

Avaliação da frequência de espécies de *Candida* isoladas em secreções vaginais e do perfil de susceptibilidade a antifúngicos

Evaluation of the frequency of candida species isolates in vaginal secretions and the profile of susceptibility to antifungals

Dênis Daniel RODRIGUES¹, Matheus Felipe da Cruz SILVA¹, Patrícia Helena do Nascimento BICALHO², Mireille Angela Bernardes SOUSA², Natasha Delaqua RICCI¹, Isabela Neves de ALMEIDA^{1,3,4}.

(1) Faculdade de Minas (FAMINAS). Belo Horizonte – MG, Brasil.

(2) Instituto Hermes Pardini. Belo Horizonte – MG, Brasil.

(3) Laboratório de Pesquisa em Micobactérias da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte – MG, Brasil.

(4) Laboratório de Biologia Molecular e Saúde Pública da Faculdade de Farmácia da UFMG. Belo Horizonte – MG, Brasil.

Autor correspondente:

Isabela Neves de Almeida

E-mail: isabelanalmeida@gmail.com

Av. Cristiano Machado, 12001 – Vila Cloris.

Belo Horizonte – MG, Brasil. CEP 31744-007.

Tel: 55-31-21263100.

Conflitos de interesses: Esta pesquisa não foi financiada. Os autores não possuem conflitos de interesse. Todos os procedimentos envolvidos nesta pesquisa foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Faculdade de Minas sob número CAAE: 15968919.5.0000.8107.

Agradecimentos: Agradecemos ao Instituto Hermes Pardini pelo apoio aos estudantes e professores, e a Faculdade de Minas – FAMINAS-BH pela estrutura para o desenvolvimento deste trabalho.

Recebido: 24/10/2020

Revisado: 26/11/2020

Aceito: 02/12/2020

Editor de Seção:

Dr. Sérgio Gomes da Silva

Afiliação do Editor:

Centro Universitário

UNIFAMINAS e Hospital

do Câncer de Muriaé –

Fundação Cristiano Varella.

Resumo

A candidíase é um dos grandes problemas de saúde que levam mulheres a um quadro de infecção do aparelho reprodutor. É uma infecção causada por leveduras do gênero *Candida*. Essa patologia pode acometer ambos os gêneros e qualquer faixa etária desde o neonato até idosos. O método de identificação da candidíase vulvovaginal envolve as etapas da coleta, cultura e identificação do microrganismo, e para estabelecer um melhor esquema de tratamento o antifungigrama deve ser realizado. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência das principais espécies causadoras de candidíase vulvovaginal, bem como avaliar o respectivo perfil de sensibilidade e resistência aos antifúngicos. Foram analisadas 736 culturas de secreção vaginal no período de janeiro a março de 2017 em um laboratório de grande porte da região metropolitana de Belo Horizonte. Entre o total de 249 amostras positivas, a espécie mais prevalente foi a *Candida albicans*. Em relação aos antifúngicos resistentes, o Fluconazol obteve maior número de resistência com 11 cepas (28%) seguidas da Caspofungina com 4 cepas (10%). Voriconazol com 3 cepas resistentes (8%) e finalmente a Anfotericina B, Flucitosina e Micafungina com 1 cepa resistente cada. Portanto conclui-se que as espécies de *Candida albicans* isoladas nesse estudo apresentam maior resistência ao Fluconazol, e este fato alerta para os riscos da resistência Fonseca induzida por consequência dos tratamentos empíricos, da automedicação, assim como das infecções de repetição.

Palavras-chave: Candidíase, antifungigrama, antifúngicos.

Abstract

This study evaluated the frequency of Candida sp. isolated in vaginal secretions and the antifungal susceptibility profile. Candidiasis is one of the major problems that lead women to reproductive tract infection. It is a fungal infection caused by yeast of the genus Candida. This condition can affect both genders and any age group from neonate to elderly. This infection is more common in the lower urinary tract causing infectious conditions that mainly compromises the vulva and vagina in conditions of human immunocompromise. The identification method of vulvovaginal candidiasis involves the stages of collection, culture and identification of the microorganism, and to establish a better treatment scheme the antifungigram should be performed. In this context, the aim of this study was to evaluate the prevalence of the main species causing vulvovaginal candidiasis, as well as to evaluate their antifungal sensitivity and resistance profile. We analyzed 736 vaginal secretion cultures from January to March 2017 in a large laboratory in the metropolitan region of Belo Horizonte. Among the 249 positive samples, the most prevalent species was Candida albicans. Regarding resistant antifungal, Fluconazol e had higher resistance with 11 strains (28%) followed by Caspofungin with 4 strains (10%). Voriconazole with 3 resistant strains (8%) and finally Amphotericin B, Flucytosine and Micafungin with 1 resistant strain each. Therefore, it is concluded that Candida albicans species isolated in this study have higher resistance to Fluconazol, and this fact warns against the risks of fungal resistance induced by empirical treatments, self-medication, as well as recurrent infections.

