

A prevalência de *Candida spp* no Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira

Maria Inês da Rocha Pereira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho
Coorientador: Doutor Bruno Filipe Oliveira Esteves
Coorientadora: Doutora Sara Monteiro Morgado Dias Nunes

maio de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Maria Inês da Rocha Pereira, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39930 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 25 /04 /2023

Maria Inês da Rocha Pereira

Agradecimentos

Primeiramente gostaria de agradecer ao Prof. Doutor José Moutinho pelo voto de confiança ao aceitar colaborar neste projeto e pela grande disponibilidade e dedicação que sempre revelou durante a realização do mesmo.

Agradeço à Prof.^a Doutora Sara Nunes, pela ajuda preciosa na análise estatística e prontidão em esclarecer as minhas dúvidas.

Agradeço também ao Dr. Bruno, por todos os conselhos dados ao longo deste projeto.

Uma grande obrigada aos meus familiares, por todo suporte ao longo destes 6 anos, pelo apoio incondicional e por acreditarem sempre em mim.

Gostava também de expressar minha gratidão aos meus amigos, Paula, Mariana, Ricardo, Castelhana, David e Pernica, por todo o apoio e incentivo que me deram ao longo deste processo. Agradeço por todos os momentos que compartilhamos nesta pequena cidade.

Agradeço à Ana, Teresa, Juliana, Rute, Rui e Pires pelas sessões de terapia e por mostrarem que a nossa amizade permanece a mesma, mesmo eu estando longe, e nem sempre conseguir estar presente.

Ao Vasco, por tudo o que é na minha vida.

Por fim, gostaria de agradecer a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho. O meu muito obrigado!

Resumo

Introdução: A candidíase vulvovaginal é a segunda vaginite mais prevalente a nível mundial. A maioria, se não todas as mulheres são colonizadas por *Candida spp* no trato vaginal em algum momento das suas vidas. E embora a candidíase represente um problema de importância global na saúde pública, a sua caracterização epidemiológica é difícil de determinar, o que pode ser explicado pela falta de vigilância regular e pela não obrigatoriedade de notificação da ocorrência destas infeções. Em Portugal, as informações epidemiológicas são escassas, tendo apenas um estudo sido publicado até à data de hoje.

Objetivos: Como objetivo principal deste trabalho pretendeu-se avaliar a prevalência de colonização e de infeção por *Candida spp*, e conhecer a distribuição das espécies, no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira durante o período de janeiro de 2011 a dezembro de 2021.

Métodos: Trata-se de um estudo observacional, analítico e retrospectivo, baseado no diagnóstico laboratorial por meio de cultura, com recurso aos processos clínicos das utentes testadas para *Candida spp* no CHUCB, no período de 2011 a 2021. No total, foram incluídos 764 pedidos, após aplicação de critérios de inclusão e exclusão.

Resultados: Neste estudo, observou-se uma prevalência global de *Candida spp* de 19,4% (n=148). Observou-se também uma prevalência de candidíase vulvovaginal de 20,5% (n=116), e de colonização assintomática de 16,1% (n=32). Registou-se uma maior prevalência de *Candida spp* nas mulheres com idades entre os 15 e 50 anos - 20,9%, relativamente a mulheres com <15 anos - 6,3%, e em mulheres com > 50 anos - 11%, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p\ value=0,034$). A espécie mais frequentemente isolada foi *C. albicans*, tanto no grupo das mulheres sintomáticas como das mulheres sem sintomas, apresentando uma prevalência de 90,5% e 68,8%, respetivamente. Das espécies Não *Candida albicans*, *Candida glabrata* foi a segunda espécie mais isolada em cultura, seguida de *Candida parapsilosis* apresentando uma prevalência de 8,1% (n=12) e de 3,4% (n=5), respetivamente. Neste estudo, ao longo dos 11 anos, observou-se uma estabilidade no número de pedidos de cultura para o diagnóstico de candidíase, no Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira.

Conclusão: A candidíase vulvovaginal é uma causa importante de morbidade no sexo feminino. O diagnóstico requer a correlação de achados clínicos e confirmação da presença da levedura, uma vez que a sintomatologia não é patognomónica da infeção. É importante os clínicos saberem mais acerca do contexto epidemiológico da região, de

modo a identificar possíveis fatores de risco e não incorrer em diagnósticos errados e tratamentos supérfluos.

Palavras-chave

Candida spp; Candidíase Vulvovaginal; Colonização Vaginal assintomática; Prevalência.

Abstract

Introduction: Vulvovaginal candidiasis (VVC) is the second most prevalent vaginitis worldwide. Most, if not all women are colonized by *Candida spp* in the vaginal tract at some point in their lives. And although candidiasis represents a problem of global importance in public health, its epidemiological characterization is difficult to determine, which can be explained by the lack of regular surveillance and the non-obligation of notification of the occurrence of these infections. In Portugal, epidemiological information is scarce, with only one study published yet.

Objectives: The main objective of this work was to evaluate the prevalence of colonization and infection by *Candida spp*, and to know the distribution of species, at Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira during the period from January 2011 to December 2021.

Methods: This is an observational, analytical, and retrospective study, based on laboratory diagnosis through culture, using the clinical files of users tested for *Candida spp* at CHUCB, in the period from 2011 to 2021. Were included 764 requests after the application of inclusion and exclusion criteria.

Results: In this study, a global prevalence of *Candida spp* of 19.4% (n=148) was observed. There was also a prevalence of VVC of 20.5% (n=116) and a prevalence of asymptomatic colonization of 16.1% (n=32). There was a higher prevalence of *Candida spp* in women aged between 15 and 50 years old - 20.9%, compared to women aged <15 years old - 6.3%, and in women aged > 50 years old - 11%, with this statistically significant difference (p=0.034). The most frequently isolated species was *C. albicans* both in the group of symptomatic and symptom-free women, with a prevalence of 90.5% and 68.8%, respectively. Of the Non *Candida albicans* species, *C. glabrata* was the second most isolated species in culture, followed by *C. parapsilosis* with a prevalence of 8.1% (n=12) and 3.4% (n=5), respectively. In this study, over 11 years, was observed a stability in the number of culture requests for the diagnosis of candidiasis at CHUCB.

Conclusion: VVCs are an important cause of morbidity in females. Diagnosis requires a correlation of clinical findings and confirmation of the presence of the yeast since the symptomatology is not pathognomonic of the infection. Clinicians need to know more about the epidemiological context of the region, to identify possible risk factors and not incur wrong diagnoses and superfluous treatments.

Keywords

Candida spp; Vulvovaginal Candidiasis; Asymptomatic Vaginal Colonization; Prevalence.

