



UFOP

Universidade Federal
de Ouro Preto

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS



**PROBIÓTICOS NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA CANDIDÍASE
VULVOVAGINAL:UM ESTUDO DE REVISÃO**

LUNA IRIS DA SILVA ALVES MOREIRA

**Ouro Preto
2022**

LUNA IRIS DA SILVA ALVES MOREIRA

**PROBIÓTICOS NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA CANDIDÍASE
VULVOVAGINAL:UM ESTUDO DE REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia pela Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais/Brasil.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Cláudia Martins Carneiro

**Ouro Preto
2022**

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

M838p Moreira, Luna Iris da Silva Alves.
Probióticos na prevenção e tratamento da candidíase vulvovaginal
[manuscrito]: um estudo de revisão. / Luna Iris da Silva Alves Moreira. -
2022.
49 f.: il.: tab.. + SIM.

Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Martins Carneiro.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto.
Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Aparelho genital feminino - Doenças. 2. Candidíase. 3. Probióticos.
I. Carneiro, Cláudia Martins. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III.
Título.

CDU 616.992

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



FOLHA DE APROVAÇÃO

Luna Iris da Silva Alves Moreira

Probióticos na prevenção e no tratamento da candidíase vulvovaginal: um estudo de revisão

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em 04 de julho de 2022

Membros da banca

Profa. Dra. Cláudia Martins Carneiro - Orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto
Dra. Mariana Trevisan Rezende - Examinadora - Universidade Federal de Ouro Preto
Profa. Dra. Vanja Maria Veloso - Examinadora - Universidade Federal de Ouro Preto

Cláudia Martins Carneiro, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 05/07/2022.



Documento assinado eletronicamente por **Claudia Martins Carneiro, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 05/07/2022, às 09:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0357064** e o código CRC **59EECB59**.

AGRADECIMENTOS

Hoje eu só quero agradecer: Primeiramente a Deus, por ter me concedido saúde e sabedoria para realizar esse trabalho.

Aos meus pais pelo dom da vida. A minha mãe que sempre me ensinou a acreditar e buscar a realização dos meus objetivos, e ao meu pai (in memoriam) que se tornou meu anjo da guarda, minha estrelinha favorita. Obrigada por sempre acreditarem em mim. Mesmo quando nem eu mesma acreditava, amo vocês!

Aos meus irmãos pelo apoio e incentivo.

A professora orientadora Dr^a. Cláudia Martins Carneiro pelas coordenadas e correções que foram essenciais para a finalização do meu trabalho.

E, a todos que de alguma forma contribuíram para essa realização.

RESUMO

Em um levantamento realizado em 2020 pelo Instituto Brasileiro de Opinião Pública e Estatística (IBOPE), cerca de 52 % das mulheres brasileiras já tiveram candidíase pelo menos uma vez na vida. A candidíase vulvovaginal (CVV) é desencadeada por patógenos oportunistas do gênero *Candida*, os sintomas incluem coceira vulvovaginal, sensação de queimação ou disúria, secreção branca, protuberante, inodora, semelhante a queijo, hiperemia, edema vulvar, fissura vulvovaginal e maceração, dispareunia, cobertura vaginal e cervical. Os probióticos podem ser utilizados no tratamento não convencional da CVV uma vez que os lactobacillus são capazes colonizar e estabilizar a microbiota vaginal e apresentam efeito antimicrobiano na presença de *Candida albicans*. Nesse contexto, este trabalho foi desenvolvido a partir de uma revisão sistemática da literatura com o intuito de avaliar a utilização e eficácia dos probióticos nos tratamentos e prevenção da candidíase vulvovaginal. Utilizando a metodologia PRISMA foram selecionados 23 artigos entre os anos de 2017 e 2022 que apresentavam experimentos *in vitro* e *in vivo* utilizando cepas diversas de lactobacillus. Em sua grande maioria os resultados evidenciam que o tratamento probiótico apresentou capacidade antifúngica às colônias de *Candida albicans* e nos tratamentos *in vivo* observou-se uma redução significativa dos sintomas da CVV. Dessa forma, probióticos apresentam potencial promissor para serem utilizados no tratamento e prevenção da CVV.

ABSTRACT

In a survey carried out in 2020 by the Brazilian Institute of Public Opinion and Statistics (IBOPE), about 52% of Brazilian women have had candidiasis at least once in their lives. Vulvovaginal candidiasis (VVC) is triggered by opportunistic pathogens of the genus *Candida*, symptoms include vulvovaginal itching, burning sensation or dysuria, white, bulging, odorless, cheese-like discharge, hyperemia, vulvar edema, vulvovaginal fissure and maceration, dyspareunia, vaginal and cervical coverage. Probiotics can unconventionally treat VVC since lactobacillus are able to colonize and stabilize the vaginal microbiota and have an antimicrobial effect in the presence of *Candida albicans*. In this context, this work was developed from a systematic review of the literature in order to evaluate the use and effectiveness of probiotics in the treatment and prevention of vulvovaginal candidiasis. Using the PRISMA methodology, 23 articles were selected between the years 2017 and 2022 that presented in vitro and in vivo experiments using different strains of lactobacillus. For the most part, the results show that the probiotic treatment showed an anti-fungic capacity against *Candida albicans* colonies and in vivo treatments showed a significant reduction in VVC symptoms. Thus, probiotics have promising potential to be used in the treatment and prevention of VVC.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Critérios de seleção dos artigos	14
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Artigos encontrados por ano no período pré-determinado. 13

Tabela 2: Dados acerca dos trabalhos revisados 15

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT - Associação brasileira de normas técnicas

CVV - Candidíase vulvovaginal

CVVR - Candidíase vulvovaginal recorrente

IBOP - Instituto brasileiro de opinião pública e estatística

pH - Potencial de hidrogênio

Scielo - Scientific Electronic Librany Online

TCC - Trabalho de conclusão de curso

OMS - Organização mundial da saúde

VB - Vaginose bacteriana

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. JUSTIFICATIVA	2
3. OBJETIVO	3
3.1 Objetivo Geral	3
3.2 Objetivos Específicos	3
4. REFERENCIAL TEÓRICO	4
4.1 Microbioma Vaginal	4
4.2 Candidíase vulvovaginal	4
4.3 Tratamento da Candidíase vulvovaginal	6
4.4 Probióticos	7
4.4.1 Probióticos x Microbiota Vaginal	7
4.4.2 Probióticos no Tratamento da Candidíase	8
5. METODOLOGIA	9
5.1 - Delimitação da Questão Norteadora	9
5.2 - Definição das Fontes de Dados	10
5.3 - Eleição das palavras chaves	10
5.4 - Critérios de inclusão e exclusão	11
5.5- Extração, avaliação dos dados e interpretação dos resultados	11
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
7. CONCLUSÃO	33
9. REFERÊNCIAS	34

1. INTRODUÇÃO

A candidíase vulvovaginal (CVV) é desencadeada por patógenos oportunistas do gênero *Candida* que crescem de forma anormal principalmente na mucosa do trato genital feminino (ÁLVARES *et al.*, 2007). Esse tipo de distúrbio inclui uma variedade de síndromes clínicas que podem ser causadas por aproximadamente 200 espécies de leveduras. Além disso, se reproduzem por brotamento formando pseudohifas e hifas nos tecidos, colônias com tonalidades que variam de brancas a creme, além de poder apresentar superfícies lisas ou rugosas (BARBEDO *et al.*, 2010).

Esse tipo de infecção caracteriza-se como endógena quando se trata de crescimento da microbiota ou exógena quando se trata de Infecção Sexualmente Transmissível (IST), podendo essa ser sintomática ou assintomática (SOARES *et al.*, 2018). Segundo levantamento realizado pelo Instituto Brasileiro de Opinião Pública e Estatística (IBOPE), em julho de 2020 com 2.000 pessoas, encomendada pela farmacêutica Bayer e de abrangência nacional, 52% das mulheres já tiveram candidíase ao menos uma vez e foi estimado que pelo menos 20% apresentaram a forma assintomática (VIVA BEM, 2021).

A microbiota humana é bastante diversificada, e está sujeita a desequilíbrios por diferentes motivos, sendo importante ressaltar que uma microbiota vaginal saudável é fundamental na prevenção de diversas infecções (DIOPE *et al.*, 2019; SACO e MOYA, 2019). Os probióticos são microrganismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas conferem um benefício para a saúde do hospedeiro (CAMPINHO *et al.*, 2019). Eles podem ser utilizados como tratamento não-convencional, como por exemplo o caso dos *Lactobacillus* que estabilizam a microbiota vaginal e apresentam efeito antimicrobiano na presença de *C. albicans* bem como capacidade de colonizar a microflora vaginal, podendo, portanto, ser utilizados no tratamento e prevenção da candidíase vulvovaginal (CAMPINHO *et al.*, 2019).

O presente trabalho, realizado a partir de uma revisão de literatura, tem como objetivo avaliar a utilização dos probióticos na prevenção e tratamento da CVV.

2. JUSTIFICATIVA

Considerando que o quadro da CVV traz desconforto e prejuízos ao cotidiano das mulheres e que estudos sobre o uso de probióticos para o seu tratamento têm despertado a atenção de muitos profissionais e pacientes, este trabalho pode ser justificado pela necessidade de se obter evidências científicas sobre o papel dos probióticos na prevenção e tratamento da CVV e discutir o uso de probióticos para a melhora da qualidade de vida.

3. OBJETIVO

3.1- Objetivo Geral

Analisar a importância dos probióticos na saúde íntima das mulheres cis, homens trans e transmasculinizados principalmente relacionado a candidíase vulvovaginal. \

Saúde do útero, menstruação são termos majoritariamente associados a mulheres cis, porém é importante lembrar que os homens trans e pessoas transmasculinizadas também possuem vagina e órgãos internos femininos, e portanto deve-se atentar a saúde vaginal e uterina, principalmente relacionada a prevenção de infecções sexualmente transmissíveis

3.2- Objetivos Específicos

- Aprofundar conhecimentos, por meio de revisão literária, sobre a candidíase vulvovaginal;
- Definir o estado da arte sobre o uso dos probióticos na manutenção do equilíbrio da microbiota vaginal;
- Verificar a utilização dos probióticos em quadros de candidíase vulvovaginal.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Microbioma Vaginal

A microbiota vaginal apresenta um padrão específico para cada mulher, o gênero *Lactobacillus* é dominante e determinante durante o estabelecimento de uma comunidade microbiana saudável (MORENO *et al.*, 2021). Os *Lactobacillus* desempenham um papel bem estabelecido na vagina, representando quase 90% de toda a microbiota vaginal em mulheres saudáveis (VLADAREANO *et al.*, 2018).

Esse ambiente é comumente habitado tanto por comunidades bacterianas, representadas principalmente pelo gênero *Lactobacillus*, como *L. iners* e *L. crispatus*, quanto por contrapartes de leveduras, comumente chamadas de *micobiome* (ROSATI *et al.*, 2020).

Por outro lado, as infecções vaginais são caracterizadas por uma diminuição significativa dos *Lactobacillus*, que estão associados a um crescimento excessivo de patógenos como *G. vaginalis*, *Candida* (VLADAREANO *et al.*, 2018).

