epublicação

cim CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO

A candidíase vulvovaginal consiste numa inflamação vulvovaginal causada por fungos do género *Candida*, mais vulgarmente *Candida albicans*. Cerca de 70-75% das mulheres serão afetadas em alguma altura da sua vida

Candidíase vulvovaginal

Manifestações e tratamento

DATA 2020-11-16 **AUTOR** Ana Paula Mendes, *Farmacêutica do CIM*

A candidíase vulvovaginal (CVV) consiste numa inflamação vulvovaginal causada por fungos do género *Candida*,[1-5] mais vulgarmente *Candida albicans*.[2-4]

Estes microrganismos fazem parte da flora vaginal em cerca de 10%[1,3,5] a 20%[1,5,6] das mulheres, de forma assintomática, pelo que a sua presença, por si só, não é indicativa da doença.[1-3,5,6] A doença sintomática está associada a uma proliferação excessiva do fungo[1,3,6,7] e penetração nas células epiteliais superficiais,[1,2] causando uma resposta inflamatória.[2,5]

A CVV é responsável por cerca de 1/3 de todos os casos de vulvovaginite.[1,2] Cerca de 70-75% das mulheres serão afetadas em alguma altura da sua vida.[2-4,6-8] É mais frequente em mulheres em idade fértil e mais rara após a menopausa.[5,7,8] A *Candida albicans* é responsável por cerca de 90% dos casos,[1-3,5] sendo a maioria dos restantes causados pela *C. glabrata,*[1-3] geralmente associada a sintomas mais ligeiros.[1,2]

Fatores de risco

Episódios esporádicos de CVV ocorrem frequentemente sem um fator precipitante identificável.[1] Contudo, existem situações que predispõem a infeções sintomáticas,[1,2,9] entre as quais:

- Diabetes *mellitus*;[1-3,5-9] um controlo glicémico insuficiente aumenta a suscetibilidade a CVV [1,5,6]
- Antibioterapia de largo espetro;[1-3,5-9] a inibição da flora bacteriana normal favorece o crescimento fúngico.[1,6]
- Aumento dos níveis de estrogénios; a CVV parece ocorrer mais frequentemente em contextos como a gravidez[1,2,5,7,9] e a terapêutica hormonal de substituição.[1,5,7,9]
- Contracetivos orais combinados; alguns estudos referem uma associação significativa entre o seu uso e a ocorrência de CVV,[1,3,8,9] mas outros não o têm confirmado.[1]
- Imunossupressão;[1-3,5-9] as infeções por *Candida* são mais comuns em doentes que tomam glucocorticoides e outros imunossupressores,[1,2,7,9] com HIV[1-3,5,9] ou transplantadas.[2]
- Dispositivos contracetivos; esponjas vaginais, diafragmas e DIU têm sido associados a CVV,[1,6,8] mas de forma inconsistente;[1,3] os espermicidas não estão associados a maior risco de CVV.[1]
- Comportamento sexual; a CVV não é considerada uma doença de transmissão sexual,[1,2,7] uma vez que também ocorre em celibatárias e porque as espécies de *Candida* são consideradas como parte da flora vaginal normal. Contudo, a CVV pode estar associada a atividade sexual; p. ex., tem sido reportada uma maior incidência na altura em que a maioria das mulheres inicia uma atividade sexual regular.[1,3] Alguns indicam, porém, que poderá existir transmissão sexual,[1] mas não existe evidência direta.[2,3]
- Fatores genéticos; a CVV recorrente (descrita infra) parece estar associada a predisposição genética,[1,2] nomeadamente polimorfismos no gene *SIGLEC15*, e noutros.[1]

A evidência de relação entre a CVV e os hábitos de higiene – lavagens vaginais, uso de pensos higiénicos/tampões – ou o uso de roupas apertadas ou de tecidos sintéticos é fraca e contraditória.[1]

Sinais e sintomas

O sintoma predominante da CVV é o prurido.[1,3] Ardor vulvar, sensação de dor e irritação são igualmente comuns[1,2,5,8] e podem ser acompanhados por disúria ou dispareunia.[1,2,4,5,7,8] Observa-se frequentemente eritema e edema vulvar, podendo ocorrer escoriação e fissuras.[1,2,4,7,8] O corrimento vaginal é classicamente branco, espesso, aderente às paredes vaginais[1,2,8] e grumoso, com aparência de requeijão, com odor mínimo ou inexistente.[1,7-9] Contudo, pode ser fluido,[1,8] homogéneo e indistinguível de outros tipos de vaginite.[1] Os sintomas são frequentemente mais intensos durante a semana anterior à menstruação.[1-3,8]

A candidíase vaginal deverá ser distinguida de outras infeções vaginais, como a vaginose bacteriana e a tricomoníase.[1,6,7]

