprovados e informar as doses. Os efeitos promovidos referem-se à fermentação de substratos, originando a formação de ácidos graxos de cadeia curta que tem atuação na resposta imunológica do hospedeiro (Santos; Varavallo, 2011).

Os probióticos mais comuns para uso são *Lactobacillus* spp., *Bifidobactérias* spp. E em menor frequência *Saccharomyces* spp. E *Bacilos* spp. As características benéficas dos probióticos são baseadas em estudos in vivo e in vitro que usam cepas distintas e com várias opções de dosagens. Muitas pesquisas demonstram os resultados benéficos em tratamento e prevenção de CVV (Martinez *et al.*, 2009).

A atuação positiva dos probióticos acerca da microbiota intestinal humana inclui condições como ações antagônicas, competências e impactos imunológicos, ocasionando em um crescimento da resistência à patógenos. Desse modo, a ingestão de culturas bactérias probióticas promove a proliferação de bactérias do bem, em relação ao crescimento de bactérias nocivas, fortalecendo ações protetoras (Saad, 2006).

Além disso, os mecanismos de ação dos probióticos incluem a formação de produtos com atividade antimicrobiana, a disputa com nutrientes e competição por sítios de adesão, modificações do metabolismo das bactérias, por meio do crescimento ou redução da ação enzimática. Além de estimular a imunidade do hospedeiro com o fortalecimento da ação dos macrófagos e aumento de anticorpos, os efeitos dos probióticos podem ser considerados como nutricionais, fisiológicos e antimicrobianos (Chee; Chew; Than, 2020).

Os *Lactobacillus* podem contribuir para o aumento e a ação da barreira natural das células epiteliais por estimular o aumento de proteínas estruturais e transmembrana nas proximidades das junções apertadas, que acabam sendo enfraquecidas por conta de inflamação ou fatores de virulência por agentes nocivos. A diminuição dessa barreira estimula a chegada de macrófagos e pode intensificar a descamação das células epiteliais, ocasionando o corrimento vaginal (Ardizzoni; Wheeler; Pericolini, 2021).

METODOLOGIA

O trabalho consiste em uma revisão integrativa realizada a partir de uma busca nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO) e *National Library of Medicine* (PubMed) no período de 2009 a 2022. A busca dos estudos foi realizada durante o mês de setembro de 2022, e para isso utilizou-se os descritores MeSH: “*candidiasis and probiotics*”, “probióticos”, “*probiotics*”, “microbioma” “*mycobiome*” na língua inglesa e língua portuguesa.

Os critérios de inclusão para a pesquisa foram: estudos de revisões bibliográficas que falavam sobre candidíase, probióticos e probióticos em mulheres grávidas com candidíase, microbiota intestinal, estudos randomizados, ensaio-clínico, revisões sistemáticas, estudos em inglês, espanhol e português. E os critérios de exclusão serão artigos com irrelevância acadêmica, estudos de caso e livros.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O quadro abaixo apresenta os artigos analisados e selecionados para a revisão sobre a modulação intestinal com probióticos na candidíase vulvovaginal.

Quadro 1 - Dados acerca dos artigos revisados sobre cepas de probióticos no tratamento de CVV e CVVR.

