

Caracterização da candidíase vulvovaginal em mulheres residentes em Luanda de Janeiro a Junho, 2019: prevalência e sensibilidade antifúngica

Gisel Reyes Castro¹, Ândria Caliengue¹, Zoraima Neto¹, Raísa Rivas Carralero¹, Joana Paula Paixão¹, Jocelyne Neto de Vasconcelos¹, Joana de Moraes Afonso¹, Lino Ferreira¹

¹Instituto Nacional de Investigação em Saúde (INIS). Rua Amílcar Cabral, Maianga, Luanda-Angola.

RESUMO

Introdução: A candidíase vulvovaginal é um dos problemas mais comuns na saúde feminina. Objectivo: Caracterizar a candidíase vulvovaginal num grupo de mulheres residentes na província de Luanda.

Material e Métodos: O Instituto Nacional de Investigação em Saúde (INIS) de Angola realizou um estudo descritivo de corte transversal para caracterizar a candidíase vulvovaginal num grupo de mulheres residentes na província de Luanda. O universo foi constituído por 404 mulheres com diagnóstico de vaginite, referenciadas ao INIS, no período de Janeiro a Junho do ano 2019. Uma amostra de secreção vaginal foi colhida para o exame directo e cultura. Foi utilizada a carta de VITEK® 2 para a identificação das espécies de cândida e o perfil de sensibilidade destes fungos aos antifúngicos.

Resultados: A idade média das pacientes investigadas foi de 33 anos, com predomínio da faixa etária de 30 a 39 anos. A prevalência da candidíase vulvovaginal foi de 31,4 % (128 mulheres positivas). Durante o estudo foram detectadas as seguintes espécies de Cândida: *C. albicans* 122 casos (95.3%), *C. Krussei* 4 casos (3.1%), *C. tropicalis* e *C. Viswanathii* 1 caso cada um (0,7). No grupo de mulheres positivas por Cândidas 114 (98%) apresentaram sintomas associados à infecção por este fungo, com predomínio dos sintomas como o prurido em 49 pacientes (38.3%), seguida pelas secreções vaginais em 47 pacientes (36.7%) e a dispareunia foi referida por 23 mulheres (18%). As espécies de Cândida *albicans* apresentaram 100 % de sensibilidade aos antifúngicos nystatina e voriconazol e 97,1% a caspofungina, micafungina e fluocitosina. As restantes espécies de cândidas foram sensíveis a todos os antifúngicos.

Conclusões: A Cândida *albicans* foi o fungo mais frequente nas mulheres com candidíase vulvovaginal.

PALAVRAS-CHAVE: candidíase, infecções fúngicas, mulheres, Angola

CORRESPONDÊNCIA

Gisel Reyes Castro, MsC
Instituto Nacional de Investigação em Saúde (INIS)
Rua Amílcar Cabral, Travessa dos Remédios . Luanda - Angola
E-mail: guzman71@nauta.cu

Characterization of Vulvovaginal Candidiasis in Women Residing in Luanda from January to June 2019: Prevalence and Antifungal Sensitivity

SUMMARY

Introduction: Vulvovaginal candidiasis is a major problem in women's health.

Method: The National Institute for Health Research of Angola (INIS), conducted a descriptive cross-sectional study to characterize vulvovaginal candidiasis in a group of women living in Luanda province. The universe consisted on 404 women diagnosed with vaginitis, referred to INIS, from January to June of 2019. A sample of vaginal discharge was collected for direct examination and culture. The VITEK® 2 chart was used to identify candida species and the sensitivity profile of these fungi to antifungal agents.

Results: The average age of the patients investigated was 33 years, with a predominance of the age group from 30 to 39 years. The prevalence of vaginal candidiasis was 31.4% (128 positive women). During the studied period the following Candida species were isolated: *C. albicans* 122 cases (95.3%) *C. Krussei* 4 cases (3.1%), *C. tropicalis* and *C. Viswanathii* 1 case each (0.7 %). In the group of women positive for Candida 114 (98%) presented symptoms associated with infection by this fungus, with a predominance of symptoms such as pruritus in 49 patients (38.3%) followed by vaginal secretions in 47 patients (36.7%) and dyspareunia reported by 23 women (18%). *Candida albicans* species showed 100% sensitivity to nystatin and voriconazole antifungals and 97.1% to caspofungin, micafungin and fluocytosine, while the remaining *Candida* species were sensitive to all antifungals.