Tratamento

O tratamento de referência das CVV consiste em antifúngicos azólicos.[2,5,7,8] Existem diversos orais e tópicos, alguns destes medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), disponíveis para o tratamento da CVV não complicada.[10] (Tabela 1)

Perante uma **CVV não complicada**, ou seja, uma CVV que se apresenta com sintomas ligeiros a moderados,[5,8,10] esporádica, que ocorre numa mulher não gestante e sem imunossupressão,[2,5,8,10] o tratamento pode ser efetuado por via oral, com a toma única de fluconazol 150 mg, ou por via vaginal, com antifúngicos de aplicação única ou em regimes de três dias, muitos deles disponíveis como MNSRM.[2,7,10]

Não parece existir diferença de eficácia entre os vários fármacos tópicos e esquemas de tratamento,[5] bem como entre a via oral e a via tópica, em termos de cura clínica ou micológica.[7,9,10] Em

epublicação

cim CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO

Candidíase vulvovaginal

AUTOR Ana Paula Mendes, *Farmacêutica do CIM* | **DATA** 2020-11-16

Tabela 1. Tratamento da candidíase vulvovaginal - Fármacos disponíveis em Portugal

Fármacos tópicos			
Fármaco		**Formulação**	**Posologia***
Medicamentos não sujeitos a receita médica	**Clotrimazol**	Creme vaginal 10 mg/g (1%)	Aplicar por via vaginal ao deitar, durante 7 dias consecutivos
		Creme vaginal 20 mg/g (2%)	Aplicar por via vaginal ao deitar, durante 3 dias consecutivos
		Comprimido vaginal 100 mg	Aplicar por via vaginal ao deitar, durante 6 dias consecutivos
		Comprimido vaginal 500 mg	Aplicação única de um comprimido por via vaginal ao deitar
		Cápsula vaginal 500 mg	Aplicação única de uma cápsula por via vaginal ao deitar
	Econazol	Creme vaginal 10 mg/g (1%)	Aplicar por via vaginal ao deitar, durante 7 dias consecutivos
		Óvulos 150 mg	Aplicar por via vaginal ao deitar, durante 3 dias consecutivos
Medicamentos sujeitos a receita médica	**Fenticonazol**	Óvulos 200 mg	Aplicar por via vaginal ao deitar, durante 6 dias consecutivos
	Isoconazol	Creme vaginal 10 mg/g (1%)	Aplicar por via vaginal ao deitar, durante 7 dias consecutivos
	Nistatina + Nifuratel	Óvulo 200 000 U.I. + 500 mg	Aplicação diária por via vaginal
	Sertaconazol	Creme vaginal 20 mg/g (2%)	Aplicar por via vaginal ao deitar, durante 6 dias consecutivos
		Comprimido vaginal 500 mg	Aplicação única de um comprimido por via vaginal ao deitar
		Óvulos 300 mg	Aplicação única de um óvulo por via vaginal ao deitar
Fármacos orais			
Fármaco		**Formulação**	**Posologia***
Fluconazol		Cápsulas 150 mg	CVV simples: 150 mg toma única CVV complicada: 150 mg cada 3 dias - 3 doses, seguidos de 150 mg/1 x semana durante 6 meses
Itraconazol		Cápsulas 100 mg	200 mg 1 ou 2x dia, durante 1 ou 3 dias

Fonte: RCM disponíveis na base de dados Infomed, Novembro de 2020; * CVV complicada pode requer tratamentos mais prolongados.

ensaios aleatorizados, os antifúngicos orais e tópicos atingiram taxas de cura clínica comparáveis,[10] o que foi comprovado numa revisão Cochrane. Esta concluiu que não existem diferenças de eficácia qualquer que seja o fármaco, via de administração e número de doses administradas.[7]

A maioria dos guias de prática clínica propõe a utilização de um antifúngico azólico por via vaginal, em dose única ou durante 3 dias.[4,7] Os tratamentos tópicos apresentam menos efeitos adversos,[10] podendo ainda proporcionar alívio mais imediato, por efeito calmante.[9] Ainda assim podem causar efeitos adversos locais,[4,7,9,10] como prurido, dor, eritema,[7] irritações ou ardor.[4,7,9,10] Deverá ser tido em conta o risco de dano de preservativos[3,4,7,9] ou dos diafragmas em látex pelos excipientes da formulação, com risco de rotura.[3,4,7]

A nistatina intravaginal parece melhorar a sintomatologia, mas não existem dados comparativos adequados com azóis orais ou tópicos,[3] sendo considerada menos eficaz que estes últimos.[4] Em Portugal só existe em associação ao nifuratel.