Autor/ Ano	Título	Objetivo	Metodologia	Resultados	Conclusão
Martinez <i>et al.</i> 2009	Effect of Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14 on the ability of <i>Candida albicans</i> to infect cells and induce inflammation.	Determinar a atividade anti- <i>Candida</i> dos microrganismos probióticos.	Estudo experimental realizado com mulheres onde os números de leveduras, lactobacilos e células VK2/E6E7 viáveis foram determinados nos tempos 0, 6 e 12 horas e os sobrenadantes foram medidos quanto aos níveis de citocinas.	Em cada ponto de tempo (0, 6, 12 e 24 horas) do estudo a <i>Candida albicans</i> induziu um aumento significativo na produção de IL-1 α e IL-8 pelas células VK2/E6E7. Após o desafio com lactobacilos, as células epiteliais não alteraram os níveis de IL-6, IL-1 α , RANTES e VEGF. O CFS dos microrganismos probióticos aumentou os níveis de IL-8 e IP-10 secretados por células VK2/E6E7 infectadas com <i>Candida albicans</i> . Em 24 horas de co-incubação, <i>L. reuteri</i> RC-14 sozinho e em combinação com <i>L. rhamnosus</i> GR-1 diminuiu a população de levedura recuperável das células.	<i>L. reuteri</i> RC-14 sozinho e junto com <i>L. rhamnosus</i> GR-1 inibiu o crescimento de leveduras e seu CFS pode regular positivamente a secreção de citocinas, ajudando a eliminar a CVV <i>in vivo</i> .
Davar, Robab <i>et al.</i> 2016.	Comparing the Recurrence of Vulvovaginal Candidiasis in Patients Undergoing Prophylactic Treatment with Probiotic and Placebo During the 6 Months	Avaliar a recorrência de candidíase vaginal após o tratamento oral com fluconazol em pacientes submetidas a tratamento profilático com probiótico e placebo por 6 meses.	Estudo randomizado, duplo-cego, clínico/comparativo 59 pacientes com CVV diagnosticadas, inicialmente tratada com uma dose única de 150 mg de fluconazol, dividida em dois grupos. Os pacientes de um grupo tomaram probióticos, enquanto os do outro grupo tomaram placebo, sendo todos monitorados continuamente por 6 meses. Colocar quanto tempo foi tratado, tem grupo controle).	A recorrência em 6 meses no grupo controle foi de onze (35,5%) e no grupo de pesquisa foi de dois (7,2%). Os resultados do teste exato de Fisher para o valor $p = 0,01$ e OR 0,14 95% CI (0,028-0,7) mostraram recorrência significativa no grupo placebo.	Os achados demonstraram que tomar probióticos com antifúngicos azólicos pode ser altamente eficaz no tratamento da CVV, resultando também em uma taxa de recorrência menor.
Russo <i>et al.</i> 2019.	Randomized clinical trial in women with recurrent vulvovaginal candidiasis: efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. Mycoses, v. 62, no. 4, p. 328-335, 2019.	O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia de uma formulação oral contendo <i>Lactobacillus acidophilus</i> GLA-14, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 e lactoferrina bovina nos sintomas e recorrência de CVV como terapia adjuvante ao clotrimazol tópico.	Foi um estudo randomizado controlado por placebo, com 48 mulheres positivas para <i>C. albicans</i> e sintomas de CVV, foram divididas em dois grupos onde receberam simultaneamente ao tratamento tradicional com clotrimazol o tratamento placebo ou probiótico contendo as cepas de <i>Lactobacillus acidophilus</i> GLA-14 e <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 em combinação com lactoferrina bovina RCX.	Apenas as mulheres tratadas com probióticos e lactoferrina apresentaram melhora significativa do prurido e corrimento aos 3 e 6 meses. Durante o seguimento de seis meses, as recorrências foram significativamente menores no grupo de intervenção versus placebo (33,3% vs 91,7% após 3 meses e 29,2% vs 100% após 6 meses).	A mistura de lactobacilos investigada em combinação com lactoferrina representa uma abordagem adjuvante segura e eficaz para reduzir os sintomas e recorrências de RVVC.

Autor/ Ano	Título	Objetivo	Metodologia	Resultados	Conclusão
Ang <i>et al.</i> 2022.	Lactobacilli reduce recurrences of vaginal candidiasis in pregnant women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Investigar os efeitos de cepas de lactobacilos na prevenção da recorrência de candidíase vaginal (CV) em 78 gestantes com CV (lactobacilos, n= 39; placebo, n= 39) e os potenciais benefícios na qualidade de vida.	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Foi utilizada 2 cápsulas de probióticos por dia, durante 8 semanas. Além disso, também foi utilizado um questionário para avaliar as condições de saúde intestinal e vaginal, além dos impactos na qualidade de vida como os emocionais, sociais e sexuais.	A administração de lactobacilos reduziu os sintomas de irritação ($P = 0,023$) e corrimento ($P = 0,011$) a partir da semana 4 e continuou após a semana 8 ($P < 0,05$) em comparação com o placebo.	Os probióticos lactobacilos são benéficos para mulheres grávidas, especialmente na redução dos sintomas vulvovaginais e recorrências de CV, acompanhados de melhora do sofrimento emocional e social atribuído à CV.