Keywords: Candidiasis, antifungigram, antifungals.

1 Introdução

As infecções do Aparelho Reprodutor Feminino são as causas mais comuns que levam mulheres a solicitar consulta com médico ginecologista (OLIVEIRA et al., 2011). Dentre as infecções que atingem a vulva e a vagina, a Vaginose bacteriana, a Candidíase Vulvovaginal e a Tricomoníase, totalizam 90% dos casos de infecções diagnosticadas por meio da coleta de secreções vaginais (CAMARGO et al., 2015; SOARES et al., 2018).

A candidíase vulvovaginal é considerada um grande problema de saúde pública, devido aos altos indicadores de mulheres acometidas pela infecção, podendo reincidir ou ainda ocasionar complicações à saúde da mulher, porém sua incidência real ainda é desconhecida (SOARES, 2018)

Segundo o Ministério da Saúde (2016), a candidíase é uma infecção fúngica causada por leveduras do gênero *Candida*. Essas leveduras podem causar erupções cutâneas, escamações, coceira e inchaço. A principal espécie causadora de candidíase é a *Candida albicans* (*C. albicans*).

A lesão da candidíase pode ser branda, aguda ou crônica, superficial ou profunda, e de espectro clínico bem variável. Existem cerca de 200 espécies de leveduras pertencentes ao gênero *Candida*, das quais 10% podem causar infecções em humanos. A maioria das cepas isoladas da vagina corresponde à espécie da *C. albicans*, seguida por *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. glabrata*, *C. krusei* (BARBEDO, 2010; CHRISTÓVÃO, 2017).

A *C. albicans* é um fungo dimórfico, popularmente conhecido pelo seu formato leveduriforme (blastocônídios) no estado saprofítico, que está associado com a proliferação assintomática. Nesse fungo pode ocorrer formação de clamidósporos (esporos arredondados que possuem uma espessa parede celular). Esta espécie possui maior potencial patogênico, devido à diversidade de fatores de virulência identificados. Habitualmente, considera-se que a origem de *C. albicans* causadora de infecções seja a microbiota do trato digestório humano (organismo comensal), porém diversos casos têm sido relatados de forma horizontal (ALVARES, 2007; BARBEDO, 2010).

Inúmeros estudos afirmam que *C. albicans* possui maior prevalência nas candidíases do que as espécies de *Candida não albicans*, respondendo por 80 a 90% dos casos, segundo HOLANDA (2006). No entanto, nos últimos anos, foi observado um aumento na presença das demais espécies mencionadas anteriormente, indicando uma tendência de mudança na

etiologia da candidíase, após décadas de predomínio da *C. albicans* (ALVARES, 2007).

A candidíase é um processo infeccioso, originado por várias espécies de *Candida*, um patógeno oportunista que convive comensalmente na mucosa vaginal, ocasionando quadros infecciosos que comprometem principalmente a vulva e a vagina em condições de imunocomprometimento do indivíduo hospedeiro (CHRISTÓVÃO, 2017; LEAL 2016).

Diante desse contexto o objetivo desse estudo foi avaliar a prevalência das principais espécies causadoras de candidíase vulvovaginal, bem como avaliar o respectivo perfil de sensibilidade e resistência aos antifúngicos na rotina de um laboratório de análises clínicas que utiliza técnicas manuais e automatizadas.

2 Método

2.1 Aquisições de dados

Foi realizado um estudo retrospectivo por meio da consulta em banco de dados. Os dados foram obtidos por meio do programa SADIG® em um laboratório de grande porte localizado na região metropolitana de Belo Horizonte, no período de janeiro a março de 2017.

A consulta de dados foi devidamente autorizada pela instituição, e não foi mencionado nome ou prontuário dos pacientes, somente os campos de idade, material biológico e resultados dos exames laboratoriais devidamente codificados.