Índice

Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-chave	viii
Abstract.....	ix
Keywords	x
Lista de Gráficos	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
Introdução	1
Objetivos	3
Materiais e Métodos	5
1. Tipo de Estudo.....	5
2. População em Estudo	5
3. Recolha de dados	6
4. Descrição das Variáveis	6
5. Análise Estatística.....	6
6. Considerações Éticas	7
Resultados	9
1. Proveniência do pedido	9
2. Caracterização sociodemográfica	10
2.1. Idade.....	10
2.2. Distrito de residência	12
3. Caracterização da amostra laboratorial.....	13
3.1. Ano em que foi realizada a colheita.....	13
3.2. Resultado da cultura	15
4. Caracterização microbiológica.....	16
4.1. Espécie de <i>Candida spp</i>	16
5. Análise Comparativa.....	17
5.1. Idade.....	18
5.1.1. Prevalência.....	18
5.1.2. Espécie.....	18
5.2. Residência.....	19
5.2.1 Prevalência	19
5.2.2. Espécie isolada.....	19
5.3. Ano de diagnóstico.....	20
5.3.1. Prevalência	20

5.3.2. Espécie isolada.....	20
Discussão.....	21
Conclusão.....	25
Limitações do estudo.....	25
Bibliografia	27
Anexos.....	33
Anexo I: Autorização do Presidente da Comissão de Ética do CHUCB	33

Lista de Gráficos

Gráfico 1 – Distribuição da origem do pedido nos serviços hospitalares	9
Gráfico 2 - evolução da frequência dos pedidos pelos serviços hospitalares durante o intervalo do estudo	14

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Frequência absoluta e respetiva percentagem da origem do pedido nos serviços hospitalares	9
Tabela 2- Frequência absoluta e respetiva percentagem da idade por faixa etária nos dois grupos em estudo	11
Tabela 3 – Frequência absoluta e respetiva percentagem do distrito de residência nos grupos em estudo	12
Tabela 4 – Frequência absoluta e respetiva percentagem anual dos pedidos pelos serviços hospitalares	13
Tabela 5 – Frequência absoluta e respetiva percentagem do resultado da cultura nos serviços hospitalares	15
Tabela 6 – Frequência absoluta e respetiva percentagem da espécie nos diferentes serviços hospitalares	16
Tabela 7 – Frequência absoluta e respetiva percentagem da prevalência de <i>Candida spp</i> nos grupos etários	18
Tabela 8 – Frequência absoluta e respetiva percentagem da espécie de <i>Candida spp</i> nos grupos etários	18
Tabela 9 – Frequência absoluta e respetiva percentagem da prevalência de <i>Candida spp</i> por distritos	19
Tabela 10 – Frequência absoluta e respetiva percentagem da espécie de <i>Candida spp</i> por distritos	19
Tabela 11 – Frequência absoluta e respetiva percentagem da prevalência de <i>Candida spp</i> em dois períodos	20
Tabela 12 – Frequência absoluta e respetiva percentagem da espécie de <i>Candida spp</i>	20

Lista de Acrónimos

CHUCB	Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira
C.	<i>Candida</i>
spp.	Espécie
NCA	Não <i>Candida albicans</i>
CVV	Candidíase Vulvovaginal
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
M	Média
DP	Desvio Padrão
SU	Serviço de Urgência
PCR	Polymerase Chain Reaction

Introdução

Determinadas espécies do gênero *Candida* pertencem à microbiota do ser humano, podendo ser encontradas na pele e nas superfícies mucosas dos tratos génito-urinário, respiratório, gastrointestinal e oral. (1–3)

A maioria, se não todas as mulheres, são colonizadas por *Candida spp* no trato vaginal em algum momento das suas vidas. (1,4) No entanto, sendo *Candida spp* um microrganismo oportunista, de um comensal inofensivo pode tornar-se patogénico. Por alterações no equilíbrio do ambiente vaginal ou vulvar são criadas condições favoráveis para que a colonização assintomática evolua para infeção. (4–6)

Os fatores que podem facilitar o desenvolvimento de candidíase vulvovaginal (CVV) no hospedeiro não estão totalmente esclarecidos. Os estudos descrevem como fatores intrínsecos - estados de imunossupressão, a gravidez, patologias crónicas não controladas como a diabetes mellitus; e como fatores extrínsecos - o uso recente de antibióticos, o uso de contraceptivos orais contendo alto teor de estrogénio, tratamentos prévios inadequados e o stress psicossocial. (1,4,7–9) Estes são algumas das condições que poderão contribuir para a patogenicidade fúngica e subsequente invasão epitelial e produção de fatores de virulência (8).

A candidíase vulvovaginal (CVV) é a segunda vaginite mais prevalente a nível mundial a seguir à vaginose bacteriana. (3,5) Temos assistido a um aumento no número de infeções fúngicas nos últimos 30 anos, e apesar da sua notável importância, muitas destas infeções fúngicas têm sido negligenciadas até recentemente. (10) Embora a candidíase represente um problema de importância global na saúde pública, a sua caracterização epidemiológica é difícil de determinar (7) o que pode ser explicado pela falta de vigilância regular e pela não obrigatoriedade de notificação da ocorrência destas infeções. (10)

A infeção afeta 70 a 75% das mulheres, em pelo menos um momento da sua vida, mais frequentemente mulheres jovens em idade reprodutiva e cerca de 40 a 50% destas, apresentam recorrência dessa infeção. Estima-se ainda que a levedura possa ser isolada em aproximadamente 10 a 15% das mulheres assintomáticas, (5) alguns estudos reportam até 60%. (11)

Em Portugal, as informações epidemiológicas são escassas, tendo apenas um estudo sido publicado até à data de hoje. Esta investigação realizada no Norte do país em exsudados vaginais de 470 mulheres, evidenciou uma incidência de colonização vaginal por *Candida*

spp em mulheres assintomáticas de aproximadamente 64%, e de infecção em 74.4% das participantes. (4)

O gênero *Candida* contém mais de 150 espécies diferentes, mas apenas uma minoria tem sido associada a patogenicidade no homem. (2,12) Destas, *C. albicans* é a espécie mais frequentemente isolada, tanto em doentes sintomáticas como assintomáticas, sendo responsável por 70-90% dos casos de infecção. (5,9,13)

Não obstante, nas últimas duas décadas, um número crescente de infecções causadas por espécies não *Candida albicans* (NCA) têm sido reportados, podendo estar relacionadas em parte com a melhoria nos métodos de diagnósticos utilizados. Também, o uso prolongado com fluconazol tem sido apontado como causa deste padrão crescente de infecções causadas por espécies NCA (14–17). Estas espécies adquiriram mecanismos de resistência ou têm uma baixa suscetibilidade aos agentes antifúngicos usados quando comparadas a *C. albicans*, o que pode dificultar o seu tratamento bem como a recorrência da infecção. (16,18). Espécies NCA são responsáveis por cerca de 10% das infecções, com alguns estudos referindo até 45% dos casos de CVV. (8,19)