As espécies de *Candida* são os organismos fúngicos mais abundantes nesse ambiente e em condições normais não causam infecções. A disbiose vaginal é um desequilíbrio da microbiota que pode afetar o estado de saúde da mulher. Vários fatores podem alterar a microbiota vaginal como o uso de antibióticos e de anticoncepcionais orais, a introdução de terapias de reposição hormonal, a gravidez, pacientes acometidas com diabetes Mellitus descompensada, atividades sexuais e utilização de roupas justas, para uma infecção por *Candida* spp., sendo comum nesses casos distúrbios vaginais, como a candidíase vulvovaginal (YANO *et al.*, 2019).

Pois essas condições demonstram afetar o equilíbrio entre a tolerância e invasão, levando a aderência da *Candida* ao epitélio da mucosa, crescimento anormal de levedura e aumento de risco de contrair infecções (ROSATI *et al.*, 2020).

4.2 Candidíase vulvovaginal

O gênero *Candida* spp. pertencente a família *Saccharomycetaceae* é um fungo, cujas espécies são encontradas em humanos no trato gastrointestinal, trato respiratório superior, pele e mucosa oral, vulvar e vaginal, atuando como comensais, ou seja, organismos que habitam o corpo humano naturalmente sem causar patologias, apresentando diversa, podendo ser globosa,

oval, cilíndrica ou elíptica (RODRIGUES-CERDEIRA *et al.*, 2020).

Alterações na interação simbiótica entre *Candida spp.* e o ecossistema a qual ele compõe, além de características do estado de saúde do hospedeiro e da área infectada, são responsáveis pelas disbioses fúngicas, sendo que em mulheres pode levar a candidíase vulvovaginal (*vulvovaginal candidiais* (VVC)), que é uma infecção fúngica que acomete a mucosa vaginal e vulvar e é considerada a segunda infecção genital feminina mais comum, atrás apenas da vaginose bacteriana

uma vez na vida e 9% das mulheres que são acometidas pela infecção apresentam três ou quatro episódios em um ano, o que pode ser denominada candidíase vulvovaginal recorrente (*vulvovaginal candidiais* (RVVC)) (ROSATI *et al.*, 2020).

A espécie mais associada a candidíase vulvovaginal é a *Candida albicans*, porém ela pode ser causada também pela espécie *C. glabrata*, que vem sendo associada a mais casos da infecção continuamente, sendo difícil determinar a sua prevalência já que o diagnóstico e tratamento se baseiam em sintomas na maioria dos casos (RODRIGUES-CERDEIRA *et al.*, 2020).

C. albicans está associada a mais de 90% dos episódios de candidíase vulvovaginal esporádica aguda, sendo que 85 a 95% das cepas são sensíveis a antifúngicos da classe dos azóis, enquanto que *C. glabrata* é responsável por 20 a 30% dos casos, sendo estas na maioria das vezes resistentes a antifúngicos da classe dos azóis (SOBEL, 2016).

A maioria dos casos se inicia em função de um desequilíbrio da microbiota vaginal, fatores genéticos e predisponentes do hospedeiro, bem como cepas de *Candida spp.*, sendo que a principal das causas deste desequilíbrio inclui a mudança na comunidade de *Lactobacillus* que habitam a região vaginal (ROSATI *et al.*, 2020).

Os sintomas clássicos incluem: coceira vulvovaginal, sensação de queimação ou disúria, secreção branca, protuberante, inodora, semelhante a queijo, hiperemia, edema vulvar, fissura vulvovaginal e maceração, dispareunia, cobertura vaginal e cervical.

Podem inclusive ocorrer lesões vulvares cinza-esbranquiçados, placas aderidas às áreas do períneo, perianal e virilha.

O diagnóstico de candidíase vulvovaginal geralmente é definido com base nos sintomas, em que o médico realiza um exame pélvico para avaliar sinais de vaginite antes de conduzir para a prescrição de um tratamento com antifúngico (YANO *et al.*, 2019). Porém, testes laboratoriais tradicionais podem ser realizados, como o de microscopia de amostras em solução salina e hidróxido de potássio 10%, que fornece confirmação rápida

quando positivo, mas que apresentam baixa sensibilidade, variando de 40 a 70%; e a cultura de amostras coletadas quando a microscopia for negativa e o pH vaginal for normal (SOBEL, 2016). Para detecção de *Candida* spp. ou até mesmo definição das espécies presentes podem ser realizados com os métodos de reação em cadeia da polimerase (PCR), porém, apesar de serem mais sensíveis que a cultura de amostras, não fornecem vantagem na prática clínica além de serem técnicas mais caras (SOBEL, 2016).

4.3 Tratamento da Candidíase vulvovaginal

O tratamento para candidíase vulvovaginal é, na maioria das vezes, simples e confiável com qualquer antifúngico da classe dos azóis, e com regimes de tratamento de curta duração, entretanto o tratamento bem sucedido é atrasado porque o diagnóstico da vulvovaginite por *Candida* spp. pode ser complicado por sintomas e sinais inespecíficos que confundem o médico, principalmente aquele profissional que não apresenta um treinamento ideal para diagnóstico desses casos, além da falta de testes diagnósticos precisos e baratos e o fato de que algumas pacientes não buscam atendimento médico e tratam os sintomas por conta própria (ESCHENBACH, 2004).

De acordo com as Diretrizes de Prática Clínica, a CVV pode ser tratada com formulações antifúngicas tópicas ou orais, entre as quais os azóis (por exemplo, miconazol, clotrimazol e fluconazol) são os medicamentos mais frequentemente prescritos (ROSATI *et al.*, 2020).

Após o diagnóstico médico, a maioria dos casos costuma ser tratado com antifúngicos orais ou tópicos prescritos pelo médico com proporção significativa apresentando alívio dos sintomas, cerca de 80 a 90% dos casos (YANO *et al.*, 2019).

Contudo, o uso dessas terapias convencionais pode promover a resistência e as vezes recorrências de infecção. Além disso, eles destroem a flora vaginal normal e aumentam a suscetibilidade à infecção. Por esse motivo, e amparado por diferentes preocupações relacionadas à saúde pública e à prevenção de infecções, a necessidade urgente de alternativas adequadas surgiu nas últimas duas décadas (MACIAS-NADER *et al.*, 2021).

Os tratamentos não convencionais podem ser utilizados como uma medida terapêutica isolada ou visando acelerar e complementar o tratamento convencional, e envolvem etapas

como a lavagem dos genitais com folhas de Barbatimão ou uso de probióticos, que é o enfoque principal deste trabalho.

4.4 Probióticos

Os probióticos podem ser definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício fisiológico à saúde do hospedeiro (MACIAS-NADER *et al.*, 2021).

Têm sido amplamente estudados e aplicados na área de alimentos e suplementos alimentares, sem nenhum efeito negativo particular. Nos últimos anos, a indústria farmacêutica mostrou um crescente interesse por novas formulações contendo microrganismos benéficos, em muitos casos específicos para o hospedeiro (MACIAS-NADER *et al.*, 2021).

4.4.1 Probióticos x Microbiota Vaginal

A microbiota vaginal saudável é um fator determinante na prevenção de diversas infecções e o seu desequilíbrio devido a estados disbióticos está diretamente relacionado com o aumento desse microbioma e consequente redução de *Lactobacillus* (GOMES *et al.*, 2020).

A defesa dos tecidos vaginais contra a invasão de espécies de *Candida* depende tanto da imunidade inata quanto da adaptativa, e compreende a secreção de citocinas, anticorpos, além de probióticos, espécies de *Lactobacillus*. Todos esses fatores constituem uma barreira de defesa contra a invasão da *Candida*, perturbando o crescimento do fungo e o privando de nutrientes ou regulando a resposta imune. A manutenção da saúde íntima feminina é parcialmente atribuída às espécies de *Lactobacillus* (LIAO *et al.*, 2019).

A suplementação com probióticos, mais especificamente *Lactobacillus* é considerada de grande potencial para restaurar a saúde vaginal, já que em mulheres saudáveis a microbiota vaginal é frequentemente dominada por essas espécies (OERLEMANS *et al.*, 2020). *Lactobacillus* são um elemento importante da microbiota vaginal porque sua produção de ácido láctico mantém o pH vaginal baixo e previne o crescimento excessivo de outros patógenos especialmente aqueles que causam a candidíase vulvovaginal, vaginose bacteriana e gonorréia; assim, eles são os probióticos mais comuns usados no tratamento de infecções vaginais (PERICOLI *et al.*, 2017; LIÃO *et al.*, 2019).

4.4.2 Probióticos no Tratamento da Candidíase

Várias espécies e cepas do complexo do gênero *Lactobacillus* são conhecidos por serem promotores de saúde efeitos. Esses efeitos na saúde são mais frequentemente atribuídos às suas propriedades anti patogênicas e imunomoduladoras (OERLEMANS *et al.*, 2020).

As espécies de *Lactobacillus* do sistema urogenital feminino atuam como uma barreira à infecção e contribuem para o controle da microbiota vaginal ao competir com outros microrganismos pela adesão às células epiteliais, deslocando o biofilme patogênico e/ou inibindo o crescimento de potenciais patógenos. Assim, o uso de cepas probióticas de *Lactobacilos* é potencialmente interessante tanto do ponto de vista preventivo quanto terapêutico (KANG *et al.*, 2018).

Os lactobacillus produzem ácido láctico, que contribui para a manutenção do pH fisiológico < 4,5 e protege a vagina dos microrganismos que ascendem do trato gastrointestinal, além de produzir peróxido de hidrogênio e bacteriocinas, inibindo a adesão de microrganismos patogênicos às células epiteliais vaginais (CAMPINHO *et al.*, 2019).

Desse modo, os lactobacillus vaginais podem criar uma barreira contra a invasão do patógeno, uma vez que os principais produtos de seu metabolismo secretados no líquido cervicovaginal podem desempenhar um papel importante na inibição de invasores (MACIAS-NADER *et al.*, 2021).

5. METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão sistemática da literatura, realizado com o intuito de estudar a utilização de probióticos como forma não convencional de tratamento e prevenção da candidíase vulvovaginal.

“Uma revisão sistemática de literatura é uma forma de estudo secundário que utiliza uma metodologia bem definida para identificar, analisar e interpretar todas as evidências disponíveis a respeito de uma questão de pesquisa particular de maneira imparcial e repetível” (KITCHENHAM et al., 2007).

Nesse sentido, optou-se pelo uso da metodologia/recomendação PRISMA, que consiste em um *checklist* com 27 itens e um fluxograma de 4 etapas, com o objetivo de auxiliar os autores a melhorarem ou relatar revisões sistemáticas, tal metodologia é adotada oficialmente pelo Ministério da Saúde (ARAÚJO, 2019). A aplicação desse *checklist* melhora a qualidade dos relatórios de revisão sistemática porque fornece uma lista de itens que precisam ser preparados e executados.

Além disso a instrução PRISMA é acompanhada por várias extensões . Estas são listas de verificação adicionais que cobrem tipos ou aspectos específicos de revisões sistemáticas: protocolos, pesquisas e revisões de escopo, por exemplo (CONVIDENCE,2020).