Foram incluídos no estudo 736 culturas de secreção vaginal que tiveram crescimento de leveduras a respectiva identificação de espécies do gênero *Candida* e o antifungigrama realizado. Os dados avaliados correspondem a um período de 3 meses (Janeiro, Fevereiro e Março) de 2017.

O projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da instituição Lael Varella Educação e Cultura LTDA, sob o seguinte registro CAAE: 15968919.5.0000.8107.

2.2 Métodos laboratoriais

2.2.1 Cultura

A semeadura de swab vaginal com suspeita de *Candida spp* foram realizados nos meios de cultura recomendados ágar Sabouraud e Mycosel, e após o plantio os tubos foram incubados a 35 e 37°C em estufa bacteriológica (SBPC, 2014).

2.2.2 Provas de Identificação

Para a identificação das espécies de levedura do gênero *Candida sp* isoladas foi utilizado o meio cromogênico – CHROMagar *Candida*® para identificação presuntiva da espécie e direcionamento dos próximos testes (CROCCO, 2014).

As leveduras que obtiveram resultados indeterminados por meio do CHROMagar foram analisadas no sistema sistema MALDI-TOF por meio do equipamento Vitek®MS os microrganismos são colocadas em uma placa metálica e recobertas por uma matriz orgânica. As matrizes são geralmente compostos químicos, que contenham unidades aromáticas que transferem a energia absorvida a partir da fonte de irradiação (laser), para as moléculas da amostra, resultando em fragmentação mínima (KLEIN, 2014).

2.2.3 Antifungigrama

As espécies de *C. albicans* foram avaliadas por meio do sistema Vitek® 2 Compact, um sistema automatizado que analisa a susceptibilidade antifúngica, comparando os perfis bioquímicos com ampla base de dados, através da inoculação das amostras sendo seguidas as instruções do fabricante quanto a preparo de inóculo, incubação, leitura e interpretação. Este sistema incorpora a placa AST-YS08 que contém os nutrientes necessários ao crescimento do respectivo microrganismo, sendo depois identificados por fluorometria. Neste momento o sistema apresenta padrinização para os seguintes antifúngicos: Anfotericina B, Casporfungina, Micafungina, Flucitosina, Fluconazol e Voriconazol (MELHEM,2013; MENDES, 2018).

2.3 Análises estatísticas

As análises de frequência foram realizadas por meio do programa SPSS®IBM versão 21.

3 Resultados

Foram obtidos dados referentes a 736 amostras de cultura para *Candida* de um laboratório de grande porte da região metropolitana de Belo Horizonte (BH). As amostras foram referentes às coletas de swabs vaginais de pacientes do sexo feminino do mês de janeiro a março de 2017. Do total das amostras analisadas, 487 (66%) eram negativas e 249 (34%) positivas (Gráfico 1). Em relação aos dados mensais observa-se que no mês de fevereiro a positividade foi maior do que nos meses de janeiro e março (Gráfico 2).

Total de Amostras 736

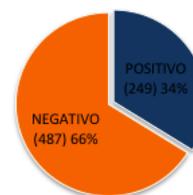


Gráfico 1. Culturas para *Candida* realizadas de janeiro a março de 2017.

Em relação aos dados mensais observa-se que no mês de fevereiro a positividade foi maior do que nos meses de janeiro e março (Gráfico 2).

Total de Amostras 736



Gráfico 2. Relação de amostras de secreção vaginal com cultura positiva e negativa para *Candida*.

Entre as amostras positivas analisadas, observou-se que 16 (6,43%) indivíduos encontram-se na faixa etária de 0 a 10 anos, 12 (4,82%) indivíduos na faixa etária entre 11 a 17 anos, 32 (12,85%) na faixa etária entre 18 a 24 anos, 133 (53,41%) na faixa etária entre 25 a 44 anos, 39 (15,66%) na faixa etária entre 45 a 49 anos, e 17 (6,83%) acima dos 59 anos. Os resultados estão expressos no gráfico 3.

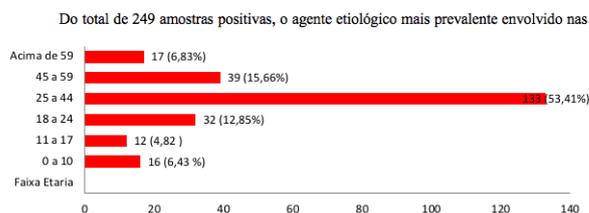


Gráfico 3. Faixa etária de pacientes com cultura positiva para *Candida* de janeiro a março de 2017.