Apesar de não estarem associadas a altas taxas de mortalidade, as infecções vaginais são uma causa importante de morbidade no sexo feminino. (20) A apresentação clínica varia de episódios ocasionais esporádicos de infecção leve a sintomas graves e recorrentes. (21) As manifestações clínicas mais frequentemente reportadas são: prurido vulvar, ardor, disúria, eritema, dispareunia e corrimento vaginal de cor esbranquiçada, em grumos, com aspecto de “leite coalhado”. (1,2,9,16,18,20,22)

O quadro clínico apresentado não deve ser assumido de forma inequívoca como uma CVV. O diagnóstico requer correlação de achados clínicos e confirmação laboratorial, uma vez que a sintomatologia não é patognomónica da infecção. (1) Nos casos em que se inicia tratamento empírico, apenas com base na suspeita clínica, sem confirmação da presença da levedura, pode-se incorrer em tratamentos supérfluos e iatrogenia. (2)

Dada a importância da Candidíase vulvovaginal na prática clínica, pretendemos caracterizar a incidência de colonização de *Candida spp* e a incidência da infecção no trato genital, na área abrangida pelo Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), E.P.E.

Objetivos

Neste estudo pretendeu-se investigar no Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira entre janeiro de 2011 e dezembro de 2021:

- Prevalência da colonização por *Candida spp*;
- Prevalência da infeção por *Candida spp*;
- Conhecer as características demográficas das utentes que realizaram colheitas de pesquisa de *Candida spp*;
- Conhecer a distribuição das espécies causadoras de CVV e de colonização das utentes que realizaram colheitas de pesquisa de *Candida spp*.

Materiais e Métodos

1. Tipo de Estudo

O presente estudo é observacional, analítico e retrospectivo, baseado no diagnóstico laboratorial, tendo a amostra sido recolhida no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), contabilizando todos os exsudados vaginais para pesquisa de *Candida spp* no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2021.

2. População em Estudo

No estudo foram incluídas todas as mulheres a quem foi pedido uma cultura de *Candida spp* do exsudado vaginal no CHUCB entre janeiro de 2011 a dezembro de 2021. A partir dos 789 pedidos de cultura de exsudado vaginal realizados no período em estudo, no total foram incluídos 764.

Consideraram-se dois grupos de estudo baseado na proveniência do pedido: o grupo cuja cultura de exsudado vaginal foi requisitada pela consulta de Infertilidade, que correspondeu a 199 casos (consideradas assintomáticas) e o grupo em que o pedido de cultura foi realizado por Outros serviços do CHUCB que correspondeu a 565 casos (consideradas sintomáticas).

Definiu-se sintomático como a presença de manifestações clínicas sugestivas de CVV como prurido vulvar, ardor, disúria, eritema, dispareunia e corrimento vaginal de cor esbranquiçada, em grumos, com aspeto de “leite coalhado”.

Como critérios de exclusão, consideraram-se todas as utentes sem qualquer registo de informação no programa SClínico, que seriam necessários para a análise do estudo em questão. Sendo assim, foram excluídos um total de 24 pedidos.

3. Recolha de dados

Para este estudo, foi obtida a autorização do Presidente do Conselho de Administração, da Diretora do Departamento de Saúde da Criança e da Mulher, da Diretora do Serviço de Patologia Clínica e do Núcleo de Investigação e da Comissão de Ética do CHUCB.

A recolha dos dados necessários para a realização do estudo foi obtida através do programa informático SClínico Hospitalar, através da consulta dos processos clínicos de indivíduos do sexo feminino a quem foi pedido uma cultura de exsudado vaginal no CHUCB no período entre janeiro de 2011 a dezembro de 2021. Após este processo, foi construída uma base de dados anonimizada utilizando o programa Microsoft Excel e procedeu-se à análise dos mesmos, ficando assim garantida a confidencialidade e a proteção de dados das doentes.

4. Descrição das Variáveis

Os grupos em estudo foram caracterizados tendo em conta as seguintes variáveis:

- Caracterização sociodemográfica:
 - Idade;
 - Distrito de residência;
- Caracterização da amostra
 - Ano em que foi realizada a colheita;
 - Resultado (positivo/negativo);
- Microbiológicas:
 - Espécie de *Candida*.

5. Análise Estatística

A análise dos dados e o tratamento estatístico foram realizados com recurso aos programas informáticos Microsoft Excel 365® e IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 28.0® (IBM Corp., Armonk, NY).

Inicialmente, foi realizada uma análise descritiva da amostra em estudo. As variáveis de natureza qualitativa foram analisadas com recurso a indicadores como a frequência absoluta e percentagem. No que diz respeito às variáveis quantitativas, foram calculadas a média, desvio padrão, valor mínimo e máximo.

Posteriormente, foram realizados testes de inferência estatística. Para analisar a associação entre duas variáveis categóricas, recorreu-se ao teste de Qui-Quadrado ou

alternativamente, ao Teste exato de Fisher. Nesta investigação o nível de significância utilizado na interpretação dos testes estatísticos foi de $p\ value < 0,05$.

6. Considerações Éticas

Para a execução desta investigação, foi solicitada a autorização ao Conselho de Administração do CHUCB, ao Departamento da Saúde da Criança e da Mulher do CHUCB e à Comissão de Ética, tendo recebido aprovação (em anexo). A confidencialidade dos dados foi garantida durante todo o estudo.

Resultados

1. Proveniência do pedido

A amostra em estudo é constituída por 764 colheitas de exsudado vaginal para identificação microbiológica por cultura no CHUCB.

A maior parte desses pedidos teve origem na Consulta Externa (CE) - 64,8% (n=495). Por outro lado, o serviço com menos pedidos efetuados foi o Serviço de Urgência (SU) – 2,5% (n=19), como se pode verificar na Tabela 1.