A declaração é apoiada por uma explicação e elaboração , que fornece a justificativa para cada item da lista de verificação, juntamente com exemplos úteis.

Fornecendo aos leitores as informações para formar suas próprias opiniões sobre o quão bem uma revisão foi realizada e como as descobertas são aplicáveis ao seu próprio ambiente. Também torna a pesquisa replicável – uma das características definidoras de uma revisão sistemática.

Portanto, baseado nessa metodologia, esse estudo será organizado nas seguintes etapas:

- 1) delimitação da questão norteadora a ser pesquisada;
- 2) definição das fontes de dados;
- 3) eleição das palavras-chave para a busca de artigos;
- 4) seleção de artigos pelo resumo de acordo com critérios de inclusão e exclusão;
- 5) extração, avaliação dos dados e interpretação dos resultados.

5.1 - Delimitação da Questão Norteadora

Compreende a delimitação dos objetivos e questões de pesquisa, devendo, portanto, contemplar o problema ou condição que será estudada, assim como o tipo de intervenção que será analisada, comparações e o desfecho que se pretende estudar.

A existência de uma questão bem delimitada é crucial para que as demais etapas da revisão da literatura sejam elaboradas.

Nesse contexto, a temática trabalhada neste trabalho refere-se aos efeitos do uso dos probióticos na prevenção e tratamento da candidíase vulvovaginal.

5.2 - Definição das Fontes de Dados Intimamente ligada à fase anterior, busca na base de dados deve ser ampla e diversa, incluindo buscas em bases de dados eletrônicas, buscas manuais em periódicos, referências descritas em estudos selecionados, contatos com pesquisadores e utilização de materiais inéditos. As buscas dos artigos foram realizadas nas plataformas

- PubMed: Abrange a literatura internacional de todas as especialidades médicas de 1966 até os dias atuais;
- Scielo: Compreende a produção de artigos produzidos em vários países da América Latina;

Embora possa haver alguns artigos duplicados em diferentes bases de dados, cada base é voltada para o público-alvo, ou seja, são assuntos tratados de uma forma preferencial. Portanto, é necessário encontrar informações relevantes no banco de dados que sejam adequados e compatíveis com o tema a ser desenvolvido.

Para realizar a busca automática dos artigos nas bases de pesquisa supracitadas, as palavras chaves foram inseridas nos idiomas inglês, espanhol e português, utilizou-se também os descritores booleanos “AND” e “OR” com o intuito de relacionar as palavras chaves no momento da pesquisa

5.3 Eleição das palavras chaves

A ABNT define “palavra-chave” como: “Palavra representativa do conteúdo do

documento, escolhida, preferentemente, em vocabulário controlado”.

Isso significa que as palavras escolhidas devem trazer uma ideia clara e específica do conteúdo do seu trabalho e do seu campo de pesquisa. Nesse sentido foram utilizadas palavras que definiram de uma forma direta, o assunto central do trabalho.

Para a seleção dos artigos foram estabelecidas as palavras-chaves Probióticos, candidíase vulvovaginal e tratamentos não convencionais da candidíase.

Para a filtragem nas bases de pesquisa e posterior seleção dos artigos a-serem estudados foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão. Tem-se como critérios de inclusão:

- i. **Período de publicação:** foram selecionados artigos publicados nos últimos 5 anos, portanto, inseriu-se nas plataformas de busca o período de publicação entre 2017 e 2022.
- ii. **Acesso:** para estudo dos artigos é necessário que os mesmos estejam disponíveis na íntegra.

Como critérios de exclusão foram analisados os seguintes itens:

- i. **Período de publicação:** artigos publicados antes de 2017 não foram contabilizados.
- ii. **Acesso:** artigos cujo acesso não estava disponível na íntegra não foram analisados.
- iii. **Tema:** temas não vinculados ao tema de estudos proposto neste trabalho foram descartados, artigos de revisão sistemática da leitura não foram contabilizados.

5.5 Extração, avaliação dos dados e interpretação dos resultados

Após o levantamento nas bases de dados, realizou-se a leitura dos resumos. Nos casos onde não se obtinha informações suficientes para inclusão dos artigos, considerando-se os critérios de inclusão estabelecidos, os artigos foram lidos na íntegra para avaliar se estes estavam vinculados aos objetivos deste trabalho e dessa forma, determinando sua elegibilidade.

A avaliação dos dados e interpretação dos resultados deu-se através do estudo aprofundado e sintetização das discussões apresentadas nos artigos acerca da utilização dos probióticos na manutenção do equilíbrio da microbiota vaginal, além de sua utilização no tratamento e prevenção da candidíase vulvovaginal.

Por fim, a análise crítica dos textos possibilitou o embasamento necessário para avaliar a relevância do uso dos probióticos diante de casos de candidíase vulvovaginal permitindo avaliar alternativas com menores efeitos colaterais, quando comparadas aos tratamentos convencionais possibilitando intervenções mais satisfatórias durante crises de CVV, melhorando a qualidade de vida das mulheres afetadas.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da metodologia proposta, foram encontrados nas plataformas de busca um total de 53 artigos publicados no período entre 01 de janeiro de 2017 e 25 de abril de 2022, a distribuição anual é apresentada na tabela 1.

Tabela 1: Artigos encontrados por ano no período pré-determinado.

Ano de publicação	Número de artigos
2017	4
2018	8
2019	7
2020	17
2021	14
2022	3
Total	53

Avaliando-se os critérios de inclusão e exclusão mencionados, tem-se 1 artigo em duplicata, 20 artigos de revisão, 6 artigos não disponíveis na íntegra e 3 artigos não vinculados ao tema proposto. O fluxograma baseado na metodologia PRISMA, Figura 1, foi confeccionado a partir dos dados supracitados e da leitura crítica do resumo dos 23 artigos que se encaixaram nos critérios inicialmente estabelecidos.

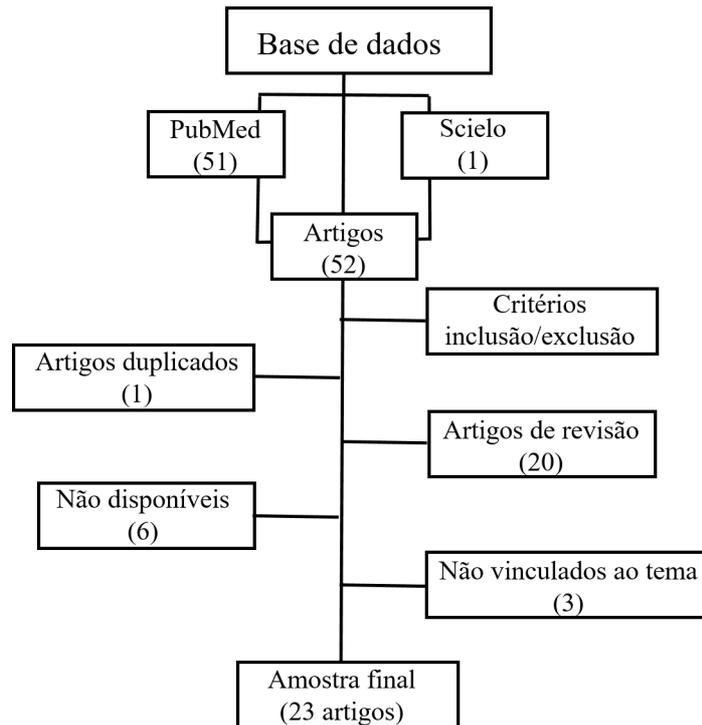


Figura 1: Critérios de seleção dos artigos.

Dos 23 artigos selecionados para estudo, 2 artigos foram publicados em 2017, 6 em 2018, 4 em 2019, 5 em 2020, 5 em 2021 e 1 em 2022. Como apresentado na Tabela 1 houve um aumento expressivo de publicações no ano de 2020 e 2021 relacionados ao tratamento da candidíase vulvovaginal. Entretanto, grande parte dos artigos tratava de revisões sistemáticas da literatura. Tal fato pode ter sido ocasionado pelas dificuldades de acesso aos laboratórios impostos pela à pandemia de COVID-19 ocasionando um aumento neste tipo de trabalho.

A Tabela 2 apresenta os dados sintetizados dos artigos analisados selecionados.

Tabela 2: Dados acerca dos artigos revisados

Título	Autor/ano revista fator de impacto qualis CAPES	Objetivos	Metodologia	Resultados	Conclusões
A therapeutic activity of a <i>Saccharomyces cerevisiae</i> -based probiotic and inactivated whole yeast on vaginal candidiasis	Vericolini <i>et al.</i> , 2017; Virulence 4,665 A2	Analisar o papel do probiótico <i>Saccharomyces cerevisiae</i> levedura viva e levedura inteira inativada <i>S. cerevisiae</i> no tratamento da candidíase vaginal, usando modelo experimental “ <i>in vivo</i> ”.	Administração intravaginal da levedura viva e a levedura inteira em camundongos infectados com candidíase vulvovaginal a partir de BLI <i>Candida</i> .	Ambas leveduras, viva e inativa, aceleraram a eliminação do fungo. Isso ocorreu possivelmente devido a múltiplas interações inibindo a coagregação da <i>Candida</i> e sua aderência a células epiteliais	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , particularmente as células vivas, podem exercer efeitos terapêuticos benéficos em uma infecção generalizada da mucosa vaginal
Antimicrobial Compounds Produced by Vaginal <i>Lactobacillus crispatus</i> Are Able to Strongly Inhibit <i>Candida albicans</i> Growth, Hyphal Formation and Regulate Virulence-related Gene Expressions	Wang <i>et al.</i> , 2017; Frontiers in Microbiology 4,076 A1	Investigar os efeitos dos <i>Lactobacillus</i> spp. na vagina saudável e no crescimento, formação de hifas e expressão de genes relacionados com a virulência de <i>Candida albicans</i> .	O método de sobreposição de ágar e o ensaio de meio líquido a base de microplacas foram utilizados para determinar a atividade antimicrobiana, onde placas contendo crescimento de lactobacilos foram sobrepostas com suspensão de <i>Candida albicans</i>	<i>Lactobacillus crispatus</i> apresentaram as atividades antimicrobianas mais significativas no ensaio de meio líquido à base de microplacas onde a redução do crescimento da <i>Candida albicans</i> foi maior que 60%.	<i>Lactobacillus</i> associada a uma vagina saudável, pode inibir fortemente o crescimento e a formação de hifas de <i>Candida albicans</i> . <i>Lactobacillus crispatus</i> podem reprimir a expressão de genes específicos de hifas.

Tabela 2: Dados acerca dos artigos revisados (continuação).