Do total de 249 amostras positivas, o agente etiológico mais prevalente envolvido nas infecções foi a espécie *Candida albicans*, com 211 (84,7%) dos isolados. A tabela 1 demonstra a prevalência das principais espécies causadoras de candidíase vaginal isoladas neste estudo.

Tabela 1. Prevalência espécies de *Candida* isoladas em secreções vaginais de janeiro a março de 2017.

Agente Etiológico	Nº absoluto de cepas isoladas	% de cepas isoladas
<i>Candida albicans</i>	211	84,7
<i>Candida parapsilosis</i>	13	5,2
<i>Candida tropicalis</i>	12	4,8
<i>Candida glabrata</i>	6	2,4
<i>Candida guilliermondi</i>	5	2,0
<i>Candida krusei</i>	2	0,8
Total	249	100%

As análises do antifungograma foram realizadas na espécie de *C. albicans* e os resultados das análises estão expressos no quadro 1.

ANTIFÚNGICOS	RESISTENTE		SENSÍVEL		INTERMEDIÁRIO	
	Total	%	Total	%	Total	%
Anfotericina B	1	3	38	97	**	**
Caspofungina	4	10	35	90	**	**
Flucitosina	1	3	37	94	1	3
Fluconazol	11	28	23	59	5	13
Micafungina	1	3	37	94	1	3
Voriconazol	3	8	36	92	**	**

Quadro 1. Antifungograma de *C. albicans* por meio do sistema Vitek 2.

Legenda: ** Não obteve resultados.

Em relação aos antifúngicos resistentes, o Fluconazol obteve maior número de resistência com 11 cepas (28%) seguidas da Caspofungina com 4 cepas (10%). Voriconazol com 3 cepas resistentes (8%) e finalmente a Anfotericina B, Flucitosina e Micafungina com 1 cepa resistente cada.

O grupo dos antifúngicos que atingiram acima de 90% de sensibilidade destacam-se a Anfotericina B com um total de 38 (97%) cepas sensíveis, seguidas da Flucitosina e Micafungina com 37 (94%) cada, Voriconazol com 36 (92%) e Caspofungina com 35 (90%) de cepas sensíveis. O gráfico 4 mostra uma visão geral do perfil de sensibilidade e resistência da *C. albicans* isoladas de cultura para *Candida* no laboratório do presente estudo.

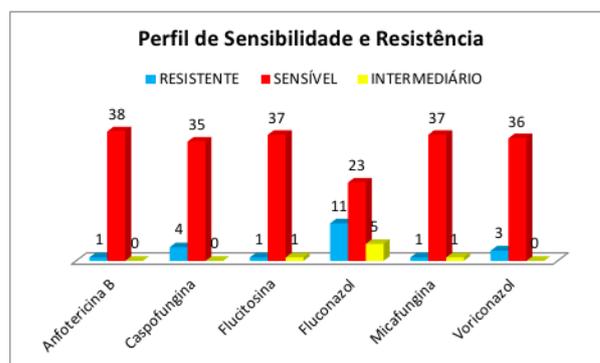


Gráfico 4. Perfil de sensibilidade e resistência da *C. albicans* isoladas em amostras de cultura para *Candida*.

4 Discussão

Segundo ALTHAUS (2015), o gênero *Candida* se encontra muito bem adaptado ao corpo humano e o coloniza sem produzir sinais de enfermidade. Esta relação é comensal e dependente da integridade do tecido do hospedeiro, da microbiota normal assim como do sistema imune. Por conseguinte, o fungo expressa de forma equilibrada a sua capacidade de aderência e de produção de enzimas e toxinas. De acordo com DE ROSSI (2011), a candidíase se manifesta quando fatores predisponentes, fisiológicos, patológicos e mecânicos, modificam o relacionamento que ocorre entre o hospedeiro e a microbiota natural.

Nos resultados obtidos observou-se que independentemente da espécie, a prevalência mais alta encontra-se na faixa etária dos 25 a 44 anos. Estudo semelhante foi obtido por SILVA (2017) e NETO (1999), onde revelaram que as candidíases vaginais são mais incidentes em mulheres jovens e sexualmente ativas; o estudo de RODRIGUES (2013) afirmou que a candidíase vulvovaginal é questionada especialmente por mulheres que estão em idade fértil e casadas e sua transmissão pode se dar por via sexual, apesar de não ser considerada uma infecção sexualmente transmissível segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (BRASIL, 2016).