Conclusions: *Candida albicans* was the most common fungus in women with vulvovaginal candidiasis.

Keywords: candidiasis, fungal infections, women, Angola,

INTRODUÇÃO

A candidíase vulvovaginal é uma infecção da mucosa genital que envolve principalmente a vulva e a vagina. É uma micose causada por leveduras do género *Cândida*, em que a lesão pode ser branda, aguda ou crónica, superficial ou profunda e de espectro clínico bem variável. É considerada uma micose oportunista (1-2) Existem cerca de 200 diferentes espécies de leveduras que vivem

em diversos nichos corporais, constituindo cerca de 60% dos isolados de amostras clínicas. Diversas espécies podem causar infecções, como *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae*, *C. viswanathii*, *C. famata*⁽¹⁻²⁾.

A vulvovaginite é uma das principais doenças ginecológicas sendo *Cândida albicans* considerada o seu agente etiológico mais importante. É a segunda infecção genital mais comum, precedida apenas pela vaginose bacteriana, estimada em 17 a 39% dos casos, acometendo 75% das mulheres em alguma fase da vida. No entanto, foi observado nos últimos anos um aumento significativo da prevalência de infeções causadas por outras espécies do género *Cândida*. Mais recentemente, uma espécie de *Cândida* africana foi detectada em amostras biológicas de mulheres investigadas na província de Huíla, que vulgarmente são identificadas como sendo *C. albicans*⁽³⁾.

Estudos recentes⁽⁴⁾ mostraram que as diferentes espécies de leveduras *Cândida* têm padrões de resistência variáveis, que parecem ser determinados geograficamente, especialmente nos países em desenvolvimento, onde o acesso a medicamentos antifúngicos é limitado e um fardo alto da coinfeção pelo HIV⁽⁴⁾. Além disso, o uso inadequado e desproporcional de medicamentos antifúngicos, a automedicação e a não conformidade com o esquema de tratamento causaram resistência aos medicamentos. As directrizes da prática actual recomendam o uso de regimes de supressão a longo prazo do fluconazol como profilaxia para candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR). As preocupações recentes sobre o uso excessivo de fluconazol no tratamento de cepas de *Cândida albicans* resistentes a outros antifúngicos podem afectar o uso de fluconazol^(4,5).

A candidíase vulvovaginal é muito comum em mulheres em idade reprodutiva. Os seus sintomas causam desconforto crónico que afecta seriamente a qualidade de vida da mulher. A ausência de diagnóstico precoce e de tratamento oportuno pode causar complicações ginecológicas que comprometem a saúde sexual e reprodutiva da mulher. Esta doença pode ser recorrente e evoluir para a cronicidade, causar distúrbios sexuais e infertilidade⁽¹⁾. Actualmente há falta de dados científicos e de investigações sobre o assunto, em Angola, que permitam fornecer elementos essenciais para o pessoal de saúde envolvido no diagnóstico e tratamento desta doença. O objectivo deste trabalho é caracterizar a candidíase vulvovaginal num grupo de mulheres residentes na província de Luanda.

MATERIAL & MÉTODOS

Desenho do estudo

Realizou-se um estudo descritivo de corte transversal para caracterizar a candidíase vulvovaginal num grupo de mulheres residentes na província de Luanda. O universo foi constituído por 404 mulheres referenciadas ao Instituto Nacional de Investigação em Saúde (INIS) para um estudo de exsudado vaginal, no período de Janeiro a Junho do ano 2019. Foram incluídas no estudo

mulheres de 15-59 anos de idade, residentes em qualquer município de Luanda, com sintomas de vulvovaginites. Foi aplicado um questionário a cada uma das participantes, que incluía vários dados de interesse: município, idade e sintomas. Foram excluídas do estudo mulheres com sangramento vaginal, tratamento com antibióticos ou antimicóticos sistémicos ou tópico vaginal nas últimas 72 horas antes da colheita, aquelas que tiveram relações sexuais na noite anterior da toma de amostra e as mulheres grávidas.

Colheita e análise das amostras

Uma amostra de secreção vaginal foi colhida para o exame directo e cultura, usando o espéculo vaginal bivalve de Collins, estéril e isento de qualquer lubrificante. Foram notadas as características macroscópicas do conteúdo vaginal. O esfregaço deste conteúdo foi feito em lâminas de vidro. Para a realização da cultura, colocou-se a zaragatoa num meio de transporte com carvão, até chegar ao laboratório. Foi usado o agar saboroud, meio de cultura específico para *Candida albicans* e a carta de VITEK® 2 tipo AST-YS07 (Biomeriux) para a identificação das espécies de *Candida* e o perfil de sensibilidade destes fungos aos antibióticos.