Tabela 1 – Frequência absoluta e respetiva percentagem da origem do pedido nos serviços hospitalares

Proveniência	Frequência (N)	Percentagem (%)
Consulta Externa	495	64,8
Consulta Infertilidade	199	26
Internamento	51	6,7
Serviço de Urgência	19	2,5
Total	764	100

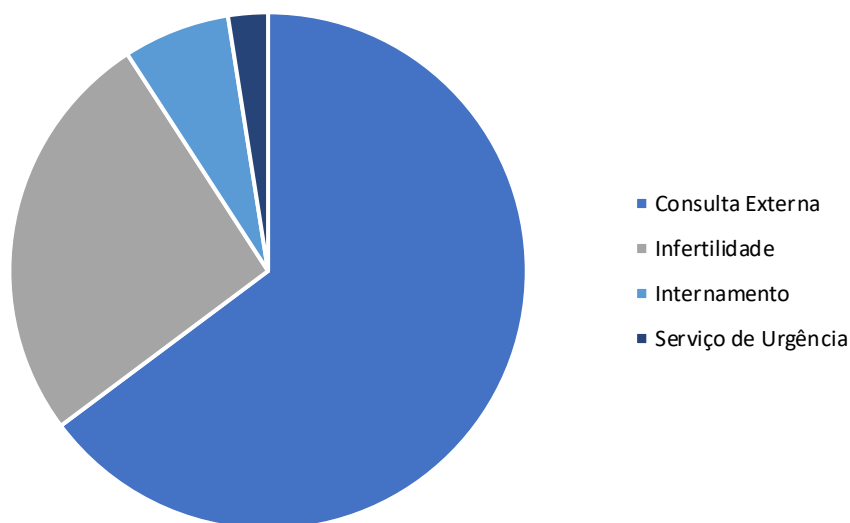


Gráfico 1 – Distribuição da origem do pedido nos serviços hospitalares

2. Caracterização sociodemográfica

Na caracterização sociodemográfica dos grupos em estudo foram avaliadas as variáveis “Idade” e “Distrito de residência”. Desta forma, para simplificação, a amostra foi dividida em dois grupos conforme a proveniência do pedido: Infertilidade (mulheres assintomáticas) e Outros Serviços (mulheres sintomáticas).

2.1. Idade

A média (M) de idade das mulheres incluídas no estudo foi de 37,2 anos e o desvio padrão (DP) de 13,8 anos.

No grupo das mulheres cujo pedido foi realizado pela consulta de Infertilidade, as utentes apresentaram idades compreendidas entre os 18 e os 41 anos, sendo a média de 33 anos de idade.

No grupo em que o pedido foi realizado pelos “Outros serviços”, as utentes apresentaram idades compreendidas entre os 3 e os 98 anos, sendo a média de 39 anos de idade.

Neste estudo, cerca de 75% das mulheres incluídas apresentavam idades entre os 20 e os 40 anos. De forma estatisticamente significativa, aproximadamente 80% das utentes da consulta de Infertilidade inserem-se na faixa etária dos 30 aos 40 anos. Da mesma forma, das utentes cujo pedido foi realizado pelos “Outros Serviços”, aproximadamente 55% insere-se nas faixas etárias dos 20 aos 40 anos, como é possível verificar na Tabela 2.

Tabela 2- Frequência absoluta e respectiva percentagem da idade por faixa etária nos dois grupos em estudo

Faixa etária (anos)	Infertilidade		Outros Serviços		Total		Estatística de Teste	p
	N	%	N	%	N	%		
<10	0	0	10	1,8	10	1,3	X ² *	<0,001
[10-20[2	1	23	4,1	25	3,3		
[20-30[34	17,1	132	23,4	166	31,7		
[30-40[157	78,9	178	31,5	335	43,8		
[40-50[6	3	122	21,6	128	16,8		
[50-60[0	0	46	8,1	46	6		
[60-70[0	0	22	3,9	22	2,9		
[70-80[0	0	18	3,2	18	2,4		
[80-90[0	0	11	1,9	11	1,4		
≥90	0	0	3	0,5	3	0,4		
Total	199	100	565	100	764	100		

*Nota: usado teste de X² por não ser possível calcular Teste Exato de Fisher por não ser possível calcular por memória insuficiente.

2.2. Distrito de residência

Relativamente à caracterização da variável “Distrito de residência”, como é possível constatar pela Tabela 3, existe uma associação estatisticamente significativa ($p < 0,001$), entre residir em Castelo Branco e o pedido de cultura ter sido efetuado pelos “Outros Serviços” hospitalares - 93,1%. As restantes utentes, residiam em outros distritos do país nomeadamente: na Guarda - 2,1% (n=12), em Lisboa - 1,9% (n=11); Porto - 1,1% (n=6), Aveiro - 0,5% (n=3), Açores - 0,4% (n=2), Coimbra - 0,4%, (n=2), Viseu - 0,2% (n=1), Braga - 0,2% (n=1) e Vila Real - 0,2% (n=1).

Nas utentes cujo teste foi pedido pela consulta de Infertilidade, também Castelo Branco é o distrito principal - 68,8% (n=137). As restantes utentes - 31,2% (n=62) residiam em outros distritos tais como: Guarda - 12,6% (n=25), Santarém - 5% (n=10), Viseu - 3% (n=6), Lisboa - 3% (n=6); Portalegre - 2,5% (n=5); Leiria - 2% (n=4); Vila Real - 1% (n=2); Coimbra - 1% (n=2); Aveiro - 0,5% (n=1); Bragança - 0,1% (n=1).

Tabela 3 – Frequência absoluta e respetiva percentagem do distrito de residência nos grupos em estudo

Distrito	Infertilidade		Outros Serviços		Total		Estatística de Teste	p
	N	%	N	%	N	%		
Castelo Branco	137	68,8	526	93,1	663	86,8	X ²	<0,001
Outros	62	31,2	39	6,9	101	13,2		
Total	199	100	565	100	764	100		

3. Caracterização da amostra laboratorial

3.1. Ano em que foi realizada a colheita

Verificou-se que, nos últimos 10 anos, o número de pedidos de cultura de exsudados vaginais por ano tem-se mantido constante, à exceção do primeiro ano do estudo, em que o número de pedidos foi ligeiramente superior ao dos restantes anos, como se pode verificar na Tabela 4.

Observando o Gráfico 4, é possível notar um decréscimo gradual ligeiro dos pedidos de cultura na Consulta Externa (CE). No entanto este é colmatado pelo aumento do número de pedidos no Internamento nos últimos dois anos do estudo.

Não foram considerados os pedidos da Consulta de Infertilidade, uma vez que decorreram todos nos primeiros quatro anos do estudo e iriam condicionar as conclusões inferidas.

Tabela 4 – Frequência absoluta e respetiva percentagem anual dos pedidos pelos serviços hospitalares

Ano	CE		Internamento		SU		Total		Estatística de Teste	p
	N	%	N	%	N	%	N	%		
2011	105	21,2	0	0	3	15,8	108	19,1	X ² *	<0,001
2012	59	11,9	0	0	2	10,5	61	10,8		
2013	53	10,7	3	5,9	0	0	56	9,9		
2014	46	9,3	4	7,8	0	0	50	8,8		
2015	53	10,7	3	5,9	1	5,3	57	10,1		
2016	40	8,1	2	3,9	0	0	42	7,4		
2017	32	6,5	4	7,8	2	10,5	38	6,7		
2018	34	6,9	4	7,8	2	10,5	40	7,1		
2019	22	4,4	2	3,9	2	10,5	26	4,6		
2020	22	4,4	16	31,4	4	21,1	42	7,4		
2021	29	5,9	13	25,5	3	15,8	45	8		
Total	495	100	51	100	19	100	565	100		

*Nota: usado teste de X² por não ser possível calcular Teste Exato de Fisher por não ser possível calcular por memória insuficiente.