Através da análise dos dados obtidos, observa-se que a *Candida albicans* é o agente etiológico mais encontrado nas candidíases vaginais, destacando-se em pela taxa de prevalência em condições normais e em infecções como observado por SHI (2020), SÁ (2012), NETO (1999) e SILVA (2015).

Candida parapsilosis foi o segundo agente etiológico mais frequente em candidíase vaginal. A espécie *Candida tropicalis* foi o terceiro agente etiológico encontrado, o que difere dos achados de MENEZES, (2013), FRANÇA (2008),

MOTTA (2010) e FURLANETO (2011), que afirmam que no Brasil estas espécies apresentam uma distribuição semelhante referente ao número de isolamentos, onde sua distribuição perde apenas para *C.albicans*.

A espécie *Candida krusei* possui o menor número de prevalência; apenas dois achados em pacientes idosas, corroborando com a literatura, que ressalta que esta espécie é uma causa rara de vaginite; sua distribuição varia de $\pm 1,4\%$ na América Latina, PFALLER (2010);SHI (2020) comumente encontrada em indivíduos comparativamente mais velhos por terem sido expostos há mais tempo aos antifúngicos azólicos, assim explica SINGH (2002);

Outro importante resultado deste estudo foi o fato do Fluconazol ter sido o antifúngico com maior índice de resistência (28%), seguido da Caspofungina (10%), Voriconazol (8%), Anfotericina B (3%), Flucitosina (3%) e Micafungina (3%). De acordo os dados encontrados na literatura, o Fluconazol é o antifúngico mais utilizado no tratamento das candidíases vaginais, por ser de fácil administração e baixa toxicidade, especialmente em forma oral (BADIEE et al, 2010), por isso, o índice elevado de resistência à este fármaco para com a *C.albicans*.

Com relação à susceptibilidade da Anfotericina B, observa-se que entre todos os antifúngicos testados este fármaco possui maior porcentagem de sensibilidade de testes *in vitro* para o tratamento de *Candida albicans* comparado aos outros antifúngicos testados. Estes dados corroboram com os achados de ALTHAUS (2015) que afirma que a Anfotericina B possui maior porcentagem de sensibilidade em sua pesquisa sobre a susceptibilidade sobre antifúngico de uso hospitalar por *Candida*.

É importante ressaltar que diferentemente dos antibióticos que possuem controle de dispensação e vendas descritos em manuais do Conselho Regional de Farmacia que abordam sobre os aspectos técnicos e legais para a dispensação de medicamentos controlados e antimicrobianos e a análise da prescrição no momento da dispensação de medicamentos presentes na Lei nº 13021/2014 art. 14, os antifúngicos não possuem controle de vendas rigoroso, por isso é preocupante o aumento da incidência de resistência fúngica, pois o uso empírico e descontrolado de antimicrobianos e antifúngicos selecionam as cepas mais resistentes aos fármacos disponíveis para tratamento.

O diagnóstico laboratorial realizado a partir da cultura de secreção vaginal é considerado como padrão-ouro, sendo utilizado como comparativo na avaliação da precisão do diagnóstico clínico (BRASIL,2010; 2016). É de enorme importância o conhecimento da espécie de *Candida* causadora de candidíase bem como o perfil de resistência aos antifúngicos que direcionaria a um tratamento mais eficaz desta doença muitas vezes negligenciada. Visto que cada espécie do gênero *Candida* possui particularidades a resistência intrínseca aos antifúngicos como a *C. krusei* com o Fluconazol, a suscetibilidades reduzidas a classe dos azóis e alta resistência com o Fluconazol com a *C. glabrata* ou a Equinocandinas para *C. parapsilosis* (GOLÁS, 2014; HORN,2009; MENEZES,2013; FRANÇA,2008; Mímica,2009; JAMIU,2020; SHI,2020)

Outra importante vertente abordada nesse estudo é a necessidade da incorporação em laboratórios de análises clínicas (condições de rotina) de tecnologias rápidas com boa acurácia e que proporcione a correta identificação das espécies microbianas e não somente os gêneros e que especialmente no caso das leveduras, como por exemplo as pertencentes ao gênero *Candida*, tenham tecnologias para avaliação dos perfis de sensibilidade e resistência aos fármacos. Estes resultados ressaltam a necessidade da padronização de antifungigrama para novos fármacos, principalmente que sejam bons marcadores de fármacos utilizados na prática clínica no Brasil, o que não é o caso de todos os fármacos no painel Vitek 2 (KLEIN, 2014; MENDES, 2018; MELHEM,2013).