A análise estatística foi feita usando o programa SPSS 22, utilizando como medidas de resumo para variáveis qualitativas seleccionadas (Presença de *Candida albicans*, sintomas, sensibilidade aos antimicóticos), as frequências absolutas e a percentagem; os valores da média e da mediana foram calculados para a idade (variável quantitativa).

Para a realização deste estudo foi obtida a aprovação do Comité de Ética do INIS Nº 2378/GAB/MIN/MS/2019, que aprovou o uso de todas as amostras, no âmbito da investigação científica, para conhecer a prevalência de candidíase vaginal e responder à questão de quais são as espécies de *Candidas* mais frequentes em mulheres residentes na província de Luanda, responsáveis pelas vulvovaginites e sua sensibilidade aos fármacos existentes no mercado angolano. Cada participante no estudo assinou o seu consentimento em colaborar na investigação.

RESULTADOS

A idade média das pacientes investigadas foi de 33 anos, com predomínio da faixa etária de 30 a 39 anos. A maioria era proveniente do município de Luanda (38.5%) seguido pelos municípios de Viana e Belas (18,3% e 14,8%, respectivamente). O presente estudo destaca que a prevalência de *Cândidas* foi de 31,4 % (128 mulheres positivas). As espécies de *Cândidas* isoladas foram: *C. albicans* 122 casos (95.3%) *C. Krusei*, 4 casos (3.1%), *C. tropicalis* e de *C. Viswanathii* 1 caso (0,7%). (figura 1)

Verificou-se que das 128 mulheres positivas por *Cândidas* 114 (89 %), apresentaram sintomas associados à infecção por este fungo (figura 2); com predomínio de sintomas como prurido em 49 pacientes (38.3%), seguido pelas secreções vaginais em 47 pacientes (36.7%) e a dispareunia, referida por 23 mulheres (18%). Além destas verificações, 50 pacientes (39%) apresentaram simultaneamente prurido e secreções vaginais.

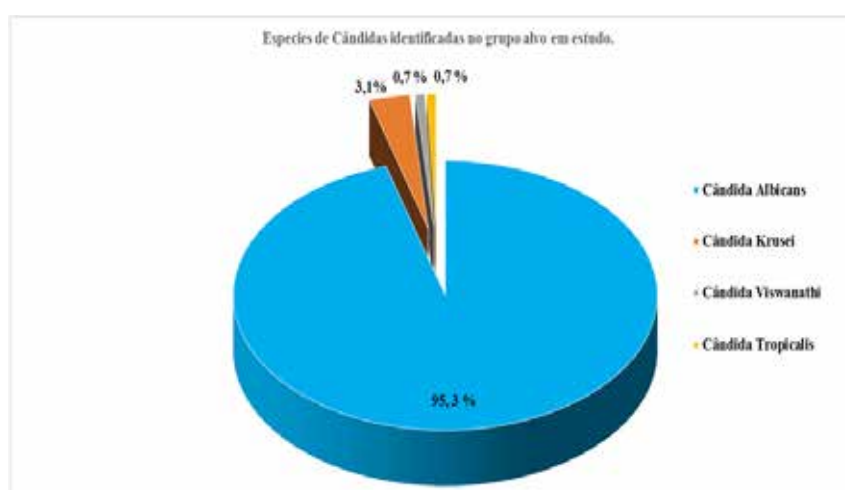


Fig. 1 | Espécies de *Cândidas* identificadas no grupo alvo em estudo

ARTIGO ORIGINAL

Caracterização da candidíase vulvovaginal em mulheres residentes em Luanda de Janeiro a Junho, 2019: prevalência e sensibilidade antifúngica