Título	Autor/ano revista fator de impacto qualis CAPES	Objetivos	Metodologia	Resultados	Conclusões
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> -based probiotic as novel anti-fungal and anti-inflammatory agent for therapy of vaginal candidiasis	Gabielli <i>et al.</i> , 2018; Beneficial Microbes; 2,923; B1;	Abordar mecanismos e examinar a capacidade probiótica <i>a base de S. cerevisiae</i> de modular fatores relacionados a <i>Candida albicans</i> como aspartil na cavidade vaginal.	O probiótico <i>Saccharomyces cerevisiae</i> foi administrado via intravaginal em camundongos infectados com <i>Candida Albicans</i>	A vagina e o tecido vaginal foram totalmente preservados em integridade arquitetônica em camundongos tratados com de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> levedura viva não apresentando nenhuma toxicidade.	Os resultados <i>in vivo</i> fornecem uma base razoável de benefícios da utilização do probiótico com capacidade anti-fúngica e anti-inflamatória onde o autor sugere que a utilização segura em testes clínicos iniciais em humanos
In vitro probiotic properties of vaginal Lactobacillus fermentum MG901 and Lactobacillus plantarum MG989 against <i>Candida albicans</i>	Chang-Ho <i>et al.</i> , 2018; European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology; 1,666; A3	Investigar as propriedades probióticas <i>in vitro</i> de <i>Lactobacillus plantarum</i> para serem usados como anti <i>Candida</i>	Os <i>Lactobacillus fermentum</i> MG901 e MG989 foram isolados das vaginas de mulheres saudáveis e cultivadas anaerobicamente e em meio MRS foi analisado seu efeito inibitório à <i>C. albicans</i>	O MG901 e o MG989 demonstraram <i>in vitro</i> inibir fortemente vários microorganismos potencialmente nocivos com um efeito particularmente evidente contra <i>C. albicans</i>	Esta estirpe de lactobacilo MG901 e MG989 tende a ser um candidato probiótico eficaz para a utilização benéfica na protecção de infecções microbianas causadas especialmente por <i>C. albicans</i>

Tabela 2: Dados acerca dos artigos revisados (continuação)

Título	Autor/ano revista fator de impacto qualis CAPES	Objetivos	Metodologia	Resultados	Conclusões
New evidence on oral <i>L. plantarum</i> P17630 product in women with history of recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC): a randomized double-blind placebo-controlled study	Vladareanu <i>et al.</i> , 2018; European Review for Medical and Pharmacological Sciences; 1,778; A4	Avaliar a atividade e tolerabilidade de um produto oral contendo a estirpe probiótica específica <i>Lactobacillus plantarum</i> P17630 na colonização vaginal de bactérias lácticas	<i>L. plantarum</i> P17630 ou placebo foram formulados em cápsulas e administrados oralmente a um total de 93 mulheres com história de candidíase vulvovaginal recorrente durante 3 ciclos de 15 dias e separados por intervalos de 15 dias. Posteriormente, realizou-se exames vulvovaginais e cultura micológica vaginal.	A ingestão de probióticos melhorou significativamente a colonização de lactobacilos nas células epiteliais vaginais. Os resultados demonstraram uma significativa diferença em mulheres tratadas com <i>L. plantarum</i> P17630. Nenhuma evidência de melhora foi registrada em mulheres que receberam placebo. O aumento da adesão de lactobacilos foi associado com a melhora dos sinais clínicos como vermelhidão, inchaço e corrimento.	Este estudo demonstra que a administração de probiótico oral <i>Lactobacillus plantarum</i> P17630 melhora a colonização da vagina de bactérias lácticas e sugere o uso deste produto oral para prevenir com sucesso episódios de candidíase vulvovaginal.
Study on the effects of an oral lactobacilli and lactoferrin complex in women with intermediate vaginal microbiota	Russo <i>et al.</i> , 2018; Archives of Gynecology and Obstetrics 2,090 A3	Avaliar as alterações no escore Nugent em mulheres com microbiota vaginal intermediária tratadas via oral com <i>Lactobacillus acidophilus</i> GLA-14 e <i>Lactobacillus rhamnosus</i> mistura HN001, em combinação com lactoferrina bovina RCX ou placebo, por 15 dias.	Swabs vaginais foram coletados de cada mulher no início e no final do tratamento probiótico e analisados por RT-PCR. Ambos os sintomas de microbiota vaginal anormal e efeitos adversos foram avaliados ao longo do estudo	A ingestão oral da mistura de lactobacilos/lactoferrina levou a uma colonização vaginal significativa por <i>L. acidophilus</i> GLA-14 e <i>L. rhamnosus</i> NH001 mostrando que ambas as cepas podem colonizar a vagina após ingestão oral sendo correlacionado com a melhora da microbiota vaginal anormal, incluindo prurido e corrimento	A administração oral de coletados de lactobacilos/lactoferrina contribuiu no suporte para a saúde vaginal fornecendo bases para estudos futuros sobre infecções vaginais.

Tabela2: Dados acerca dos artigos revisados (continuação)

Título	Autor/ano revista fator de impacto qualis CAPES	Objetivos	Metodologia	Resultados	Conclusões
Anti-inflammatory effect of two Lactobacillus strains during infection with Gardnerella vaginalis and Candida albicans in a HeLa cell culture model	Santos <i>et al.</i> , 2018; Microbiology - -	O objetivo deste estudo foi avaliar as propriedades imunomoduladoras de LP59 e LF137 em um modelo de células epiteliais HeLa infectadas com <i>G. vaginalis</i> ou <i>C. albicans</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i> 59 (LP59) e <i>Lactobacillus fermentum</i> 137 (LF137) foram isolados do trato vaginal de mulheres saudáveis de Cuba e cultivados em caldo por 18 h a 37 °C em uma câmara anaeróbica.	As culturas LP59 e LF137 e os sobrenadantes livres de células não mostraram evidência de citotoxicidade para células HeLa. Além disso tratamentos com as cepas de <i>Lactobacillus</i> ou seus sobrenadantes livres de células antes (pré-tratamento) ou após (pós-tratamento) o desafio com os patógenos resultou em diminuição da secreção de citocinas pró-inflamatórias	<i>L. plantarum</i> 59 e <i>L. fermentum</i> 137 foram confirmados como potenciais candidatos para uso como probióticos para o tratamento e prevenção de infecções vaginais, como BV e VVC.
In Vitro Probiotic Properties of Lactobacillus salivarius MG242 Isolated from Human Vagina.	Kang <i>et al.</i> , 2018; Probiotics and Antimicrobial Proteins; 1,600; A4	Investigar a atividade antagônica de <i>L. salivarius</i> MG242 contra <i>C. albicans</i> e avaliar a adaptação ao calor em várias temperaturas para preservar a viabilidade celular e manter a atividade anti-Candida durante a liofilização.	<i>L. salivarius</i> MG242 e <i>C. albicans</i> foram cultivados a 37°C por 18 h em meio misto preparado pela mistura de caldo YM com caldo RS. <i>L. salivarius</i> MG242 e <i>C. albicans</i> foram inoculados na co-cultura ao mesmo tempo.	No período de incubação, <i>L. salivarius</i> MG242 inibiu o crescimento de <i>C. albicans</i> , enquanto que na parte seguinte do período de incubação, as contagens de células viáveis de <i>C. albicans</i> diminuíram significativamente. Além disso, a 50, 60 e 70 °C o pó de células vivas apresentou vida útil sete vezes maior	<i>L. salivarius</i> MG242 tem potencial para ser desenvolvido em uma fórmula probiótica para tratar ou prevenir CVV.

Tabela 2: Dados acerca dos artigos revisados (continuação)

Título	Autor/ano revista fator de impacto qualis CAPES	Objetivos	Metodologia	Resultados	Conclusões
Enhanced antifungal activity of bovine lactoferrin-producing probiotic <i>Lactobacillus casei</i> in the murine model of vulvovaginal candidiasis	Liao <i>et al.</i> , 2019; BNC Microbiology, 2,644; A2	Avaliar atividade preventiva e terapêutica no modelo em camundongos com VVC utilizando <i>Lactobacillus casei</i> ATCC 393 e pPG612.1.	Um ensaio de placa de ágar de duas camadas permitiu que a <i>C. albicans</i> fosse exposto diretamente aos <i>Lactobacillus casei</i> ATCC 393 e pPG612.1, onde os <i>L. casei</i> foram cultivados anaerobicamente na camada interior e a <i>C. albicans</i> na camada exterior. O efeito terapêutico em camundongos a cepa <i>L. casei/pPG621.1-BLF</i> foi com uma pipeta por cinco dias entregue via intavagivanl em animais infectadpos infectadas com <i>C. albicans</i> .	Os resultados in vitro em placa de ágar evidenciam uma diminuição do número e do tamanho médio de colônias de <i>C. albicans</i> após a exposição ao probiótico <i>L. casei</i> . Em camundongos, a carga de infecção inoculados intravaginalmente com o <i>L casei</i> foi menor que os apresentado pelos grupos de controle	<i>L. casei/pPG612.1-BLF</i> é um promissor agente preventivo e terapêutico anti-VVC. Destaca-se a possibilidade de empregar o probiótico <i>L. casei</i> como veículo para a terapia no trato genital feminino.
Anticandidal activities of lactic acid bacteria isolated from the vagina.	Er <i>et al.</i> , 2019; Turkish Journal of Medical Sciences -	Investigar a capacidade antifúngica de bactérias lácticas retiradas e isoladas da vagina de mulheres saudáveis em ação contra a cândida.	As atividades antifúngicas de várias bactérias lácticas isoladas da vagina de mulheres saudáveis foram investigadas pela técnica de difusão em ágar em contato com algumas espécies de candida de difusão em ágar.	Como resultado da identificação do ácido láctico isolado bactérias ácidas, verificou-se que os 49 isolados de bactérias do ácido láctico pertenciam principalmente a <i>L. paracesei</i> (27%) e a <i>L. crispatus</i> (22,4%), seguido por <i>L. fermentum</i> (16,3%), <i>L. acidophilus</i> (14,3%), <i>L. pentosus</i> (10,2%), <i>L. plantarum</i> (6,1%), e <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>Delbrueckii</i> (4,1%) .	O ácido láctico produzido pela bactérias em estudo apresentam alta capacidade antifúngica e são candidatos promissores na secreção vaginal causada pela candidíase.