5 Conclusão

Conclui-se que a frequência de espécies de *Candida* não-albicans como patógenos com potenciais invasivos, é um fator preocupante, por possuírem resistência intrínseca a certos antifúngicos. Esses achados destacam a necessidade da incorporação de novas tecnologias de diagnóstico mais rápido e confiável, em condições de rotina laboratorial, para identificação de espécies de leveduras causadoras de vulvovaginites para o estabelecimento de tratamento mais eficaz. Embora a candidíase vaginal não seja classificada como uma doença grave, ela interfere na qualidade de vida de milhões de mulheres, sendo avaliado como um problema de saúde pública.

6 Referências

- ALTHAUS, V.A. et al. Espécies de candida spp. em solados clínicos e suscetibilidade a antifúngicos de uso hospitalar. **Revista Saúde e Pesquisa**, Maringá, v. 8, n. 1, p. 7-17, 2015.
- ALVARES, C. A.; SVIDZINSKI, T. I. E.; CONSOLARO, M. E. L. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. **J Bras Patol Med Lab**, v. 42, n. 5, p. 319-327. 20, 2007.
- BADIEE, P. et al. Distributions and antifungal susceptibility of Candida species from mucosal sites in HIV positive patients. **Arch Iran Med**, Tehran, v. 13, n.4 p. 282-287, 2010.
- BARBEDO, L. S.; SGARBI, D. B. G. Candidíase. DST - **J bras Doenças Sex Transm**, Itajaí, Ed. 22 (1), p.22-38, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **MICROBIOLOGIA CLÍNICA PARA O CONTROLE DE INFECÇÃO RELACIONADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE**. 1º Ed. Brasília: Anvisa, 2010. Disponível em: <<https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/procedimentos-laboratoriais-da-requisicao-do-exame-a-analise-microbiologica-e-laudo-final>>. Acesso em 04 abr. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis Brasília – DF 2016**. 2º Ed. Brasília: Anvisa, 2016. Disponível em: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeutica_atencao_integral_pessoas_infecoes_sexualmente_transmissiveis.pdf>. Acesso em 04 abr. 2019.
- CAMARGO, K. C. et al. Secreção vaginal anormal: Sensibilidade, especificidade e concordância entre o diagnóstico clínico e citológico. Goiânia, **Rev Bras Ginecol Obstet**. v. 1, n. 1, p. 223-228- 24, 2015.
- CHRISTÓVÃO, R. G. et al. Espécies de Candida predominantes em secreção vaginal de mulheres sintomáticas e não: uma revisão integrativa, Torres, **Revista de Divulgação. Científica da ULBRA Torres**, v. 1, n. 1, p. 1-13, 2017.
- CROCCO, E.I. et al. Identificação de espécies de Candida e susceptibilidade antifúngica in vitro: estudo de 100 pacientes com candidíases superficiais. **An Bras Dermatol**, v. 79, n. 6, p. 689-97, 2004.
- DE ROSSI et al. Interações entre Candida albicans e Hospedeiro. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 32, n. 1, p. 15-28, 2011.
- FEUERSCHUETTE, O. H. M. et al. Candidíase vaginal recorrente: manejo clínico. Florianópolis, **FEMININA**, v.38, n. 2, p. 31-36, 2010.
- FRANÇA, J.C.B., RIBEIRO, C.L.E., QUEIROZ-TELLES, F. Candidemia em um hospital terciário brasileiro: incidência, frequência das diferentes espécies, fatores de risco e suscetibilidade aos antifúngicos. **Rev Soc Bras Med Trop** v.41, p. 23-28, 2008.
- FURLANETO, M. C. et al. Species distribution and in vitro fluconazole susceptibility of clinical Candida Rev Patol Trop Vol. 42 (1): 49-55. jan.-mar. 2013 55 isolates in a Brazilian tertiary-care hospital over a 3-year period. **Rev Soc Bras Med Trop** v.44, p. 595-599, 2011.
- GOŁAŚ M., NETSVYETAYEVA I., SIKORA M., PISKORSKA, K. Trends in antifungal susceptibility of Candida species--one year observation, **Polish Journal of Microbiology**, 2014 v.63, v.22, p.17-222, 2014.
- HOLANDA, A. A. R. et al. Candidíase vulvovaginal: sintomatologia, fatores de risco e colonização anal concomitante, Rio de Janeiro, Rev. Bras. Ginecol. Obstet. v. 1, p.3-9. 2006.
- HORN, D. L. et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry, **Clin Infect Dis**, v. 48, n. 12, p. 1695-703, 2009.
- JAMIU, A.T., et al. Update on Candida krusei, a potential multidrug-resistant pathogen, **Medical Mycology**, v. 0, p.1–17, 2020.
- KLEIN, N. M. Estudo genômico e fenotípico, que inclui a abordagem de perfis proteômicos por MALDI-TOF MS, de isolados de hemoculturas para o estabelecimento de uma coleção de bactérias de referência, **Universidade do Minho**, Braga/ Portugal, v. 1, n. 1, p.1- 183, 2014.
- LEAL, M. R. D. et al. Tratamento da candidíase vulvovaginal e novas perspectivas terapêuticas: uma revisão narrativa, Bahia, **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, Salvador, v. 6, n. 4, p. 462-467, 2016.
- MENDES, J. F. et al. Antifungal susceptibility profile of diferent yeasts isolates from wild animals, cow's milk with subclinical mastitis and hospital environment. **Braz J Biol**, v. 78, n. 1, p. 68-75, 2018.
- MENEZES, E.A. et al. Perfil De Suscetibilidade De Candida Tropicalis A Antifúngicos Sistêmicos. **Rev Patol Trop**, v. 42 (1), p. 49-55, 2013.
- MELHEM, M.S.C. et al. Use of the VITEK 2 system to identify and test the antifungal susceptibility of clinically relevant yeast species. **Braz J Microbiol**, v. 44, n. 4, p. 1257-66, 2013.