A prevalência de *Candida spp* no CHUCB

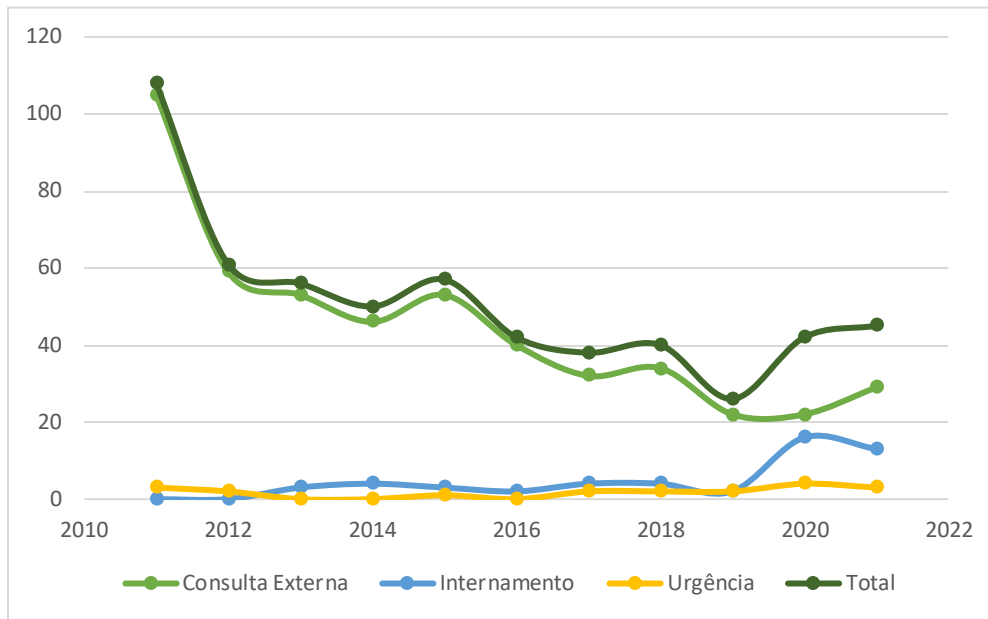


Gráfico 2 - evolução da frequência dos pedidos pelos serviços hospitalares durante o intervalo do estudo

3.2. Resultado da cultura

Os resultados da cultura, apresentados na Tabela 5, relevam que, neste estudo, a prevalência estimada de mulheres colonizadas é de 16,1%. Por outro lado, a prevalência de culturas positivas nas mulheres “sintomáticas” foi de 20,5 %.

Ainda, a prevalência global é de 19,4% dado que das 764 recolhas de exsudado, 148 revelaram-se positivas para *Candida spp*.

Apesar de não ser estatisticamente significativa ($p=0,050$), parece haver uma tendência para haver uma maior prevalência no serviço de Internamento e na Consulta Externa relativamente ao SU e Consulta de Infertilidade.

Tabela 5 – Frequência absoluta e respetiva percentagem do resultado da cultura nos serviços hospitalares

Resultado	Infertilidade		CE		Internamento		SU		Total		Estatística de Teste	p
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Positivo	32	16,1	103	20,8	13	25,5	0	0	148	19,4	X ²	0,050
Negativo	167	83,9	392	79,2	38	74,5	19	100	616	80,6		
Total	199	100	495	100	51	100	19	100	764	100		

4. Caracterização microbiológica

4.1. Espécie de *Candida spp*

A análise microbiológica revelou que, apesar de *C. albicans* ser a espécie de levedura predominante nas culturas requisitadas em todos os serviços hospitalares, parece haver uma relação estatisticamente significativa ($p=0,010$) entre a espécie isolada e a proveniência do pedido., como está descrito na Tabela 6.

Nas culturas realizadas por pedidos da Consulta Externa, *C. albicans* foi isolada em 90,3% dos pedidos (n=93). Da mesma forma, em contexto de Internamento, também *C. albicans* apresentou uma prevalência de 92,3% (n=12).

Nos pedidos realizados pela Consulta de Infertilidade, as espécies NCA corresponderam a 31,2% das culturas de exsudado vaginal.

Tabela 6 – Frequência absoluta e respetiva percentagem da espécie nos diferentes serviços hospitalares

Ano	Infertilidade		CE		Internamento		Total		Estatística de Teste	p
	N	%	N	%	N	%	N	%		
<i>C. albicans</i>	22	68,8	93	90,3	12	92,3	127	85,8	Teste Exato de Fisher	0,010
<i>C. glabrata</i>	7	21,9	5	4,9	0	0	12	8,1		
<i>C. parapsilosis</i>	2	6,3	3	2,9	0	0	5	3,4		
<i>C. lusitaniae</i>	0	0	2	1,9	0	0	2	1,4		
<i>C. kefyr</i>	0	0	0	0	1	7,7	1	0,7		
<i>C. krusei</i>	1	3,1	0	0	0	0	1	0,7		
Total	32	100	103	100	13	100	148	100		

5. Análise Comparativa

No sentido de avaliar a prevalência de *Candida spp* e identificar a espécie isolada nas variáveis em estudo, procedeu-se ao estudo comparativo.

Na variável “Idade”, a amostra em estudo foi dividida em 3 grupos: mulheres com idade < 15 anos; mulheres com idades entre 15 e 50 anos e um último constituído por mulheres com idade > 50 anos. O primeiro grupo é constituído por 2,1 % da amostra (n=16 mulheres), o segundo por 86% (n=657) e o último por 11,9% (n=91).

A variável “Residência” foi dividida em 2 grupos: Castelo Branco - 86,7% (n=663) e Outros Distritos – 13,3% (n=101).

A variável “Ano de diagnóstico” também foi dividida em 2 grupos: no primeiro foram incluídos os pedidos realizados até 2015 – 69,5% (n=531) e no segundo, de 2016 a 2021 – 30,5% (n=233).

5.1. Idade

5.1.1. Prevalência

Os resultados obtidos e apresentados na Tabela 7, revelam que as mulheres com idade 15-50, apresentam uma maior prevalência de *Candida spp* – 20,9% relativamente a adolescentes com idade < 15 anos – 6,3%, e do que em mulheres com > 50 anos – 11%, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,034$).

Tabela 7 – Frequência absoluta e respetiva percentagem da prevalência de *Candida spp* nos grupos etários

Resultado da Cultura	Idade <15		Idade 15-50		Idade >50		Total		Estatística de Teste	p
	N	%	N	%	N	%	N	%		
<i>Positivo</i>	1	6,3	520	20,9	10	11	148	19,4	X ²	0,034
<i>Negativo</i>	15	93,8	137	79,1	81	89	616	80,6		
Total	16	100	657	100	91	100	764	100		

5.1.2. Espécie

Como é possível observar na Tabela 8 apresentada a seguir, *C. albicans* foi a espécie mais frequentemente isolada nos 3 grupos etários em estudo.