Quando a via vaginal não é adequada, p. ex. em mulheres que experimentaram efeitos adversos, ou que utilizam preservativos ou diafragmas em látex, poderá optar-se pela administração de fármacos orais.[7] Apesar de as doentes mostrarem preferência pela terapêutica oral,[9,10] devido à inconveniência associada à aplicação de formulações tópicas,[9] os antifúngicos orais acarretam maior risco de efeitos adversos,[10] podendo causar alterações gastrointestinais,[4,5,7,9,10] cefaleias,[4,10] *rash*,[10] alterações hepáticas,[4,7,10] e toxicidade relacionada com potenciais interações.[3,5,7,9,10] Adicionalmente, os fármacos orais demoram mais a aliviar os sintomas relativamente à terapêutica tópica[10] e a afetação vulvar ou cutânea pode requerer a aplicação complementar de um creme antifúngico.[7] O antifúngico oral de escolha é o fluconazol 150 mg em toma única.[2,7,10] Os estudos demonstram que os efeitos adversos de uma dose única de fluconazol são raros.[3]

Na ausência de superioridade de qualquer das formulações, fármaco ou via de administração, a escolha do tratamento deverá considerar as preferências da doente,[2,9,10] a experiência prévia com os fármacos,[9] o custo,[2,10] as interações[2] e as contraindicações.[10] Não existe nenhuma contraindicação relativa às relações sexuais durante o tratamento, mas estas podem ser desconfortáveis.[10] Na ausência de sintomas, não está indicado o tratamento dos parceiros sexuais.[4,7,10]

Uma CVV que se apresenta com sintomas graves, ou que ocorre numa mulher com diabetes mal controlada, imunodeprimida,[4,5,8,9,10] ou que é causada por estirpes não *albicans*[4,5,8,10] constitui uma **CVV complicada** e requer um tratamento mais prolongado.[2,8,9,10] O tratamento oral consiste na administração de fluconazol 150 mg em duas[4,9,10] a três doses sequenciais a cada 72 horas (3 dias),[2,10] dependendo da sua gravidade. A terapêutica tópica deverá ser administrada pelo período mínimo de 7 dias,[2,4,10] podendo ser necessários regimes até 14 dias.[4,10]

epublicação

Candidíase vulvovaginal

AUTOR Ana Paula Mendes, *Farmacêutica do CIM* | **DATA** 2020-11-16

O uso de ácido bórico intravaginal pode ser útil em casos de CVV por *C. glabrata*, na dosagem de 600 mg/dia durante 14 dias,[9,10] tal como a nistatina – 100 000-200 000 U por via vaginal durante 14 dias. A CVV por *C. krusei* é geralmente resistente ao fluconazol, mas suscetível a azóis por via vaginal, em tratamentos de 7-14 dias. Outra opção é o itraconazol – 200 mg 2xdia durante 7-14 dias.[10]

Gravidez. Está indicado o tratamento com antifúngicos por via vaginal, administrados durante 7 dias,[2,4,7,9,10] como o clotrimazol,[10] o miconazol[7,10] ou o econazol.[7] A nistatina também pode ser uma opção, administrada durante 14 dias.[10] Os antifúngicos orais não são adequados,[2,5,7,9,10] pois podem estar associados a aumento do risco de aborto ou malformações fetais.[7,9,10] São preferíveis formulações que possam ser inseridas sem recurso a aplicadores, que podem causar dano no cérvix.[11] Recomenda-se a consulta dos RCM respetivos para detalhes sobre a adequação do uso de marcas concretas nos diferentes trimestres da gravidez.

Amamentação. Não existe consenso nas recomendações de tratamento. Apesar de o fluconazol ser excretado no leite materno,[3,7,10] a Academia Americana de Pediatria considera o seu uso compatível com a amamentação.[10] Contudo, outros autores não recomendam o uso,[3,7] nem o dos azóis tópicos; a nistatina pode ser uma alternativa aceitável.[3,10] Contudo, a absorção sistémica dos azóis tópicos após a administração vaginal parece ser mínima, pelo que o uso tópico em lactantes é razoável.[10] Recomenda-se a consulta dos RCM respetivos para detalhes sobre a adequação do uso de marcas concretas.