Tabela 2: Dados acerca dos artigos revisados (continuação)

Título	Autor/ano revista fator de impacto qualis CAPES	Objetivos	Metodologia	Resultados	Conclusões
Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment	Russo <i>et al.</i> , 2019; Mycoses; 2,252 A1	Avaliar a eficácia de uma formulação oral contendo <i>Lactobacillus acidophilus</i> GLA-14, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 e lactoferrina bovina sobre os sintomas e recorrência de CVV como terapia adjuvante ao clotrimazol tópico.	48 mulheres positivas para <i>C. albicans</i> e sintomas de CVV foram divididas em dois grupos ondereceberam simultaneamente ao tratamento tradicional com clotrimazol o tratamento placebo ou probiotico contendo <i>Lactobacillus cidophilus</i> GLA-14 e <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 em combinação com lactoferrina bovina RCX.	Após a terapia com clotrimazol, houve melhora significativa dos sintomas em ambos os grupos. No entanto, apenas as mulheres tratadas com probióticos e lactoferrina apresentaram melhora significativa da coceira e corrimento. Durante os seis meses de acompanhamento, as recorrências foram significativamente menores no grupo de intervenção versus placebo.	Os resultados mostram que a mistura de lactobacilos investigada em combinação com lactoferrina representa uma abordagem adjuvante segura e eficaz para reduzir os sintomas e recorrências de candidíase vulvovaginal recorrente.
Local Probiotic Lactobacillus crispatus and Lactobacillus delbrueckii Exhibit Strong Antifungal Effects Against Vulvovaginal Candidiasis in a Rat Model.	Li <i>et al.</i> , 2019; Frontiers in Microbiology 4,076 A1	Investigar e comparar os efeitos de <i>L.crispatus</i> , bactéria vaginal predominante em humanos, e <i>L. delbrueckii</i> , que está contido na única preparação vaginal comercialmente disponível de cepas de <i>Lactobacillus</i> , anti <i>C. albicans</i> , focando adicionalmente na resposta imune do epitélio vaginal do hospedeiro em um modelo de rato.	Ratas foram inoculadas intravaginalmente com suspensão de <i>C. Albicans</i> . Confirmada infecção foram separadas em grupos contendo animais não infectados e infectados, mas tratadas com placebo, <i>L. cripatuse</i> ou <i>L. delbrueckki</i> e as atividades antifúngicas investigadas.	Resultados <i>in vitro</i> mostraram que a atividade inibitória contra as contagens de unidades formadoras de colônias de <i>Candida</i> foi demonstrada pelas duas cepas de <i>Lactobacillus</i> . Além disso a utilização desse probióticos desempenharam a diminuição de secreção epitelial de citocinas	Os <i>L. crispatus</i> e <i>L. delbrueckii</i> são um potencial agente bioterapêutico adjunto em mulheres com CVV, especialmente para aquelas com resistência a drogas, efeitos adversos ou contraindicações ao uso de antifúngicos

Tabela 2: Dados acerca dos artigos revisados (continuação)

Título	Autor/ano revista fator de impacto qualis CAPES	Objetivos	Metodologia	Resultados	Conclusões
Biosurfactant from vaginal Lactobacillus crispatus BC1 as a promising agent to interfere with Candida adhesion	De Gregorio <i>et al.</i> , 2020; Microbial Cell Factories; 3,681; A2	Caracterizar quimicamente um bio surfactante (BS) isolado de uma cepa vaginal de <i>Lactobacillus crispatus</i> , <i>L. crispatus</i> BC1, e investigar sua segurança e atividade antiadesiva/antimicrobiana contra <i>Candida</i> spp., empregando ensaios <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	100 mL de uma cultura de <i>L. crispatus</i> BC1 foram inoculados em 900 mL de caldo MRS e deixados crescer por 24 h em frascos anaeróbicos contendo GasPak EZ. A suspensão foi centrifugada e o sobrenadante filtrado e submetido à diálise contra água desmineralizada obtendo-se multicomponente bruto BS que foi testado <i>in vivo</i> e <i>in vivo</i>	O BS não foi citotóxico e reduziu a capacidade das cepas de <i>Candida</i> aderirem às células epiteliais cervicais humanas. Além disso, a inoculação intravaginal de BS em um modelo experimental envolvendo camundongos foi segura e não perturbou a citologia vaginal, histologia e microbiota vaginal cultivável.	O BS de <i>L. crispatus</i> BC1 vaginal é capaz de interferir na adesão de <i>Candida</i> <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> , e sugerem seu potencial como agente preventivo para reduzir os danos à mucosa ocasionados por <i>Candida</i> durante a CVV.
Identification of sulfur components enhancing the anti-Candida effect of Lactobacillus rhamnosus Lcr35	Dausset <i>et al.</i> , 2020; Scientific reports; 4,259; A2	Avaliar o impacto do tiosulfato de sódio (STS) nas propriedades anti- <i>Candida</i>) <i>L rhamnosus</i> Lcr35.	<i>Lactobacillus</i> spp.: foram cultivadas em caldo Man, Rogosa, Sharpe a 37°C durante 48 h. <i>Candida</i> spp: as cepas foram inoculadas a em caldo Sabouraud dextrose cultivadas a 25 °C por 48 h. Logo após o pré-cultivo, foi feito um caldo de cultura misto com 50% de subcultura de <i>Lactobacilli</i> contendo ou não STS 50% de subcultura de <i>Candida</i> .	A formulação vaginal de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Lcr35, GYNOPHILUS, foi capaz de matar <i>C. albicans</i> ATCC 10231 após 48 h, enquanto a cepa nativa sozinha apenas reduziu a viabilidade do patógeno em 3 log ₁₀ (UFC/ml) ao longo o mesmo período de tempo.	STS é um excipiente ativo que contribui para as propriedades anti- <i>Candida</i> do Lcr35 por meio de um mecanismo desconhecido

Tabela 2: Dados acerca dos artigos revisados (continuação)

Título	Autor/ano revista fator de impacto qualis CAPES	Objetivos	Metodologia	Resultados	Conclusões
Recovery of <i>Saccharomyces cerevisiae</i> CNCM I-3856 in Vaginal Samples of Healthy Women after Oral Administration	Decherf <i>et al.</i> , 2020; Nutrients; 3,350; A1	Determinar se a administração oral do probiótico <i>Saccharomyces cerevisiae</i> CNCM I-3856 levaria à detecção da cepa em amostras de swab vaginal. Avaliar a sobrevivência do probiótico no trato gastrointestinal e seu impacto nas principais espécies bacterianas que constituem a flora Döderlein.	Mulheres saudáveis foram randomizadas para receber uma dose diária de <i>S. cerevisiae</i> CNCM I-3856 ou placebo por 4 semanas. Subculturas e reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR) foram usadas para detectar a cepa em amostras vaginais e de fezes. Uma avaliação de segurança foi realizada durante todo o estudo.	Ao longo da fase de suplementação de 4 semanas, <i>S. cerevisiae</i> CNCM I-3856 foi detectado nas amostras vaginais de 21% das mulheres no grupo probiótico 500 mg e 16% das mulheres no grupo Probiótico 1000 mg. A cepa foi detectada nas fezes de 90% das mulheres que consumiram o probiótico, demonstrando a migração da levedura do intestino para a vagina, onde pode exercer seus benefícios.	O uso oral do probiótico em vez da administração local levou a uma maior adesão e uma ação antipatogênica precoce do probiótico no intestino, que é conhecido por ser uma das fontes potenciais de infecção vaginal. Uma vez na vagina, o probiótico também pode exercer seus benefícios localmente

Tabela 2: Dados acerca dos artigos revisados (continuação)

Título	Autor/ano revista fator de impacto qualis CAPES	Objetivos	Metodologia	Resultados	Conclusões
<p>The use of 3 selected lactobacillary strains in vaginal probiotic gel for the treatment of acute Candida vaginitis: a proof-of-concept study</p>	<p>Donders <i>et al.</i>, 2020; European Journal Of Clinical Microbiology & Infectious Diseases; 2,727; A3</p>	<p>Selecionar cepas probióticas e avaliar a tolerabilidade, os efeitos colaterais e a eficácia potencial no tratamento da vulvovaginite aguda por <i>Candida</i>.</p>	<p>A cepas <i>L. plantarum</i> YUN-V2.0 , <i>L. pentosus</i> YUN-V1.0 e <i>L. rhamnosus</i> YUN-S1.0 foram administradas em um gel contendo 85,5% de dimeticona, 4,5% de copolímero de bis-vinil dimeticona/dimeticona e 10% de mistura de pó de <i>Lactobacillus</i> (as cepas foram misturadas em quantidades iguais com base no peso). O gel foi utilizado via intravaginal por 10 dias em mulheres com CVV.</p>	<p>3 cepas mostraram forte potencial inibitório contra <i>Candida albicans</i> , boa adesão às células epiteliais vaginais e sem problemas de segurança (inflamação ou resistência a antibióticos). A utilização do gel fabricado a partir das cepas selecionadas propiciou à 45% das mulheres a cura dos sintomas da CVV, o restante das pacientes necessitou entrar com medicação resgate</p>	<p>O produto foi de grande aceitação por parte das mulheres que não necessitaram de medicação resgate e até mesmo em metade das que necessitaram do procedimento. Isso sugere uma alta aceitação mesmo que não tenha resolvido os as pacientes</p>

Tabela 2: Dados acerca dos artigos revisados (continuação)

Título	Autor/ano revista fator de impacto qualis CAPES	Objetivos	Metodologia	Resultados	Conclusões
Saccharomyces cerevisiae Based Probiotics as Novel Antimicrobial Agents to Prevent and Treat Vaginal Infections	Gaziano <i>et al.</i> , 2020;Frontiers in Microbiology; 4,076; A1;	Avaliar a suplementação com Lactobacillus para a prevenção e tratamento de CVV, selecionando cepas com fortes propriedades anti – <i>Candida</i> .	Três linhagens do complexo do gênero <i>Lactobacillus</i> (<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. pentosus</i> KCA1 e <i>L. plantarum</i> WCFS1) com base em dados de avaliação <i>in vitro</i> formulou-se um gel para aplicação vaginal. Este gel foi avaliado em 20 pacientes com CVV aguda, que foram acompanhados por quatro semanas, incluindo um período de tratamento de 10 dias.	Os testes mostraram que 45% das mulheres não necessitaram de medicação de resgate (fluconazol), implicando uma melhora de seus sintomas. Essas mulheres apresentaram concentrações finais de fungos semelhantes às mulheres tratadas com fluconazol. Além disso, o fluconazol pareceu reduzir o número de lactobacilos endógenos.	O estudo aponta aspectos importantes para a futura seleção de lactobacilos para uso probiótico em CVV e a necessidade de investigar possíveis influências negativas dos azólicos na comunidade bacteriana vaginal.
A New Therapy for Uncomplicated Vulvovaginal Candidiasis and Its Impact on Vaginal Flora	Stabile <i>et al.</i> , 2021; Healthcare; - C	Apresentar compostos naturais como alternativa promissora no tratamento da CVV	Um grupo com 20 mulheres foi administrado tratamento diário antifúngico tópico com clotrimazol por seis dias consecutivos. No segundo grupo, 20 mulheres foram tratadas com clotrimazol associado a uma preparação oral que continha os seguintes princípios ativos : <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (<i>S. cerevisiae</i>) cepas vivas, melatonina e <i>Lactobacillus acidophilus</i> GLA-14.	No grupo tratado com suplementação probiótica, a cura clínica e microbiológica aos 15 e 30 dias foi observada em 90% das mulheres, em comparação 80% no grupo tratado apenas com clotrimazol. Apenas 20% das mulheres com tratamento de suplementação probiótica apresentou recorrências sintomáticas dentro de 3 meses, em comparação 40% no grupo somente clotrimazol.	A suplementação com a medicação probiótica demonstrou curar a candidíase vulvovaginal não complicada associada com clotrimazol, reduzindo a recorrência e melhorando a flora vaginal melhor do que o tratamento com clotrimazol sozinho.