Contudo, não foi encontrada relação estatisticamente significativa pelo Teste Exato de Fisher entre a espécie isolada em cultura e a idade das pacientes ($p\ value = 1,000$).

Tabela 8 – Frequência absoluta e respetiva percentagem da espécie de *Candida spp* nos grupos etários

Espécie	Idade <15 anos		Idade 15-50 anos		Idade > 50 anos		Total		Estatística de Teste	p
	N	%	N	%	N	%	N	%		
<i>C. albicans</i>	1	100	117	85,4	9	90	127	85,8	Teste exato de Fisher	1,000
NCA	0	0	20	14,6	1	10	21	14,2		
Total	1	100	137	100	10	100	148	100		

5.2. Residência

5.2.1 Prevalência

Na Tabela 9 é possível constatar que a prevalência de *Candida spp* em ambos os grupos de distritos foi semelhante. Nas mulheres com residência em Castelo Branco verificou-se uma prevalência de 19,2% (n=127), enquanto nos Outros Distritos foi ligeiramente superior – 20,8% (n=21).

O teste do Qui-Quadrado evidenciou que não existe uma relação estatisticamente significativa entre a prevalência de *Candida spp* e o distrito de residência ($p=0,698$).

Tabela 9 – Frequência absoluta e respetiva percentagem da prevalência de *Candida spp* por distritos

Resultado da Cultura	Castelo Branco		Outros Distritos		Total		Estatística de Teste	p
	N	%	N	%	N	%		
<i>Positivo</i>	127	19,2	21	20,8	148	19,4	X ²	0,698
<i>Negativo</i>	536	80,8	80	79,2	616	80,6		
Total	663	100	101	100	764	100		

5.2.2. Espécie isolada

Como é possível observar na Tabela 10, *C. albicans* foi a espécie mais frequentemente isolada nos 2 grupos em estudo. Também para esta variável, não se encontrou diferenças estatisticamente significativas entre a espécie isolada e o distrito onde as utentes residem ($p=0,508$).

Tabela 10 – Frequência absoluta e respetiva percentagem da espécie de *Candida spp* por distritos

Espécie	Castelo Branco		Outros distritos		Total		Estatística de Teste	p
	N	%	N	%	N	%		
<i>C. albicans</i>	108	85	19	90,5	127	85,8	X ²	0,508
<i>NCA</i>	19	15	2	9,5	1	14,2		
Total	127	100	21	100	148	100		

5.3. Ano de diagnóstico

5.3.1. Prevalência

Os resultados obtidos e apresentados na Tabela 11, revelam que de 2011 a 2015, 20,7% das culturas realizadas tiveram um resultado positivo. De 2016 a 2021, a prevalência de *Candida spp* foi de 16,3%.

Apesar da prevalência ser mais elevada nos primeiros 5 anos do estudo, o teste do Qui-Quadrado mostrou que esta diferença não é estatisticamente significativa ($p=0,165$).

Tabela 11 – Frequência absoluta e respectiva percentagem da prevalência de *Candida spp* em dois períodos

Resultado da Cultura	Anos [2011-2015]		Anos [2016-2021]		Total		Estatística de Teste	p
	N	%	N	%	N	%		
<i>Positivo</i>	110	20,7	38	16,3	148	19,4	X ²	0,165
<i>Negativo</i>	421	79,3	195	83,7	616	80,6		
Total	531	100	233	100	764	100		

5.3.2. Espécie isolada

Relativamente à prevalência da espécie durante os dois períodos em estudo, não se encontrou diferenças estatisticamente significativas entre a espécie isolada e o intervalo de anos em que a amostra foi colhida ($p=0,594$).

Tabela 12 – Frequência absoluta e respectiva percentagem da espécie de *Candida spp*

Espécie	Anos [2011-2015]		Anos [2016-2021]		Total		Estatística de Teste	p
	N	%	N	%	N	%		
<i>C. albicans</i>	93	84,5	34	89,5	127	85,8	X ²	0,594
<i>NCA</i>	17	15,5	4	10,5	1	14,2		
Total	110	100	38	100	148	100		

Discussão

Relativamente à caracterização sociodemográfica da amostra total em estudo, a variável idade tem um papel importante no isolamento de *Candida spp* na cultura. Cerca de 75% das mulheres a quem foi efetuado o pedido de cultura estavam entre a 2^a e a 4^a década de vida. Nas mulheres com idade entre 15 e 50 anos, a prevalência de *Candida spp* foi de 20,9%; enquanto nas mulheres com idade inferior a 15 anos, a prevalência foi de 6,3%, e em mulheres com > 50 anos, de 11%, sendo esta diferença estatisticamente significativa (p value = 0,034).

Estes dados estão consonantes com a literatura, uma vez que os estudos demonstram haver uma maior prevalência de VVC em mulheres em idade reprodutiva, menor incidência em crianças e é incomum mulheres em pós-menopausa, que não fazem terapia de substituição hormonal ou não apresentem condições subjacentes, como diabetes ou estados de imunossupressão. (23) O aumento da infeção por *Candida spp* nesta faixa etária, aparenta estar associada aos estrogénios. Estas hormonas promovem um aumento nos níveis de glicogénio nas células epiteliais vaginais, o que favorece o crescimento e adesão de espécies de *Candida* às células epiteliais vaginais. (1,3,24,25)

Ainda na caracterização sociodemográfica, analisando o distrito de residência das mulheres em estudo, foi possível concluir que há uma associação significativa entre ser de Castelo Branco e o pedido de cultura ter sido efetuado pelos “Outros Serviços” (n=526; 93,1%), quando comparadas com as mulheres cujo pedido foi efetuado pela Infertilidade e são de Castelo Branco (n=137; 68,8%). Esta associação deve-se ao facto de haver um elevado número de pessoas de diferentes proveniências a recorrer à consulta de Infertilidade.

Da análise da prevalência de *Candida spp*, segundo distribuição geográfica, não foi possível encontrar diferenças significativas entre as utentes que residiam no distrito Castelo Branco e as dos “Outros distritos”. A prevalência foi de 19,2% nas primeiras, e de 20,8%, no segundo grupo.

Estes dados estão consonantes com outros estudos realizados na Europa: J Jaqueti Aroca, *et al* (26) desenvolveu um estudo retrospectivo em Espanha a comparar a prevalência de CVV em mulheres espanholas e imigrantes e observou uma prevalência de 25,7% e de 28,5%, respetivamente. Um estudo desenvolvido de 2012 a 2016 na Grécia por Sofia Marak, *et al*, reportou uma prevalência de CVV em 11,9% das participantes (27); em Itália, Tibaldi *et al* (1) estimou uma prevalência de CVV de 19,5%, e de 11,6% em mulheres assintomáticas - colonização.