Fonte: autoria própria.

As cepas de *Lactobacillus reuteri* RC-14 sozinha ou associada com *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 demonstraram efeitos positivos para inibir o crescimento de *C. albicans*, inibir a formação de biofilmes de leveduras e suprimir o crescimento da *C. albicans* nas células vaginais, podendo ser úteis e contribuir para eliminar a infecção. No entanto, é imprescindível a produção de mais estudos para entender os mecanismos envolvidos e esclarecer acerca dos resultados benéficos (Martinez *et al.*, 2009).

No estudo de Davar (2016), foi realizado um tratamento com uma dose única de fluconazol 150 mg em todas as pacientes para tratamento preventivo, em seguida foi dividido em dois grupos, o primeiro tomou probiótico (pro-digest contendo *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidoacterium longum*) e o segundo usou placebo. Foram observadas durante seis meses para identificar a recorrência de candidíase nos dois grupos e ao final a diferença da taxa de recorrência entre os dois grupos foi significativa, concluindo assim que, o uso de probióticos como tratamento associado a medicamentos antifúngicos para prevenir as ocorrências de CVVR tem bons efeitos.

Davar (2016) e Martinez (2009) tiveram estudos e resultados parecidos, mostraram a associação de antifúngicos como o fluconazol dose única de 150 mg em conjunto com probióticos, diferenciando-se em relação ao tempo e as cepas utilizadas. Diante disso, concluiu-se que os estudos mostraram que os probióticos são eficazes no tratamento de CVV e diminui os casos de taxa de recorrência.

Russo *et al.* (2019), acredita que o mecanismo de ação das cepas de lactobacilos é multifatorial que abrange imunomodulação do hospedeiro. O estudo investigou a eficácia de uma mistura de lactobacilos 5×10^9 CFU por cápsula (*Lactobacillus acidophilus* GLA-14 e *Lactobacillus rhamnosus* HN001) com lactoferrina para tratamento da CVVR.

Após a terapia com clotrimazol (100mg) e mostrou que o tratamento de manutenção com essa mistura de probióticos e lactoferrina diminuiu significativamente o número de casos de recorrência da candidíase, com resultados correspondente a 33,3% e 29,2% em T4 (quarto mês) e T5 (quinto mês) (Russo *et al.*, 2019).

Ang *et al.* (2022), apresenta em seu trabalho a utilização de cepas probióticas contendo *L. plantarum* LP115, *L. helveticus* LA25, *L. rhamnosus* LRH10, *L. paracasei* LPC12, *L. fermentum* LF26, e *L. delbrueckii* subsp. *lactis* LDL114 em um grupo de 39 mulheres grávidas em relação a um grupo placebo de 39 mulheres no período de 8 semanas, contendo 2 cápsulas por dia para investigar efeitos nos sintomas vulvovaginais e recorrência de candidíase.

A administração oral de probióticos utilizada no tratamento de candidíase vulvovaginal recorrente pode ser benéfica em relação ao tratamento convencional por proporcionar melhora dos sintomas e menor risco de recidivas. Além de apresentar menos efeitos colaterais até então, em comparação aos medicamentos antifúngicos como o fluconazol.

No entanto, poucos estudos trouxeram um período maior da utilização de probióticos para tratamento e/ou prevenção de recorrências, assim como o monitoramento após o tempo de uso para avaliar se houve casos após a finalização do tratamento. Sendo assim, considera-se algo relevante para ser avaliado em estudos futuros.

As cepas probióticas utilizadas para tratamento ou prevenção de CVV geralmente são associadas, os estudos trazem os seguintes tipos: *Lactobacillus reuteri* RC-14 ou *L. rhamnosus* GR-1. Os protocolos com cepas são de 4 a 8 semanas, o tratamento com probióticos é associado a um tratamento principal como os antifúngicos azólicos. Ainda é pouco visto trabalhos que tenha um número grande de mulheres e um tempo de duração maior.