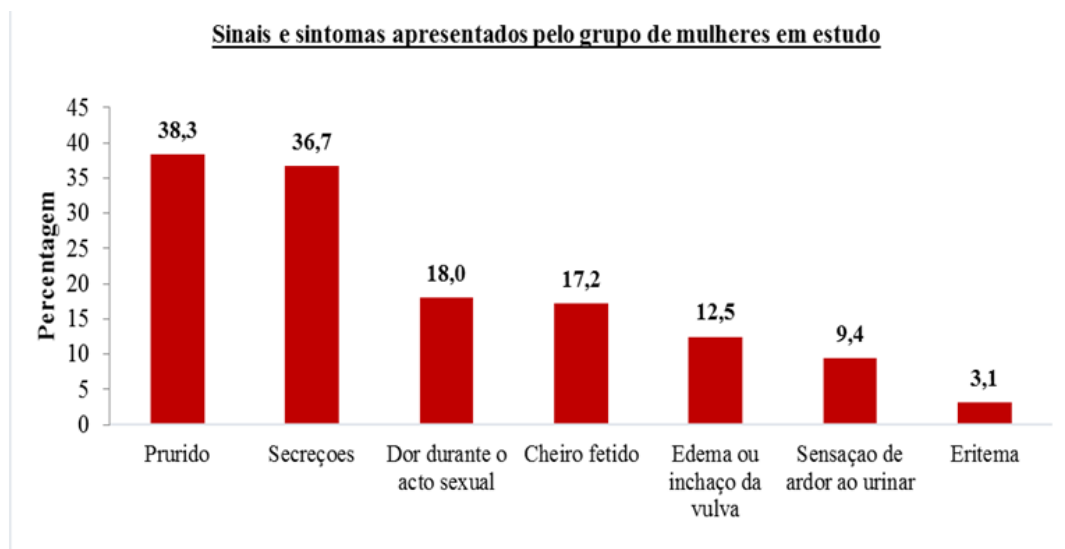


Fig. 2 | Sinais e sintomas apresentados pelo grupo de mulheres em estudo.

Ao analisar a sensibilidade dos antifúngicos, foi encontrada uma alta resposta aos antifúngicos analisados: *Cândida albicans* demonstrou, em 100%, sensibilidade a nystatina e voriconazol, e 97,1% demonstrou sensibilidade para caspofungina, micafungina e

fluocitosina. As restantes espécies de *Cândidas* foram sensíveis a todos os antifúngicos. O antifúngico menos sensível foi a colystina que demonstrou uma sensibilidade geral de 5,9% (figura 3).

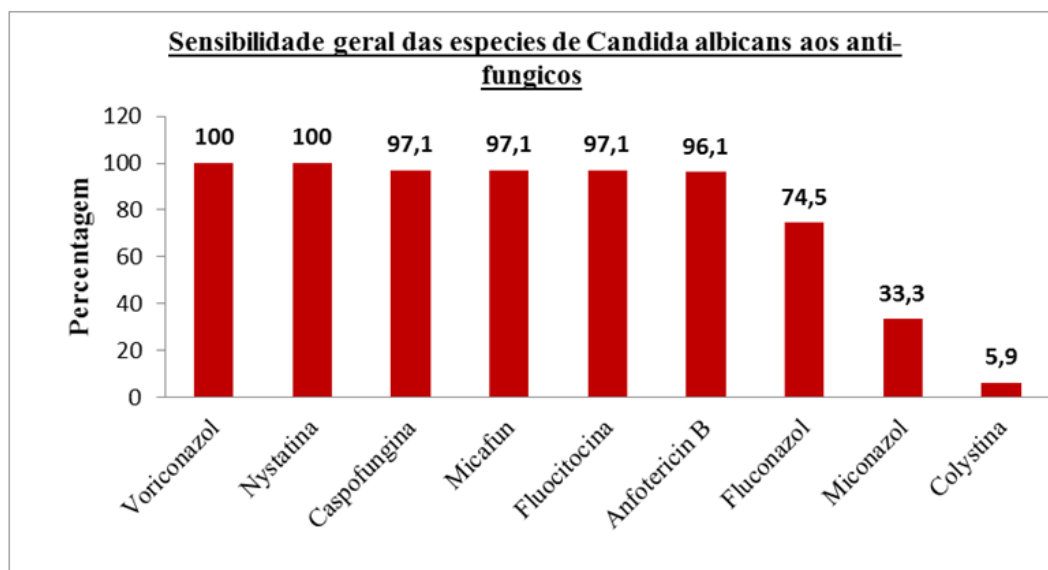


Fig. 3 | Sensibilidade geral das espécies de *Cândida albicans* aos antifúngicos

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos são consistentes com os relatados em outros estudos nacionais⁽³⁾ e internacionais, onde foram determinados elevados valores de prevalência de candidíase vulvovaginal e que a *C. albicans* é a principal causa infecciosa de vaginite,⁽⁴⁻⁷⁾ enquanto outras espécies, *C. glabrata* e *C. krusei*, são menos frequentes.⁽⁸⁻⁹⁾

Foram identificadas outras espécies, como *C. krusei*, *C. Wisvanathi* e *C. Tropicalis*, diferindo de outros autores que encontraram outras espécies como *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. tropicalis*.^(10,11-13)

Um estudo realizado em Lubango, província de Huíla (Maternidade Irene Neto), Angola, identificou, por métodos moleculares, as espécies *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. tropicalis*, *C. lipolytica*, *C. pelliculosa*, *Saccharomyces cerevisiae* e *Trichosporon asahii* para além de permitir a detecção da nova espécie *C. africana* ⁽³⁾.