Tabela 2: Dados acerca dos artigos revisados (continuação)

Título	Autor/ano revista fator de impacto qualis CAPES	Objetivos	Metodologia	Resultados	Conclusões
Novel Potential Probiotic Lactobacilli for Prevention and Treatment of Vulvovaginal Infections	Kumherová <i>et al.</i> , 2021; Probiotics and Antimicrobial Proteins; 1,600 A4	Isolar lactobacilos vaginais de gestantes saudáveis na 36ª semana de gestação, especialmente em testes de atividade antimicrobiana, para descobrir cepas adequadas para o tratamento de infecções vaginais de mulheres grávidas que induzem ao parto prematuro ou infecções neonatais.	Lactobacilos foram isolados de 50 swabs vaginais e os isolados purificados foram identificados. Propriedades funcionais (atividade antimicrobiana, produção de ácidos orgânicos e peróxido de hidrogênio, suscetibilidade a antibióticos, autoagregação e hidrofobicidade) de isolados selecionados foram testadas.	41 cepas de lactobacillus foram identificadas. Todas as cepas foram resistentes ao fluconazol e metronidazol. As linhagens <i>L. fermentum</i> e <i>L. rhamnosus</i> apresentaram alta atividade antibacteriana e hidrofobicidade, e as linhagens <i>L. crispatus</i> apresentaram alta autoagregação e atividade anti- <i>Candida</i> .	<i>L. crispatus</i> 46B e 69E, <i>L. fermentum</i> 74A e 74B, <i>L. gasseri</i> 8D, <i>L. rhamnosus</i> 10A podem ser potenciais candidatos para tratamento e prevenção de infecções vulvovaginais, especialmente para mulheres grávidas com microbioma anormal visando reduzir o risco de parto prematuro ou infecção neonatal por <i>Streptococcus agalactiae</i> .

Tabela 2: Dados acerca dos artigos revisados (continuação)

Título	Autor/ano revista fator de impacto qualis CAPES	Objetivos	Metodologia	Resultados	Conclusões
Bacteriocin-Like Inhibitory Substances from Probiotics as Therapeutic Agents for Candida Vulvovaginitis	Hefzy <i>et al.</i> , 2021; Antibiotics - A1	Avaliar a atividade inibitória e bactericidas de lactobacilos e probióticos isolados a partir de alimentos de <i>Candida albicans</i> e não <i>Candida albicans</i> de mulheres com vulvovaginite.	<i>O isolamento de Lactobacillus</i> em ágar de Man, Rogosa, Sharpe e o isolamento de <i>Streptococcus</i> em ágar M17. Swabs vaginais de mulheres com vulvovaginite foram inoculados em ágar Sabouraud dextrose e incubados por 24-48 h a 37 °C. A difusão em poço de ágar foi usada para avaliar o potencial inibitório probiótico.	Isolados de <i>L. pentosus</i> apresentou a maior atividade anti- <i>Candida</i> 73,3%), seguido de BLISs de isolados de <i>L. paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> (68,9%), <i>L. rhamnosus I</i> (66,7%), <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>lactis I</i> (66,7%) e <i>S. uberis II</i> (66,7%). A atividade protetora in vivo melhorou significativamente a sobrevivência ao sétimo dia das larvas infectadas com <i>C. albicans</i> ou <i>C. glabrata</i> .	Experimentos in vitro e in vivo mostraram que derivados de potenciais probióticos possuem atividade anti- <i>Candida</i> e podem prevenir a formação de biofilme.

Tabela 2: Dados acerca dos artigos revisados (continuação)

Título	Autor/ano revista fator de impacto qualis CAPES	Objetivos	Metodologia	Resultados	Conclusões
Inhibitory effects of <i>Lactobacillus casei</i> Shirota against both <i>Candida auris</i> and <i>Candida</i> spp. isolates that cause vulvovaginal candidiasis and are resistant to antifungals	Paniágua <i>et al.</i> , 2021; BMC Complementary and Alternative Medicine 2,88; A3	Investigar os efeitos inibitórios in vitro de <i>Lactobacillus casei</i> Shirota sobre <i>Candida</i> spp. que causam VVC e em <i>C. auris</i> .	A atividade antifúngica do ácido láctico contra as cepas de <i>Candida</i> foi avaliada usando o método de diluição em caldo de microtitulação para determinar as concentrações inibitórias mínimas.	<i>L. casei</i> Shirota apresentou ação inibitória contra todas as <i>Candida</i> spp. testadas, variando de 66,9 a 95,6%. Essa inibição possivelmente está relacionada à produção de ácido láctico, uma vez que o ácido láctico mostrou ação microbica contra <i>Candida</i> spp. Além disso, <i>L. casei</i> Shirota foi capaz de reduzir a formação de hifas de <i>C. albicans</i> e biofilmes precoces, apresentando fortes efeitos anti- <i>Candida</i> .	<i>L. casei</i> Shirota possui atividade antifúngica contra as espécies de <i>Candida</i> causadoras de CVV. <i>L. casei</i> também tem ação microbica contra <i>C. auris</i> .
Lactobacillus Biofilms Influence Anti-Candida Activity	Parolin <i>et al.</i> , 2021; Frontiers in Microbiology; 4,076; A1;	Investigar a capacidade de 16 cepas vaginais de <i>Lactobacillus</i> (pertencentes a <i>Lactobacillus crispatus</i> , <i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>Lactobacillus vaginalis</i> e <i>Lactobacillus plantarum</i> espécies) de formar biofilmes, relacionando o seu modo de crescimento com a atividade anti- <i>Candida</i>	odas as 16 cepas de <i>Lactobacillus</i> incluídas neste estudo foram previamente isoladas de swabs vaginais de mulheres caucasianas pré-menopausa saudáveis, lactobacilos foram cultivados rotineiramente em caldo de Man, Rogosa e Sharpe anaerobicamente à 37 °C.	As linhagens de <i>L. plantarum</i> foram as melhores produtoras de biofilme, e alta variabilidade foi registrada no nível de formação de biofilme entre as linhagens de <i>L. crispatus</i> e <i>L. gasseri</i> . As linhagens <i>L. crispatus</i> e <i>L. plantarum</i> apresentaram o melhor perfil fungistático, e os biofilmes aumentaram sua atividade anti- <i>Candida</i> . O modo de crescimento biofilme/planctônico também afeta o metabolismo de <i>Lactobacillus</i> .	As propriedades funcionais fornecem um suporte para apoiar o desenvolvimento de novas estratégias antimicóticas baseadas em probióticos cultivados em adesão

Tabela 2: Dados acerca dos artigos revisados (continuação)

Título	Autor/ano revista fator de impacto qualis CAPES	Objetivos	Metodologia	Resultados	Conclusões
Lactobacilli reduce recurrences of vaginal candidiasis in pregnant women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study	Ang <i>et al.</i> , 2022; Journal of Applied Microbiology; 2,099; A3	Investigar os efeitos das cepas de lactobacilos na prevenção de recorrências de candidíase vulvovaginal em gestantes e os potenciais benefícios na qualidade de vida	O probiótico putativo de lactobacilos (duas cápsulas/dia) ou placebo foi administrado por 8 semanas. Questionários foram utilizados para avaliar as condições de saúde intestinal e vaginal e também os impactos na qualidade de vida, como emocionais, sociais e sexuais.	O grupo que recebeu tratamento probiótico reduziu sintomas como irritação, queimação e corrimento a partir da quarta semana até a oitava semana quando comparado com o grupo que recebeu placebo. Observa-se também redução do estresse emocional e social nesse grupo. Em relação ao impacto nas relações sexuais não houve alterações significativas nos 2 grupos.	Os probióticos lactobacilos são benéficos para as mulheres grávidas, especialmente na redução dos sintomas vulvovaginais e recorrências de CV, acompanhadas de melhora do sofrimento emocional e social atribuído à CV

Os artigos estudados durante a construção deste trabalho apresentam metodologias e resultados distintos.

Segundo Pericolini (2017) a administração da levedura probiótica e da levedura inativada causaram um aumento estatisticamente significativo da depuração de *C. albicans* da vagina do camundongo, significando um benefício anti-infeccioso consistente. Também foi observado que tanto células vivas quanto inativadas de *Saccharomyces cerevisiae* podem exercer algum tipo de interferência na adesão da *Candida* como agregação ou competição por ocupação de espaço nos tecidos epiteliais, como na aderência do fungo ao epitélio vaginal. No entanto, apenas a levedura probiótica viva pode causar inibição de características de virulência da *C. albicans* no ambiente vaginal como transição de hifas. Isso sugere que o benefício terapêutico é alcançável de forma ideal apenas com o probiótico. Em conclusão, os resultados mostram que a utilização do probiótico *Saccharomyces cerevisiae* vivo e, do produto de levedura inativado de forma menos eficaz, apresentam potencial como agentes anti-infecciosos na vagina e encorajam mais estudos sobre sua capacidade de prevenir e controlar infecções do trato urogenital em mulheres.

Wang (2017) investigou como três espécies de *Lactobacillus* (*L. crispatus*, *L. gasseri* e *L. jensenii*) afetaram o crescimento de *C. albicans* e a transição de levedura para hifa, as atividades antimicrobianas de cepas de *Lactobacillus* contra *C. albicans* foi realizada usando dois ensaios, ou seja, o método de agar e o ensaio de meio líquido à base de microplacas. O ensaio em meio líquido usando *L. crispatus* teve geralmente uma melhor capacidade para inibir *C. albicans* e pode regular negativamente a expressão de genes específicos de hifas. Os efeitos podem ser devidos à produção de alguns compostos antimicrobianos secretores, além de H₂O₂ e ácidos orgânicos. O autor aponta que investigações adicionais sobre *L. crispatus* facilitariam o desenvolvimento de agentes probióticos com grande potencial contra *C. albicans*.

Em seu estudo envolvendo *Lactobacillus fermentum* MG901 e *Lactobacillus plantarum* MG989 Chang-Ho (2018) apresentou que em um período $T = 24$ h, a população de *C. albicans* cultivada sozinha (controle) atingiu $5,3 \times 10^6$ UFC/mL, enquanto— lactobacilos viáveis reduziram as contagens de *C. albicans* em várias ordens de magnitude, dependendo do tratamento (para $3,7 \times 10^5$, $1,2 \times 10^4$ e $4,5 \times 10^3$ UFC/mL. O MG901 e o MG989 demonstraram *in vitro* inibir fortemente vários microorganismos potencialmente nocivos com um efeito particularmente evidente contra *C. albicans*. A capacidade de aderir às células epiteliais é um pré-requisito para o exercer efeitos benéfico, dessa forma os dois tipos de

lactobacillus apresentaram resultados significativamente maiores que a cepa patogênica comercial. Por esse motivo, essas duas cepas bacterianas podem ser consideradas promissoras na prevenção e, possivelmente, na cura de infecções por *Candida*.

Vladareanu (2018) afirma que a administração oral de *L. plantarum* P17630 aumentou significativamente a colonização vaginal de lactobacilos por meio de contaminação cruzada do trato gastrointestinal para a vagina. Os resultados mostrados pelo grupo que recebeu tratamento apresentaram uma melhora significativa de LBG em relação ao grupo que recebeu placebo. LBG é um parâmetro para definir o número de lactobacilos presente na microfloravaginal e prever desfechos clínicos, como infecções vaginais. Portanto, a administração de *L. plantarum* P17630 demonstrou a intensidade dos sinais (vermelhidão e inchaço) e sintomas associados à CVV em maior extensão do que placebo.