Em Portugal, apenas um estudo foi realizado até à data de hoje. Esta investigação realizada no Norte do país por Gonçalves, et al (4), analisou, com recurso a técnica de PCR, 470 esfregaços vaginais. Evidenciaram uma incidência de colonização vaginal por *Candida spp* em mulheres assintomáticas de 63,7% e de infeção em 74.4% das participantes. (4) Estes valores não estão de acordo com os que foram encontrados no nosso estudo. Ainda assim, é amplamente reconhecido que a incidência de CVV varia de acordo com a região, a população estudada e o período de pesquisa do estudo. (4,11). Estas diferenças no isolamento de *Candida spp*. da mucosa vaginal podem ser atribuídas à utilização de um método de diagnóstico diferente. De facto, os autores referem que uma das etapas utilizadas no diagnóstico, envolvia o enriquecimento da amostra com meios de cultura de crescimento líquido e sólido, permitindo a deteção de *Candida spp*. presentes em baixas concentrações. (4) Do mesmo modo, estas diferenças também podem estar associadas a hábitos culturais distintos das diferentes regiões do país, especialmente em relação à higiene íntima. Esse fator está diretamente relacionado com a autocontaminação, uma vez que esta levedura pertence à microbiota normal do trato gastrointestinal. (4,7) Ainda assim, uma alta incidência nessa região não deve ser ignorada.

A CVV é uma importante causa de morbidade e tem um impacto económico considerável, e apesar da sua crescente importância a nível global, não se observou um aumento do recurso ao laboratório no CHUCB para o diagnóstico de candidíase. Uma provável explicação para este facto é que, segundo as diretrizes da Sociedade Internacional para o estudo da doença vulvovaginal, a cultura, apesar de ser *Gold Standard* para diagnosticar CVV, geralmente é dispensável numa mulher com CVV não complicada, dado que a maioria das pacientes melhora com o tratamento standard. No entanto, em mulheres com CVV complicada, a cultura é útil para confirmar o diagnóstico, identificar a espécie de levedura causadora da infeção e determinar a sua suscetibilidade farmacológica. (11)

A candidíase vulvovaginal não complicada define-se por episódios esporádicos (ocorrendo dois ou menos por ano), com sintomas leves a moderados, geralmente é causada por *C. albicans* e afeta mulheres saudáveis, sem fatores predisponentes. Por outro lado, a CVV complicada inclui mulheres com algum dos seguintes fatores: infeção grave, episódios recorrentes (definidos como três ou mais episódios no ano anterior), presença de fatores predisponentes (como gravidez, diabetes, imunossupressão), ou infeções por *CNA*. Geralmente, as mulheres com CVV complicada requerem tratamentos mais agressivos. (11)

Segundo as recomendações da Sociedade Internacional para o estudo da doença vulvovaginal, o diagnóstico, num episódio inicial, requer correlação de achados clínicos e confirmação laboratorial de *Candida spp*. Recomenda-se a realização de exames laboratoriais de consultório, como a verificação do pH vaginal, o teste de Whiff (solução salina, 10% de hidróxido de potássio) e análise microscópica. Em mulheres com CVV, o pH geralmente é normal, o teste de whiff é negativo e o exame microscópico revelará blastosporos, pseudo-hifas ou hifas ou outros elementos fúngicos. (11)

No presente estudo, observou-se uma prevalência de *Candida spp*. nas mulheres sintomáticas de 20,5 % e nas mulheres assintomáticas de 16,1%. Estes dados levam -nos a concluir que há uma insuficiência no diagnóstico clínico. Uma provável explicação para este achado, deve-se ao facto de os sintomas serem amplamente inespecíficos, também presentes noutras infeções vaginais. Assim, estes não devem ser usados isoladamente para o diagnóstico clínico de infeção, já que isso pode levar a um diagnóstico insuficiente ou errado. (16) Esta constatação vai de encontro ao estudo de Buyukbayrak, E, (28) que, de um total de 460 mulheres sintomáticas, 89,8% tinham recebido um diagnóstico clínico, enquanto apenas 36% delas apresentava um diagnóstico microbiológico.

No presente estudo, a espécie predominante encontrada nas culturas foi *C. albicans*, tanto no grupo das mulheres sintomáticas como das mulheres sem sintomas, apresentando uma prevalência de 90,5% e 68,8%, respetivamente. Encontrou-se uma relação estatisticamente significativa entre apresentar sintomas e a espécie da levedura em causa na infeção ser *C. albicans* ($p\text{ value} = 0,010$). Ademais, a literatura refere que as infeções causadas por espécies *NCA* frequentemente apresentam sintomas menos exuberantes em comparação com as vaginites causadas por *C. albicans* (11,21) o que pode contribuir para uma insuficiência no seu diagnóstico, pelo que o clínico deve estar atento a isso.

No que diz respeito às espécies isoladas, a literatura publicada não é consensual relativamente a esta variável, e é possível encontrar estudos em que *C. albicans* representa > 80% dos isolados identificados, (6,19,22,27,29) e outros que referem um aumento de espécies *NCA* nos últimos anos, apresentando prevalências destas espécies de até 45% dos casos de VVC (16,18,21,30). Inclusive, Gonçalves, et al (4), responsável pelo estudo desenvolvido em Portugal citado anteriormente, encontrou uma prevalência de espécies *NCA* de 40,8% na população em estudo.

Tal não se verificou no nosso estudo, inclusivamente, observou-se um aumento da prevalência de *C. albicans* no segundo período do estudo (2016-2021). No primeiro período (2011-2015) a prevalência estimada foi de 84,5% e no segundo de 89,5%. Ainda assim, esta diferença não se mostrou estatisticamente significativa ($p = 0,594$).

Das espécies NCA, *C. glabrata*, foi a segunda espécie mais isolada em cultura, representando 21,9% das culturas nas mulheres assintomáticas, e de 4,3% nas que se apresentam com sintomas. Esta informação é consistente com a descoberta de que as espécies NAC são mais comumente encontradas em mulheres assintomáticas do que naquelas com infecções sintomáticas. (21) Também em estudos prévios, *C. glabrata* foi referida como a segunda espécie mais prevalente nas vulvovaginites. (16,21) Alguns fatores de risco associados à infecção por *C. glabrata* incluem diabetes tipo 2, mulheres mais velhas e estar na pós-menopausa. (16)

Por fim, os resultados obtidos neste trabalho não evidenciaram associação significativa entre as espécies de leveduras identificadas e as variáveis em estudo: idade das pacientes ($p\ value = 1,000$), distrito ($p\ value = 0,508$), e o período do diagnóstico ($p\ value = 0,594$). *C. albicans* foi a espécie predominante, correspondendo a aproximadamente 85% dos isolados em todas as variáveis em estudo. Não foi possível encontrar na literatura estudos a contestar ou corroborar estes achados, pelo que será necessário proceder a mais investigações.