A prevalência de espécies de *Cândidas* isoladas na África subsaariana parece seguir a mesma tendência de outras regiões, sendo *C. albicans* a espécie predominante, seguida por *C. glabrata*. No entanto, num estudo nos Camarões e em dois na Nigéria, *C. tropicalis* foi a segunda espécie mais prevalente ^(5,14-17).

Um estudo realizado em Madrid sobre a prevalência de candidíase vaginal em mulheres espanholas e imigrantes, Jaqueti et al., constatou que as taxas mais elevadas de *Cândidas albicans* (> 30%) foram observadas em mulheres da Europa Oriental e da África Subsariana ⁽¹⁸⁾.

Na América Latina, estima-se que aproximadamente 25% das vulvovaginites sejam candidíase produzidas por diferentes espécies; da mesma forma, *Cândida albicans* continua prevalecendo como principal agente etiológico ^(10,17), coincidindo com os resultados do presente estudo.

As diferenças encontradas entre os países desenvolvidos em relação aos da América Latina consistem basicamente nos métodos de diagnósticos e no tipo de tratamento. Em Estados Unidos da América, a VVC é considerada a segunda causa após da infecção bacteriana. ⁽¹²⁾

No México, a prevalência de infecções por *Cândida albicans* situa-se entre 15% e 19% em 2017, com predomínio de idades entre 20 e 30 anos (19-21), enquanto em poucos casos é realizada a identificação da espécie causadora ⁽¹⁰⁾.

Uma baixa prevalência de candidíase foi encontrada em Cuba, nos municípios de Jaruco e Santa Cruz del Norte, diferindo dos dados encontrados no nosso estudo e previamente relatados em Cuba, o que mostra a grande variação que a candidíase pode ter em locais diferentes, uma situação que também foi encontrado entre os hospitais da cidade de Havana, Cuba. ⁽¹⁴⁾

Na Cidade de San Miguel, em El Salvador, encontraram-se prevalências similares. ^(22,23) Também foram reveladas diferenças entre 2 áreas de saúde ($p < 0,01$), com os menores valores em Jaruco (12,2%) e os maiores no Hospital Materno de Güines (45,0%). Isto poderia ser explicado pela influência do estilo de vida sobre esta infecção, tais como o uso de banhos vaginais, tabagismo, stress psicossocial, entre outros ⁽²⁴⁾. O fungo *Cândida* pode ser parte da flora vaginal normal, pelo que se estima que entre 10 e 20% das mulheres tenham uma colonização assintomática ⁽⁸⁾.

Pineda-Murillo e colaboradores encontraram na cidade de Puebla, no México, que 100% das pacientes estudadas apresentaram leucorreia ⁽¹⁰⁾. Noutros estudos realizados no mesmo país, destacam que os sintomas menos frequentes associados à VVC estiveram em concordância com os encontrados nesta investigação, sendo a disúria e o eritema os de menor proporção ^(23,24).

Outro estudo realizado por Junko Y, Et al. na universidade de New Orleans evidenciou que a leucorreia não foi o sintoma mais prevalente nas infecções vulvovaginais e que os sintomas mais comuns experimentados por mulheres brancas, afroamericanas e asiáticas foram coceira, queimação e vermelhidão ⁽¹³⁾.