Os resultados do trabalho de Russo (2018) indicam que a ingestão oral de probióticos selecionados por um curto período de tempo (15 dias) aumenta significativamente os níveis vaginais de ambas as espécies de lactobacilos, *L. acidophilus* GLA-14 e *L. rhamnosus* HN001 implicando numa redução de sintomas como coceira e corrimento vaginal relatados em mulheres com disbiose vaginal sintomática. Nenhuma redução significativa no pH vaginal foi observada após o tratamento com probiótico ou placebo. No entanto, a ingestão oral da mistura de lactobacilos/lactoferrina induziu uma tendência positiva para valores de pH mais baixos. Os resultados deste estudo sugerem que a suplementação oral com probióticos comprovadamente colonizadores da vagina pode ser o primeiro passo em tratamentos da candidíase vulvovaginal e disbiose.

Quanto de probióticos no tratamento da candidíase vulvovaginal Santos (2018) avaliou duas cepas de *Lactobacillus* (*L. plantarum* 59 e *L. fermentum* 137) por suas propriedades imunomoduladoras utilizando células epiteliais HeLa cervicais humana infectadas por *Gardnerella vaginalis* (BV) ou *Candida albicans*.

A *G. vaginalis* e *C. albicans* desencadearam a secreção de citocinas pró-inflamatórias. Tratamentos com as cepas de *Lactobacillus* ou seus sobrenadantes livres de células antes (pré-tratamento) ou após (pós-tratamento) o desafio com os patógenos resultou em diminuição da secreção de citocinas pró-inflamatórias e não apresentou nenhum efeito citotóxico às células HeLa. Os tratamentos com cepas de *Lactobacillus* não só diminuíram a secreção de IL-8, mas também sua expressão, como confirmado pelo ensaio de luciferase do gene repórter, sugerindo *albicans* e foram capazes de influenciar a sinalização na via NF-κB, tornando-os candidatos interessantes como probióticos para a prevenção ou tratamento de VB e CVV.

A comparação entre os efeitos antifúngicos de *L. crispatus* e *L. delbrueckii* em ratas

infectadas intravaginalmente com *C. albicans* foi realizada por Li (2019). Os resultados mostraram que a administração vaginal de *L. crispatus* ou *L. delbrueckii* exerceu de forma semelhante, efeitos anti-vaginite por *C. albicans*, enquanto ratas não tratadas testaram positivo para *C. albicans* com as células epiteliais sendo penetradas pela hifa. A entrega intravaginal de cepas de *Lactobacillus* por 7 dias inibiram o crescimento *in vivo* de espécies de *Candida* entre 60 e 70%, fornecendo evidências claras dos efeitos fungicidas das duas cepas probióticas de *Lactobacillus*. Os efeitos do probiótico *L. crispatus* e *L. delbrueckii* no tratamento da CVV são particularmente perceptíveis em relação às alterações da mucosa vaginal de natureza microbiológica, fisiológica e morfológica. Em termos de efeitos antifúngicos, anti-inflamatórios e reparo da mucosa, os efeitos de *L. crispatus* são semelhantes aos da formulação comercial de *L. delbrueckii*.

Lião (2019) desenvolveu uma cepa probiótica de *L. casei* (*L.casei/pPG612.2-BLF*) que secretava BLF através de um plasmídeo vetor de secreção maduro pPG612.1 avaliando sua propriedade antifúngica *in vitro* e *in vivo*. A BLF é uma proteína da família das transferrinas com propriedades antifúngicas. Os ensaio *in vitro* demonstraram que a cepa desenvolvida foi capaz de diminuir significativamente o número e o tamanho das colônias de *C. albicans*. Para observar fungos na vagina de camundongo, os tecidos foram fixados para coloração. Ao contrário de camundongos saudáveis, sem *C. albicans* visível, os animais infectados apresentaram um grande número de hifas e blastoconídios. Após o tratamento com o probiótico *L. casei612.1- BLF* foi observado que os grupos que receberam tratamento muito menos hifas e blastoconídios. Além disso a carga de infecção em camundongos infectados com foi reduzida após tratamento contínuo por 5 dias com a cepa probiótica desenvolvida no referido estudo. Combinados esses resultados sugerem um potencial promissor para a utilização da cepa *L.casei/pPG612.2-BLF* como agente preventivo e terapêutico no tratamento da candidíase vulvovaginal.

A administração oral de tratamento convencional com clotrimazol associado com o tratamento placebo ou tratamento contendo *L. acidophilus* GLA-14 e *Lactobacillus rhamnosus* HN001 em combinação com lactoferrina bovina RCX foi avaliado por Russo(2019). Os controles foram realizados 1 semana (T1), 2 semanas (T2), 1 mês (T3), 3 meses (T4)e 6 meses (T5) após o tratamento antifúngico inicial e tiveram como objetivo avaliar a eficácia e segurança dos produtos sob investigação. Os principais resultados indicam melhora na coceira,corrimento e cura clínica geral durante a fase de manutenção, mostrando a ausência de quaisquer sintomas e de leveduras indicadas por cultura de swab, com diferença significativa entre T4 e

T5. Embora a taxa de cura a curto prazo com terapia convencional fosse comparável nos dois grupos, uma manutenção com tratamento probiótico e lactoferrina mostrou recorrências significativamente menores em mulheres tratadas com o produto probiótico experimental durante o acompanhamento de 6 meses em comparação com aquelas que tomaram placebo (33,3% versus 91,7% após 3 meses e 29,2% versus 100% após 6 meses). O estudo indica que um efeito de longo prazo nos sintomas vaginais que podem estar relacionados com os potenciais efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores da combinação de lactobacilos e lactoferrina investigados.

Oerlemans (2020) estudou em detalhes os efeitos inibitórios *in vitro* de uma seleção de cepas *Lactobacillus* contra o crescimento e as propriedades patogênicas (adesão às células vaginais e formação de hifas) de *C. albicans*. Posteriormente, foram selecionadas três cepas (*L. plantarum* WCFS1, *L. pentosus* KCA1 e *L. rhamnosus* GG) e um gel à base de silicone, que foi projetado especificamente para aplicação na vagina e manteve uma alta viabilidade dos lactobacilos. Este gel foi fornecido a pacientes com CVV aguda por 10 dias e o microbioma vaginal foi avaliado ao longo de quatro semanas: antes, durante e após o uso do gel probiótico e comparado com o grupo que necessitou de medicação de resgate (MR; 3 × 200 mg de fluconazol) com o grupo que não solicitou esse tratamento antifúngico. Os resultados deste estudo *in vitro* e *in vivo* mostraram que cepas específicas de *Lactobacillus* podem ser selecionadas para competir com *Candida* conforme indicado pela redução nas concentrações de fungos no grupo RM e não RM para níveis semelhantes. Nem todas as mulheres que participaram foram suficientemente ajudadas com o gel probiótico, mas essas mulheres provavelmente sofriam de infecções mais graves. Embora a formulação probiótica de teste não tenha sido bem-sucedida para todos os pacientes tratados, ainda pode ser útil como tratamento adjuvante para casos graves.

Nos estudos de De Gregorio (2020) envolvendo um biosurfactante obtido a partir do isolamento *L. crispatus* BC1 do swab vaginal de uma voluntária saudável. Os ensaios de adesão mostraram que o BS de *L. crispatus* BC1 foi capaz de diminuir a adesão de todas as cepas de *Candida* testadas. No entanto, diferenças na adesão foram evidenciadas entre cepas da mesma espécie (*C. albicans*), e de espécies diferentes (*C. tropicalis*, *C. krusei* e *C. glabrata*). Desta forma, o BS poderia induzir mudanças nas características da superfície celular e modificar a interface contribuindo para a inibição da aderência da levedura às células epiteliais. Corroborando com os resultados *in vitro*, o ensaio experimental envolvendo camundongos evidencia que o BS não produziu modificação na citologia e histologia vaginal

murina e não afetou significativamente o número de bactérias cultiváveis avaliadas em lavados vaginais. Estes resultados sugerem que a aplicação de BS é segura e não modifica a microbiota vaginal cultivável. Assim, os resultados sugerem que a aplicação preventiva da BS pode evitar o dano da mucosa mediado por *C. albicans* durante a CVV, consequentemente reduzindo os altos níveis de citocinas inflamatórias no trato genital que podem causar vulnerabilidade da mucosa e aumento do risco de HIV e infecções sexualmente transmissíveis (IST).

Decherf (2020) apresenta em seu trabalho dados sobre o comportamento do probiótico *S. cerevisiae* CNCM I-3856, quando consumido por via oral, incluindo sobrevivência no trato gastrointestinal, recuperação em amostras vaginais e impacto na microbiota vaginal normal de mulheres saudáveis. Ao longo da fase de suplementação (D0- D28), a cepa foi detectada nas fezes de 90% mulheres que consumiram o probiótico. Além disso, as contagens médias de sobrevivência confirmaram a alta sobrevivência da cepa após sua passagem pelo trato gastrointestinal. O fato de o probiótico testado poder sobreviver no trato gastrointestinal poderia promover um efeito benéfico adicional à sua potencial ação na vagina. O autor afirma que via oral seria fácil e conveniente para um uso prolongado, aumentando a adesão e permitindo um benefício do no intestino e na vagina através da migração. *S. cerevisiae* CNCM I-3856 confirmou sua excelente tolerabilidade, como já observado em vários estudos clínicos. O uso oral em vez da administração local certamente levou a uma maior adesão e uma ação antipatogênica precoce do probiótico no intestino, que é conhecido por ser uma das fontes potenciais de infecção vaginal. Uma vez na vagina, ele também pode exercer seus benefícios local.

O desenvolvimento de um gel com as cepas probióticas *L. pentosus* YUN V1.0, *L. plantarum* YUN V2.0 e *L. rhamnosus* S1.0 foi relatada na pesquisa de Donders (2020). Diante da incerteza de eficácia na utilização do produto, o autor relata a possibilidade de prescrever tratamento de resgate para aquelas pacientes que não obtiveram melhora com o uso do gel probiótico. A taxa de cura de 45% apenas com gel probiótico e cerca de metade dos pacientes fez uso dessa medicação de resgate, a maioria nos primeiros 9 dias após o início do tratamento do estudo. Se fosse necessária medicação de resgate, havia uma relação inversa entre a gravidade dos sintomas no início e o tempo de atraso para obtê-la. Além disso, as mulheres que precisaram de medicação de resgate sofreram significativamente mais recorrências do que as mulheres sem medicação de resgate. Isso indica que, em casos graves e recorrentes, as mulheres precisam de tratamento antifúngico imediato. Por outro lado, as mulheres com sintomas menos graves parecem se beneficiar mais do gel pois os sintomas melhoraram rapidamente (dentro de alguns dias). Esses resultados indicam que em metade das mulheres, a medicação antifúngica

poderia ser substituída por esse gel probiótico com boa eficiência.