CVV recorrente (CVVr)

É definida como quatro ou mais episódios de infeção sintomática no intervalo de um ano[1,2,4,5,7-9] e afeta cerca de 5%[4,5,8] a 8%[2,5,8] das mulheres. A maioria das mulheres com CVVr é saudável, com apenas uma minoria a apresentar fatores de risco. Tem surgido evidência de associação entre a CVVr e uma hiperrreatividade da mucosa vaginal ao fungo.[10]

O regime recomendado consiste na administração de 150 mg de fluconazol cada 3 dias, em 3 doses, como terapêutica de indução, seguindo-se um tratamento de manutenção com a sua administração uma vez por semana durante 6 meses.[4,9,10] Uma percentagem considerável de mulheres sofre recaídas; poderá readministrar-se o esquema de indução e reiniciar-se o tratamento de manutenção, desta vez durante um ano.[10] Outras abordagens possíveis são tratar cada recorrência como um episódio de infeção não complicada[7,10] com um antifúngico vaginal, por vezes iniciado pela própria doente aquando do aparecimento dos sintomas,[7] ou tratar mais prolongadamente cada recorrência – azóis tópicos durante 7-14 dias ou fluconazol 150 mg nos dias 1, 4 e 7.[4,10]

Em situações refratárias, particularmente em que exista resistência aos antifúngicos, pode ser necessário recorrer a fármacos raramente utilizados. Entre estes inclui-se o violeta de genciana, que caiu em desuso por menor eficácia e pela inconveniência (mancha a roupa permanentemente). É aplicado nas áreas afetadas da vulva e vagina diariamente durante 10-14 dias.[10] Outra possibilidade é o ácido bórico, já anteriormente referido, 600 mg por via vaginal durante 14 dias.[9,10] Pode causar significativa irritação local e tem potencial de causar toxicidade, incluindo morte, se ingerido acidentalmente. Não existe evidência de que as mulheres com CVVr tenham flora vaginal com défice de *Lactobacillus* e, assim sendo, não estará recomendada a administração de **probióticos** que os contenham.[10] Uma revisão Cochrane avaliou o uso de probióticos como terapêutica adjuvante ao tratamento com antifúngicos, concluindo que existe evidência de qualidade baixa e muito baixa de maior taxa de cura clínica e micológica a curto prazo, que não se traduziu numa maior frequência de cura clínica ou micológica a longo prazo, recomendando a realização de estudos de melhor qualidade.[8]

Medidas comportamentais

Os fatores de risco devem ser eliminados ou reduzidos – p. ex. melhorar o controlo glicémico, mudar para um COC com uma dose mais baixa de estrogénio.[10]

Com base na observação de fatores que parecem favorecer as CVV, são indicadas medidas para a prevenção de recidivas, sem provas concretas de eficácia,[7] nomeadamente:

- Manter uma higiene íntima adequada – secar bem e evitar a humidade;[6]
- Efetuar a higiene íntima não mais do que uma vez por dia, com um produto de pH neutro;
- Evitar produtos de higiene, como sabões, géis de banho, toalhetes, etc., que contenham antisséticos ou perfumes;
- Evitar as irrigações vaginais;[7]
- Limpar a área genital e anal sempre da frente para trás.
- Mudar frequentemente pensos higiénicos e tampões.[6]
- Evitar o uso de pensos diários e de collants;[10]
- Usar roupa interior de algodão.[6]
- Evitar lavar a roupa íntima com produtos irritantes.[7]

Referências bibliográficas

1.Sobel JD, Mitchell C. Candida vulvovaginitis: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate®, topic last updated: Mar 24, 2020.

2. Jeanmonod R, Jeanmonod D. Vaginal Candidiasis (Vulvovaginal Candidiasis). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. [acedido a 05-11-2020] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459317/

3. Martin Lopez JE. Candidiasis (vulvovaginal). BMJ Clin Evid. 2015; 2015 [acedido a 05-11-2020]: 0815. Published 2015 Mar 16. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4360556/pdf/2015-0815.pdf

4. Vulvovaginal Candidiasis. 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. [acedido a 05-11-2020] Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: https://www.cdc.gov/std/tg2015/candidiasis.htm

5. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones vulvovaginales. Actualizado 2016. Prog Obstet Ginecol. 2016 [acedido a 05-11-2020]; 59(5): 350-362 Disponível em: https://sego.es/documentos/progresos/v59-2016/n5/17_GAP_vulvovaginitis.pdf

6. Alonso Osorio MJ. Protocolo en la farmacia. Candidiasis Vulvovaginal. El Farmacéutico. 2019; (573): 13-16.

7. Infections vulvovaginales non sexuellement transmises. Revue Prescrire. 2019; 39(430): 596-604.

8. Xie HY, Feng D, Wei DM, Mei L, Chen H, Wang X, Fang F. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov 23;11(11):CD010496. doi: 10.1002/14651858.CD010496.pub2.

9. Paladine HL, Desai UA. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2018 [acedido a 05-11-2020]; 97(5): 321-329. Disponível em: https://www.aafp.org/afp/2018/0301/p321.pdf

10. Sobel JD. Candida vulvovaginitis: Treatment. UpToDate®, topic last updated: Jun 01, 2020.

11. Vaginal trush. Nidirect. [acedido a 05-11-2020] Disponível em: https://www.nidirect.gov.uk/conditions/vaginal-thrush