As leveduras do gênero *Cândida* são altamente sensíveis aos antimicóticos e na pesquisa realizada no INIS, observou-se que as espécies de *Cândidas albicans* isoladas são 100% sensíveis à

nystatina e voriconazol. Já um estudo realizado nos Camarões constatou que a maior suscetibilidade de isolados de *C. albicans* foi observada para a nystatina (83,78%), ketoconazol (82,43%) e fluconazol (81,08%) ⁽²⁵⁾. No entanto, um estudo realizado sobre resistência antifúngica in vitro em cepas de *Cândidas* isoladas em mulheres da Arábia Saudita constatou que *C. albicans* mostrou resistência ao fluconazol, clotrimazol e nystatina ⁽²³⁾

Um estudo de susceptibilidade in vitro de isolados clínicos de *C. albicans* a oito agentes antifúngicos, realizado em Ouagadougou, Uganda, descobriu que as maiores taxas de resistência aos azóis foram obtidas com fluconazol (66,5%), itraconazol (52,3%) e cetoconazol (22,9%) para *C. albicans* e para todos os isolados clínicos. ⁽²⁴⁾

Seis por cento das pacientes apresentaram mais de 4 episódios de VVC por ano, o que define uma candidíase vulvovaginal recorrente. Por isso, este grupo de pacientes é importante para a investigação de factores predisponentes ^(9,13). Todos os isolados de *C. albicans* foram testados in vitro para conhecer a resistência às diferentes espécies 9,13-19). Embora todos os isolados de *C. albicans* tenham sido sensíveis in vitro aos antifúngicos testados, o desenvolvimento de resistência nessa espécie já foi descrito ^(13,17-22).

A resistência natural ao fluconazol em *C. krusei* é conhecida, mas na nossa pesquisa nenhuma dessas espécies foi isolada. Tanto *C. krusei* quanto *C. glabrata* estão associados ao uso disseminado de drogas azólicas, especialmente em pacientes VIH positivos com candidíase orofaríngea ^(13,18-22). *C. albicans* é geralmente sensível ao fluconazol, enquanto *C. glabrata* pode adquirir resistência aos azólicos com ou sem exposição prévia a esses medicamentos. ^(11,20)

Sacato E. demonstrou a existência de uma elevada susceptibilidade da *C. albicans* ao fluconazol, voriconazol, caspofungina e posaconazol. ⁽³⁾ Africa CWJ e Abrantes PMdS, ao comparar os padrões de resistência às drogas com os do resto do mundo, destacam que a resistência a azóis por *C. albicans* foi marcadamente maior no sudoeste da África do Sul (44.1 %) e em duas regiões diferentes nos Camarões (40.8 %), enquanto a resistência a azóis por *C. glabrata* era geralmente baixo. Contudo, num estudo da África do Sul, foi referido que a resistência ao fluconazol por *C. glabrata* foi semelhante aos altos níveis de resistência (43.6 %) observados na América do Norte ⁽⁵⁾. Verificou-se que a resistência de *C. tropicalis* ao fluconazol é notavelmente alta nos países da África Oriental, com uma resistência de até 50% na Tanzânia. ^(5,17)

O fluconazol é amplamente utilizado em ambientes de saúde pública no continente africano e é usado empiricamente no tratamento de infecções sistémicas ou localizadas por *Cândidas*, uma vez que é menos tóxico e é considerado mais eficaz que os antifúngicos imidazol, como o ketoconazol ou anfotericina B, apesar de ser um medicamento teratogénico. Embora sejam considerados pouco eficazes e sejam ainda usados noutras regiões, o uso de azóis como medicamentos de primeira linha

ARTIGO ORIGINAL

Caracterização da candidíase vulvovaginal em mulheres residentes em Luanda de Janeiro a Junho, 2019: prevalência e sensibilidade antifúngica

para infecção sistémica deve ser revisto em certas áreas do sul e oeste da África, devido à sua crescente ineficiência ^(5,15)

Perurena Lancha e colaboradores encontraram em Havana, Cuba, 87,5% de sensibilidade das diferentes espécies de Cándidas aos azóis e ratificaram em 100% de sensibilidade deste fungo à anfotericina B. Além disso, alertaram para o ligeiro incremento da resistência aos Azóis ^(5,15).

Um estudo realizado no Peru apresentou que apenas 1/6 das cepas de *C. glabrata* mostraram resistência estendida a todos os azóis testados, mas eram sensíveis à nystatina. Nessa pesquisa encontrou-se uma alta sensibilidade aos antimicóticos mais frequentes para o tratamento desta doença ⁽²⁵⁾.

Um outro estudo, publicado por Africa CWJ and Abrantes PMdS, descreve as mudanças nos padrões de resistência aos antifúngicos no subcontinente africano, e faz uma comparação entre estudos realizados na África do Sul em 2002, antes da introdução do fluconazol como profilaxia em pacientes que compareciam às clínicas de VIH-SIDA na África do Sul, destacando uma alta (100%) suscetibilidade de *C. albicans* ao fluconazol, com estudos mais recentes conduzidos na mesmo país, mostrando a resistência emergente aos azóis ⁽⁵⁾.