Os estudos apresentam os benefícios de cepas probióticas através da imunomodulação, no entanto não se sabe ao certo como ocorre esse mecanismo. Além disso, outro aspecto analisado é em relação ao período pós-tratamento com probióticos, apenas um estudo analisado mostrou esse acompanhamento após o tratamento com as cepas para verificar a eficácia de cura. Assim, entende-se que necessita de mais ensaios clínicos para fazer esse monitoramento de forma adequada.

É visto que as pesquisas apontam para a associação de probióticos com antifúngicos, no entanto, percebe-se uma carência de estudos que mostram o perfil alimentar de mulheres com crises de candidíase recorrente e que fazem o uso de cepas probióticas. É necessário avaliar o efeito das cepas de acordo com a alimentação, visto que quando a alimentação não está adequada em quantidades e qualidades como de micronutrientes, macronutrientes e fibras não é aconselhável o uso de probióticos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa mostrou que as cepas probióticas de diferentes tipos de *Lactobacillus* têm efeitos no tratamento e prevenção de recidivas de candidíase vulvovaginal recorrente. Sendo necessária uma boa avaliação para identificar se há casos de recorrência e em qual momento o uso das cepas pode ser benéfico para reduzir os sintomas presentes.

Assim, entende-se que o uso de cepas pode ser utilizado conforme acompanhamento profissional e associado ao tratamento medicamentoso e principalmente a uma alimentação saudável e equilibrada, consequentemente modulando a microbiota intestinal através de vegetais, frutas, fibras e compostos bioativos contribuindo para a redução dos riscos de infecções por CVV. E por fim, compreende-se que ainda é preciso mais estudos clínicos randomizados com uma amostra maior para investigar a influência de cepas probióticas e qual o tipo é mais benéfico para ajudar no tratamento.

REFERÊNCIAS

- ÁLVARES, Cassiana Aparecida; SVIDZINSKI, Terezinha Inez Estivalet; CONSOLARO, Márcia Edilaine Lopes. **Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras.** Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 43, p. 319-327, 2007.
- ANG, X.-Y. *et al.* **Lactobacilli reduce recurrences of vaginal candidiasis in pregnant women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.** Journal of applied microbiology, v. 132, n. 4, p. 3168-3180, 2022.
- ARAUJO, IM de, Lopes, LP, & Cruz, CM da. (2020). **Caracterização sistemática da resposta imune à infecção por Candida/Caracterização sistemática da resposta imune à infecção por Candida.** Brazilian Journal of Health Review, 3 (2), 3788–3803.
- BARRIENTOS-DURÁN, Antonio *et al.* **Reverendo a composição da microbiota vaginal: inclusão de nutrição e fatores probióticos na manutenção da eubiose.** Nutrientes, v. 12, n. 2, p. 419, 2020.
- BIBBÒ, Stefano *et al.* **The role of diet on gut microbiota composition.** Eur Rev Med Pharmacol Sci, v. 20, n. 22, p. 4742-4749, 2016.
- BLOSTEIN, Freida e cols. **Candidíase vulvovaginal recorrente.** Annals of Epidemiology, v. 27, n. 9, p. 575-582. e3, 2017.
- CHEE, Wallace Jeng Yang; CHEW, Shu Yih; THAN, Leslie Thian Lung. **Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health.** Microbial cell factories, v. 19, n. 1, p. 203, 2020.
- DALE, Hanna Fjeldheim *et al.* **Probiotics in irritable bowel syndrome: an up-to-date systematic review.** Nutrients, v. 11, n. 9, p. 2048, 2019.
- DAVAR, Robab *et al.* **Comparing the recurrence of vulvovaginal candidiasis in patients undergoing prophylactic treatment with probiotic and placebo during the 6 months.** Probiotics and antimicrobial proteins, v. 8, p. 130-133, 2016.
- DONDERS, Gilbert *et al.* **Management of recurrent vulvovaginal candidosis: Narrative review of the literature and European expert panel opinion.** 2022. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.

YANO, L, *et al.* **Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes.** BMC Women's Health, v. 19, n. 1, 2019.

FIRMIANO, Leticia *et al.* **Benefício dos alimentos usados como terapia complementar para candidíase vulvovaginal recorrente.** Revista de psicologia, v. 14, n. 53, p. 913-925, 2020.