Stabile (2021) investigou a eficácia de um tratamento em quarenta mulheres acometidas por CVV não complicada foram divididas em dois grupos. Um grupo foi submetido à terapia com clotrimazol tópico a 2% por seis dias. O segundo grupo submetido a uma terapia suplementar com a administração de duas fórmulas diárias diferentes por 15 dias: 1 comprimido contendo *S. cerevisiae* pela manhã e 1 comprimido contendo melatonina e GLA- 14 à noite. Complementando os resultados já apresentados na tabela 2, observou-se que a contagem de lactobacilos antes do tratamento era ausente ou 1+ (onde + representa o número médio de células vistas por campo de imersão em óleo), e após o tratamento foi para 2+/3+. Por outro lado, a contagem de células polimorfonucleadas era 3+ antes do tratamento e foi encontrada principalmente em 1+ após o tratamento com suplementação probiótica. Todas as mulheres toleraram bem a terapia sem quaisquer efeitos adversos durante o tratamento. Este efeito pode ser atribuído tanto à capacidade do tratamento com suplementação probiótica de modular a resposta inflamatória (redução de polimorfonucleados) quanto ao aumento significativo da flora vaginal de lactobacilos.

Em mais detalhes sobre a identificação e propriedade ~~dos lactobacilos~~ encontrados na vagina de mulheres na 36ª semana de gestação, o trabalho de Kumherová (2021) 41 cepas foram identificadas em 58% dos swabs com predominância de *L. crispatus* (48%) seguido por *L. jensenii* (21%), *L. rhamnosus* (14%), *L. fermentum* (10%) e *L. gasseri* (7%). A maior atividade antibacteriana foi determinada para *L. fermentum* e *L. rhamnosus*. Forte atividade anti-*Candida* foi observada para as cepas *L. crispatus*, *L. fermentum* e *L. rhamnosus*. A cepa *L. jensenii* 58C apresentou a maior produção de peróxido de hidrogênio. A melhor produtora de ácido láctico foi a cepa *L. rhamnosus* 72. Todas as cepas foram resistentes ao fluconazol e metronidazol. A maior autoagregação foi observada para a cepa *L. crispatus* 51A. Cepa *L. rhamnosus* 68A apresentou a maior hidrofobicidade. As linhagens *L. fermentum* e *L. rhamnosus* apresentaram alta atividade antibacteriana e hidrofobicidade, e as linhagens *L. crispatus* apresentaram alta auto-agregação e atividade anti-*Candida*.

Quanto aos efeitos inibitórios in vitro de *Lactobacillus casei* Shirota sobre *Candida* spp os resultados dos estudos de Paniágua (2021) apontam que a *L. casei shirota* apresentou atividade inibitória contra todas as cepas de *Candida* testadas, que representam os principais agentes etiológicos da CVV, além do patógeno emergente *C. auris*. A inibição por *L. casei* foi muito efetiva (89,2%) na espécie mais prevalente, *C. albicans*, e 95,6% de inibição foi alcançada contra *C. tropicalis*. A inibição do crescimento provavelmente está relacionada à produção de ácido láctico, uma vez que os testes de microdiluição mostraram que *Candida* spp. Não multiplicam em uma concentração de

ácido láctico indicando que esse composto é o principal fator microbicida associado a cepas de *Lactobacillus*.

Esses resultados são consistentes com estudos anteriores sobre os efeitos dos probióticos no tratamento de infecções vaginais, como CVV e suas recaídas

7. CONCLUSÃO

A análise dos artigos catalogados permitiu concluir que os probióticos apresentam cepas diversas de *Lactobacillus* que podem ser utilizados na prevenção e tratamento da candidíase vulvovaginal. Grande parte dos artigos analisados apresentaram como probiótica o isolamento anaeróbico das cepas de lactobacilos de vaginas de mulheres, saudáveis ou não. Apenas um estudo apresentou *Lactobacillus* provenientes de alimentos como o leite fermentado e o iogurte.

Os artigos apresentaram metodologias de pesquisa diferenciadas com testes *in vitro* e *in vivo*. Os testes *in vivo* foram realizados via oral ou intravaginal em camundongos ou mulheres infectadas com *Candida* e utilizando como tratamento, o probiótico associado ou não com tratamento convencional antifúngico com azóis.

A grande maioria dos artigos apresentou resultados promissores evidenciando uma redução significativa dos sintomas causados pela candidíase vulvovaginal. Mesmo que tenha sido destacado por alguns autores a necessidade de estudos mais aprofundados, os resultados preliminares mostram que a utilização dos probióticos tem grande potencial no tratamento e prevenção da candidíase vulvovaginal.

9. REFERÊNCIAS

- 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.
- ARAÚJO, B. G. Prevalência do uso de medicamentos potencialmente inapropriado ao idoso no brasil: uma revisão sistemática – metodologia prisma. Escola de Saúde e Medicina, Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2019.
- ALVARES, C. A. *et al.* L.Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 43, n. 5, p. 319-327, outubro 2007.
- BARBEDO, S. L. .Candidiasis. **Jornal Brasil doenças sexualmente transmissíveis DST**.v.22, p.22-38, 2010.
- CAMPINHO, L *et al.* Probióticos com candidíase vulvovaginal: qual é a evidência? **Revista Portuguesa de Clínica Geral**. v.35, n.6, 2019.
- CHANG-HO, K *et al.* In vitro probiotic properties of vaginal Lactobacillus fermentum MG901 and Lactobacillus plantarum MG989 against Candida albicans. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 228, p. 232-237, 2018.
- DE GREGORIO, Priscilla Romina *et al.* Biosurfactant from vaginal Lactobacillus crispatus BC1 as a promising agent to interfere with Candida adhesion. **Microbial cell factories**, v. 19, n. 1, p. 1-16, 2020.
- DECHERF, Amelie *et al.* Recovery of Saccharomyces cerevisiae CNCM i-3856 in vaginal samples of healthy women after oral administration. **Nutrients**, v. 12, n. 8, p. 2211, 2020.
- DONDERS, Gilbert *et al.* The use of 3 selected lactobacillary strains in vaginal probiotic gel for the treatment of acute Candida vaginitis: a proof-of-concept study. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 39, n. 8, p. 1551-1558, 2020.
- DIOP, K. *et al.* Exhaustive Repertoire of Human Vaginal Microbiota. **Human Microbiome Journal**, Marseille, FR, v. 11, jan. 2019.

- ESCHENBACH, D. A. Chronic Vulvovaginal Candidiasis. **The New England Journal of Medicines**, v. 351, p. 851-852, 2004.
- ER, Sevda *et al.* Anticandidal activities of lactic acid bacteria isolated from the vagina. **Turkish journal of medical sciences**, v. 49, n. 1, p. 375-383, 2019.
- GABRIELLI, E. *et al.* Saccharomyces cerevisiae-based probiotic as novel anti-fungal and anti-inflammatory agent for therapy of vaginal candidiasis. **Beneficial Microbes**, v. 9, n. 2, p. 219-230, 2018.
- GALVÃO, T.F. *et al.* Systematic reviews of the literature: steps for preparation. **Epidemiol. Serv. Saúde**. Brasília, 23(1), p.183-184, jan-março 2014.
- GAZIANO, Roberta *et al.* Saccharomyces cerevisiae-based probiotics as novel antimicrobial agents to prevent and treat vaginal infections. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 718, 2020.
- HEFZY, Enas Mamdouh *et al.* Bacteriocin-like inhibitory substances from probiotics as therapeutic agents for Candida vulvovaginitis. **Antibiotics**, v. 10, n. 3, p. 306, 2021.
- KANG, Chang-Ho *et al.* In vitro probiotic properties of Lactobacillus salivarius MG242 isolated from human vagina. **Probiotics and antimicrobial proteins**, v. 10, n. 2, p. 343-349, 2018.
- KUMHEROVÁ, Monika *et al.* Novel potential probiotic Lactobacilli for prevention and treatment of vulvovaginal infections. **Probiotics and antimicrobial proteins**, v. 13, n. 1, p. 163-172, 2021.
- LI, Ting *et al.* Probiótico local Lactobacillus crispatus e Lactobacillus delbrueckii exibem fortes efeitos antifúngicos contra candidíase vulvovaginal em um modelo de rato. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 1033, 2019.
- LIAO, Hong *et al.* Enhanced antifungal activity of bovine lactoferrin-producing probiotic Lactobacillus casei in the murine model of vulvovaginal candidiasis. **BMC microbiology**, v. 19, n. 1, p. 1-13, 2019.
- OERLEMANS, E.F.M *et al.* Impact of a lactobacilli-containing gel on vulvovaginal candidosis and the vaginal microbiome. **Scientific Reports**. 2020.

- PANIÁGUA, Aline Lorenzoni et al. Inhibitory effects of *Lactobacillus casei* Shirota against both *Candida auris* and *Candida* spp. isolates that cause vulvovaginal candidiasis and are resistant to antifungals. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 21, n. 1, p. 1-8, 2021.
- PAROLIN, Carola *et al.* *Lactobacillus* Biofilms Influence Anti-*Candida* Activity. **Frontiers in microbiology**, v. 12, 2021.
- RUSSO, R. *et al.* Study on the effects of an oral lactobacilli and lactoferrin complex in women with intermediate vaginal microbiota. **Archives of gynecology and obstetrics**, v. 298, n. 1, p. 139-145, 2018.
- 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.
- PERICOLINI *et al.* Therapeutic activity of a *Saccharomyces cerevisiae*-based probiotic and inactivated whole yeast on vaginal candidiasis, **Virulence**, v. 8, p. 74–90, 2017.
- RODRIGUES-CERDEIRA, C., et al. Pathogenesis and clinical relevance of *Candida* biofilms in vulvovaginal candidiasis. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 1-23, 2020.
- ROSATI, D., *et al.* Recurrent vulvovaginal candidiasis: an immunological perspective.
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.
- SACO, G.M.; MOYA, J. M. G. Update on vaginal infections: Aerobic vaginitis and other vaginal abnormalities. **Obstetrics and Gynecology Progress**, Zaragoza, v. 62(1), p.72-78, 2019.
- SANTOS, C. *et al.* Anti-inflammatory effect of two *Lactobacillus* strains during infection with *Gardnerella vaginalis* and *Candida albicans* in a HeLa cell culture model. **Microbiology**, v. 164, n. 3, p. 349-358, 2018.
- SOARES, D.M. *et al.* Candidíase vulvovaginal: uma revisão de literatura com abordagem para *Candida albicans*. **Brazilian Journal of Surgery Clinical Research**. Res. v 2 , n 1, p 28-34 ,dez 2018- fev 2019.
- SOBEL, J. D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 214, n. 1, p. 15-21, 2016.

STABILE, Guglielmo *et al.* A New Therapy for Uncomplicated Vulvovaginal Candidiasis and Its Impact on Vaginal Flora. In: **Healthcare**. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2021. p. 1555.

VIVA BEM. Pesquisa: 52% das mulheres já tiveram candidíase ao menos uma vez. Disponível em: < <https://www.uol.com.br/vivabem/noticias/redacao/2020/09/14/estudo-52-das-mulheres-ja-tiveram-candidiase-ao-menos-uma-vez.htm>> Acesso em: 25 Set. 2021.

VLADAREANU, R. *et al.* New evidence on oral *L. plantarum* P17630 product in women with history of recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC): a randomized double-blind placebo-controlled study. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 22, n. 1, p. 262-267, 2018.

WANG, S, *et al.* Antimicrobial Compounds Produced by Vaginal *Lactobacillus crispatus* Are Able to Strongly Inhibit *Candida albicans* Growth, Hyphal Formation and Regulate Virulence-related Gene Expressions, **Frontiers in Microbiology**, v.8, n. 564, p. 1-11, 2017.

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.