CONCLUSÃO

A candidíase vulvovaginal representa um desafio para o bem-

estar da mulher angolana. A alta prevalência da *C. albicans* nas mulheres investigadas é alarmante e merece especial atenção por parte dos profissionais de saúde. Deve ser trabalhada no diagnóstico precoce por meio da detecção periódica da candidíase através de testes de sensibilidade aos antifúngicos, o que facilitará um melhor controlo da vulvovaginite por candidíase, a seleção do medicamento apropriado e a prevenção de complicações futuras na mulher. Embora este fungo tenha mostrado uma alta resposta aos antifúngicos analisados, consideramos interessante alertar os especialistas de Saúde de Angola para a necessidade de realizar estudos relacionados com a VVC recorrente e a sua resistência aos medicamentos, em todas as províncias de Angola.

AGRADECIMENTOS

O Instituto Nacional de Investigação em Saúde (INIS) agradece aos funcionários e técnicos de laboratório de Microbiologia que participaram na colheita das amostras, nomeadamente Alda Deolinda, Marina de Oliveira e Vilma Major.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não existem conflitos de interesse.

FONTE DE FINANCIAMENTO

A fonte de financiamento foi o INIS, através do Financiamento Geral do Estado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miró MS, Rodríguez E, Vigezzi C, Icely PA, Gonzaga de Freitas Araújo M, Riera FO, Vargas L, Abiega C, Caeiro JP, Sotomayor CE. Candidíase vulvovaginal: uma antiga doença com novos desafios / Vulvovaginal candidiasis: an old disease with new challenges. Rev. iberoam. micol ; 34(2): 65-71, Apr.-Jan. 2017.
2. Álvares, 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. 2007, 5(43): 319-327. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442007000500004>
3. Sacato E. Etiologia das infecções fúngicas vaginais na região de Lubango-Huíla e a resistência aos fármacos antifúngicos. Dissertação para a obtenção do grau de mestre em Ciências Biomédicas, especialidade de Biologia Molecular. Universidade Nova de Lisboa. Instituto de Higiene e Medicina Tropical. Outubro, 2013. <http://hdl.handle.net/10362/19148>
4. Story K, Sobel R. Fluconazole Prophylaxis in Prevention of Symptomatic Candida Vaginitis. Curr Infect Dis Rep. 2020 Jan 21;22(1):2. doi:10.1007/s11908-020-0712-7.
5. Africa CWJ and Abrantes PMdS. Candida antifungal drug resistance in sub-Saharan African populations: A systematic review F1000 Research 2017, 5:2832 doi: 10.12688/f1000research.10327.2
6. Sangaré I., Sirima C., Bamba S., Zida A., Cissé M., Bazié W.W., Sanou S., Dao B., Menan H, Guiguemdé RT. Prevalence of vulvovaginal candidiasis in pregnancy at three health centers in Burkina Faso. J Mycol Med. 2018 Mar;28(1):186-192. doi:10.1016/j.mycmed.2017.08.006. Epub 2017 Sep 20
7. Duque C. Gómez B. Uribe G. Alarcón J. Soto F. Caracterización de la candidiasis vulvovaginal en mujeres de la ciudad de Medellín, Colombia. NOVA 2009; 7(12). <https://doi.org/10.22490/24629448.431>
8. Dadar M, Tiwari R, Karthik K, Chakraborty S, Shahali Y, Dhama K. Candida albicans - Biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control - An update. Microb Pathog 2018 Apr; 117: 128-138. doi: 10.1016/j.micpath.2018.02.028
9. Marcelo Pradenas A. Infecções cervicais vaginais e gestacionais. Rev. Med. Clin. Condes - 2014; 25(6) 925-935.
10. Pineda-Murillo J, Ángel Cortés-Figueroa A, Jesús Uribarren-Berrueta T, Castañón-Olivares LR. Candidíase vaginal Primeira parte: revisão da clínica, epidemiologia e situação do México. Revista médica Risaralda. 2017; 21(1).
11. Nyirjesy P, Sobel JD. Genital mycotic infections in patients with diabetes Postgrad Med. 2013 May;125(3):33-46. doi: 10.3810/pgm.2013.05.2650.
12. Mayer SFrançois L.; Wilson, Duncan; Hube, Bernhard. Candida albicans pathogenicity mechanisms. Virulence. 2013 Feb 15; 4(2): 119-128. Doi: 10.4161/viru.22913