FUKAZAWA, Eiko Ines. **Influência da candidíase vulvovaginal recorrente na qualidade de vida.** 2018. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

GIBIINO, Giulia *et al.* **Hábitos alimentares e microbiota intestinal em adultos saudáveis: focando na dieta correta. uma revisão sistemática.** International Journal of Molecular Sciences , v. 22, n. 13, p. 6728, 2021. See More.

GOMES, Isabella Chaves de Sant'Anna; STOLL, Rebecca. **A utilização de probióticos para o controle de infecções ginecológicas.** 2020.

GUNTHER, Luciene Setsuko Akimoto *et al.* **Prevalence of Candida albicans and non-albicans isolates from vaginal secretions: comparative evaluation of colonization, vaginal candidiasis and recurrent vaginal candidiasis in diabetic and non-diabetic women.** São paulo medical journal, v. 132, p. 116-120, 2014.

HAN, Yue; REN, Qing-ling. **Does probiotics work for bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis.** Current Opinion in Pharmacology, v. 61, p. 83-90, 2021.

LEAL, Mariana Robatto Dantas *et al.* **Tratamento da candidíase vulvovaginal e novas perspectivas terapêuticas: uma revisão narrativa.** Revista Pesquisa em Fisioterapia, v. 6, n. 4, 2016.

LÍRIO, J., Giraldo, P. C., Amaral, R. L., Sarmento, A. C. A., Costa, A. P. F., & Gonçalves, A. K. (2016). **Antifungal (oral and vaginal) therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review protocol.** BMJ open, 9(5), e027489.

LOPES, Samla Malini da Silva. **Candidíase recorrente: Uma revisão de literatura.** 2019.

MALESZA, Ida Judyta *et al.* **High-fat, western-style diet, systemic inflammation, and gut microbiota: a narrative review.** Cells, v. 10, n. 11, p. 3164, 2021.

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

MEDEIROS, Karina Ramos de *et al.* **Candidíase Vulvovaginal: uma revisão da literatura.** 2022.

MENDLING, Werner. **Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis)**. *Mycoses*, v. 58, p. 1-15, 2015.

MENDLING, Werner. **Vaginal microbiota**. *Microbiota of the human body: Implications in health and disease*, p. 83-93, 2016.

MUNDULA, Tiziana *et al.* **Effect of probiotics on oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis**. *Nutrients*, v. 11, n. 10, p. 2449, 2019.

MOREIRA, Luna Iris da Silva Alves. **Probióticos na prevenção e tratamento da candidíase vulvovaginal: um estudo de revisão**. 2022.

NETEA, M.G.; Marodi, L. **Innate immune mechanisms for recognition and uptake of *Candida* species**. *Trends Immunol.* **2010**, 31, 346–353.

PAPPAS, P.G. **Invasive candidiasis**. *Infectious Diseases Clinics of North America*, v. 20, n. 3, p. 485-506, 2006.

RAIZEL, Raquel *et al.* **Efeitos do consumo de probióticos, prebióticos e simbióticos para o organismo humano**. *Ciência & Saúde*, v. 4, n. 2, p. 66-74, 2011.

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

RUSSO, Rosario *et al.* **Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment**. *Mycoses*, v. 62, n. 4, p. 328-335, 2019.

SAAD, Susana Marta Isay. **Probióticos e prebióticos: o estado da arte**. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 42, p. 1-16, 2006.

SANTOS, Taides Tavares; VARAVALLO, Maurilio Antonio. **A importância de probióticos para o controle e/ou reestruturação da microbiota intestinal**. *Revista científica do ITPAC*, v. 4, n. 1, p. 40-49, 2011.

SILVA CORDEIRO, Evelyn; DE MATOS, Larissa Silva Costa; DA COSTA MAYNARD, Dayanne. **Candidíase: dietoterapia e o uso cepas como coadjuvantes no tratamento**. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 9, p. e24211931786- e24211931786, 2022.

TANG, SX *et al.* **Discriminação epitelial de *Candida Albicans* comensal e patogênica**. *Doenças bucais*, v. 22, p. 114-119, 2016.

YANO, L, *et al.* **Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes**. *BMC Women's Health*, v. 19, n. 1, 2019.