MÍMICA, L. M. J. et al. Diagnóstico de infecção por Candida: avaliação de testes de identificação de espécies e caracterização do perfil de suscetibilidade, **Bras Patol Med Lab**, v.45,n.1,p.17-23,2009.

MOTTA, A. L. et al. Candidemia epidemiology and susceptibility profile in the largest Brazilian teaching hospital complex. **Braz J Infect Dis** v. 14 p.441-448, 2010.

NETO, A. A.; HAMDAN, J. S.; SOUZA, R. C. Prevalência de Cândida na Flora Vaginal de Mulheres Atendidas num Serviço de Planejamento Familiar. **RBGO**, Ribeirão Preto, v.21, n8, p.441-445, 1999.

PFALLER, M. et al. Results from the ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study. 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of Candida species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. **J Clin Microbiol**, v.48, p.1366-1377, 2010.

SÁ, M.C.N. et al. Isolamento de Candida no esfregaço cérvico-vaginal de mulheres não gestantes. **Rev Pan-Amaz Saude**, v. 5, n. 1, p.25-34, 2014.

SHI, Y. et al. Molecular identification and antifungal susceptibility profile of yeast from vulvovaginal candidiasis. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, p. 287, 2020.

SILVA, M.C. et al. Candida species distribution and fluconazole susceptibility of blood isolates at a regional hospital in Passo Fundo, RS, Brazil. **J Bras Patol Med Lab**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 3, p. 158-161, 2015.

SINGH, S. et al. Vaginitis due to Candida krusei: epidemiology, clinical aspects, and therapy. **Clin Infect Dis**, v. 1;35(9), p.1066-70,2002.

SOARES, D. M. **Candidíase Vulvovaginal: Uma Revisão De Literatura Com Abordagem Para Candida Albicans**.2018. 65f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Ocidental da Universidade Federal do Acre- UFAC, Acre, 2018.

OLIVEIRA, J. M. **Infecções ginecológicas do tracto genital inferior**. São Paulo, p.197-214, 2011.

SBPC - Sociedade Brasileira de patologia clínica e medicina laboratorial. Boas Praticas em Microbiologia Clínica. São Paulo: **Manole**, 2014.

RODRIGUES, M. T.; GONÇALVES, A. C.; ALVIM, M. C. T.; CASTELLANO FILHO, D. S.; BARROSO, J.; SILVA, V. L.; GALUPPO, C. **Associação entre cultura de secreção vaginal, características sócio demográficas e manifestações clínicas de pacientes com diagnóstico de candidíase vulvovaginal**. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. v. 35, n. 12, p. 554-561, 2013.