Caracterização da candidíase vulvovaginal em mulheres residentes em Luanda de Janeiro a Junho, 2019: prevalência e sensibilidade antifúngica

13. Jano J, Sobel JD, Nyirjesy P, Sobel R, et al. Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post-treatment outcome. *BMC Women's Health* 2019;48 <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0748-8>
14. Llanes RM, González RO, Sánchez ML, et al. Prevalencia de *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans* y *Gardnerella vaginalis* en mujeres sin síntomas de vaginitis. *Revista de Ciencias Médicas de la Habana*. 2014; 20(2):164-174.
15. Perurena LM, Pérez MY, Fernández ACM, et al. Antifungal susceptibility of *Candida* spp. vaginal isolates. *Rev Cubana Med Trop* 2016; 68 (3): 248-254 <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=72158>
16. Adebisi OE, Oluwadun A, Daniel OJ, Oritogun RS, Fasanmade AA. Prevalence of vulvovaginal candidiasis among women with diabetes mellitus in Ibadan, Oyo State, Nigeria. *Annals of Health Research* 2015; No. 1(2):55-61.201. <https://mail.annalsofhealthresearch.com/index.php/ahr/article/view/11#:~:text=Conclusion%3A%20This%20study%20put%20the,mellitus%20in%20Ibadan%20at%2018.8%25>.
17. Dos Santos Abrantes PM, McArthur CP, Africa CWJ: Multi-drug resistant oral *Candida* species isolated from HIV-positive patients in South Africa and Cameroon. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014; 79(2): 222-7. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.09.016>
18. Jaqueti Aroca J, Ramiro Martínez P, Molina Esteban LM, Fernández González AM, García-Arata I, Prieto Menchero S. Epidemiología y etiología de la candidiasis vaginal en mujeres españolas e inmigrantes en Fuenlabrada (Madrid). *Rev Esp Quimioter*. 2020; 33(3): 187-192. doi:10.37201/req/099.2019
19. Pereira, CA, et al. *Candida albicans* and virulence factors that increases its pathogenicity: The battle against microbial pathogens: basic science, technological advances and educational programs. *Formatex Research Center*, 2015.
20. Sanchez-Hernandez JA, González-Beléna L, Rojas-Valderrama K, Muñoz-Zuritab G. Prevalência de *Cândida albicans* e sua relação com alterações no pH vaginal. *Rev. Atenção Familiar* 2017; 24 (1): 1-48. <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-familiar-223-articulo-prevalencia-candida-albicans-su-relacion-S1405887117300056>
21. Muñoz Ganoza EJ, Angulo Castro IW, Chávez Castillo M, Luján Velásquez MN, Wilson Krugg JH, Alayo Espinoza H. Isolamento de *Candida albicans* de mulheres com candidíase vaginal atendidas no Hospital Regional de Ensino de Trujillo-Peru, 2012. *Revista Científica da Faculdade de Ciências Biológicas da Universidade Nacional de Trujillo*. Peru. 2012; 32 (1): 42-103.
22. Kengne M, Shu SV, Nwobegahay JM, Achonduh O. Antifungals susceptibility pattern of *Candida* spp. isolated from female genital tract at the Yaoundé Bethesda Hospital in Camarões. *Pan Afr Med J*. 2017; 28:294. doi: 10.11604/pamj.2017.28.294.11200. eCollection 2017.
23. Yassin MT, Mostafa AA, Al-Askar AA, Bdeer R. In vitro antifungal resistance profile of *Candida* strains isolated from Saudi women suffering from vulvovaginitis. *Eur J Med Res*. 2020 Jan 4;25(1):1. doi:10.1186/s40001-019-0399-0.
24. Zida A, Yacouba A., Bamba S, Sangare I, Sawadogo M, Guiguemde T, Kone S, Traore LK, Ouedraogo-Traore R, Guiguemde RT. In vitro susceptibility of *Candida albicans* clinical isolates to eight antifungal agents in Ouagadougou (Burkina Faso). *Journal de Mycologie Médicale*. 2017; 27(4): 469-475. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1156523316301342>
25. Zurita Macalupú S. Situação da resistência antifúngica de espécies do gênero *Candida* no Peru. *Rev Peru Med Exp Saúde Pública*. Jan-Mar 2018; 35(1) http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342018000100019&script=sci_abstract