Conclusão

Da presente investigação conclui-se que entre 2011 e 2021 identificaram-se 148 isolados de *Candida spp*, de um total de 764 amostras recolhidas para cultura de exsudado vaginal, no CHUCB.

Conclui-se que, nas utentes que frequentam este hospital, *Candida spp* apresenta uma prevalência de CVV de 20,5%, e de colonização assintomática de 16,1%.

Nas mulheres com idade entre 15 e 50 anos, a prevalência de *Candida spp* encontrada foi de 20,9%, sendo esta relativamente superior aos outros grupos etários e de forma estatisticamente significativa.

A espécie mais frequentemente isolada nas culturas foi *C. albicans*, apresentando uma prevalência de 90,5% e 68,8% em sintomáticas e assintomáticas, respetivamente. Das espécies *NCA*, *C. glabrata* foi a espécie predominante, seguida de *C. parapsilosis*. Neste estudo, de forma inesperada, observou-se um aumento da prevalência de *C. albicans* ao longo dos anos relativamente ao número total isolados de *Candida spp*.

Destaca-se também a necessidade de realização de um diagnóstico mais preciso, que se baseie não somente nas apresentações clínicas, mas também na identificação da levedura.

As infeções vaginais causadas por *Candida spp* representam uma grande morbidade nas mulheres afetadas. A constante mudança nos padrões epidemiológicos é uma realidade, e varia dependendo da localização e o período de pesquisa. Por isso, é importante a realização de novos estudos epidemiológicos em diferentes regiões de Portugal, a estimar a prevalência de *Candida spp*, a distribuição de espécies em causa e ainda procurar aprofundar conhecimentos acerca de possíveis fatores de risco predisponentes para a colonização e infeção.

Limitações do estudo

Embora o estudo tenha utilizado uma amostra considerável, analisando todos pedidos de cultura para *Candida spp* de exsudados vaginais no CHUCB durante os 11 anos do estudo, os resultados obtidos não podem ser generalizados para toda a população portuguesa. Portanto, a aplicabilidade dos resultados é limitada à população que é atendida por este hospital específico.

Outra das limitações consiste na tipologia do estudo. Trata-se de um estudo observacional, analítico e retrospectivo, e a recolha dos dados ao consultar os processos clínicos, está

sujeito a enviesamentos. É possível que tenha havido perda de informações, imprecisões na colheita dos dados e ausência de registo de informações cruciais por parte do médico assistente.

Inicialmente, o estudo foi desenhado para obter mais informações acerca das pacientes, como a presença de antecedentes pessoais relevantes e de fatores de risco para CVV (presença de diabetes mellitus mal controlada; toma recente de antibiótico; toma de contraceptivos; condições imunossupressoras) ou presença de diagnósticos prévios de CVV. Estes dados permitir-nos-iam aumentar a robustez do estudo e consequentes conclusões. No entanto, não foi possível prosseguir com a recolha dos dados dessas variáveis, uma vez que os registos clínicos são escassos ou a informação apresenta va-se dispersa nas diversas consultas.

Finalmente, a falta de literatura científica em Portugal sobre a prevalência de *Candida spp* tornou desafiadora a comparação dos resultados em nível nacional.

Bibliografia

1. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors [Internet]. Vol. 42, Critical Reviews in Microbiology. Taylor and Francis Ltd; 2016 Nov [cited 2023 Jan 30]. Available from: <https://doi.org/10.3109/1040841X.2015.1091805>
2. Luciano Andrioli J, Simone Andrade Oliveira G, Barreto S, Sousa L, Cristina Haun De Oliveira M. Frequency of yeasts in vaginal fluid of women with and without clinical suspicion of vulvovaginal candidiasis [Internet]. 2009 Jun [cited 2023 Jan 30]. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032009000600006>
3. Sasani E, Rafat Z, Ashrafi K, Salimi Y, Zandi M, Soltani S, et al. Vulvovaginal candidiasis in Iran: A systematic review and meta-analysis on the epidemiology, clinical manifestations, demographic characteristics, risk factors, etiologic agents and laboratory diagnosis. Microb Pathog [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Feb 4];154. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104802>
4. Fernandes Â, Azevedo N, Valente A, Dias M, Gomes A, Nogueira-Silva C, et al. Vulvovaginal candidiasis and asymptomatic vaginal colonization in Portugal: Epidemiology, risk factors and antifungal pattern. Med Mycol [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 Feb 4];60(5). Available from: <https://doi.org/10.1093/mmy/myac029>
5. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis [Internet]. Vol. 369, www.thelancet.com. 2007 [cited 2023 Jan 29]. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60917-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60917-9)
6. Sustr V, Foessleitner P, Kiss H, Farr A. Vulvovaginal candidosis: Current concepts, challenges and perspectives [Internet]. Vol. 6, Journal of Fungi. MDPI AG; 2020 [cited 2023 Feb 7]. p. 1–14. Available from: <https://doi.org/10.3390/jof6040267>
7. Brandolt TM, Klafke GB, Gonçalves CV, Bitencourt LR, Martinez AMB de, Mendes JF, et al. Prevalence of *Candida spp.* in cervical-vaginal samples and the in vitro susceptibility of isolates. Brazilian Journal of Microbiology [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Feb 7];48(1):145–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.09.006>
8. Willems HME, Ahmed SS, Liu J, Xu Z, Peters BM. Vulvovaginal candidiasis: A current understanding and burning questions [Internet]. Vol. 6, Journal of Fungi.

- MDPI AG; 2020 [cited 2023 Feb 6]. Available from: <https://doi.org/10.3390/jof6010027>
9. Mendling W. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). *Mycoses* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2023 Feb 7];58(S1):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1111/myc.12292>
 10. Sabino R, Veríssimo C, Brandão J, Martins C, Alves D, Pais C, et al. Serious fungal infections in Portugal. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 Feb 8];36(7):1345–52. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10096-017-2930-y>
 11. Vieira-Baptista P, Stockdale CK, Sobel J, editors. *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Vaginitis* [Internet]. International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Vaginitis. Lisbon: Ad Médic, Lda.; 2023 [cited 2023 Apr 5]. Available from: <https://doi.org/10.59153/adm.rdtv.001>
 12. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: Biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance [Internet]. Vol. 36, *FEMS Microbiology Reviews*. 2012 [cited 2023 Feb 9]. p. 288–305. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00278.x>
 13. Grigoriou O, Baka S, Makrakis E, Hassiakos D, Kapparos G, Kouskouni E. Prevalence of clinical vaginal candidiasis in a university hospital and possible risk factors. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2023 Feb 10];126(1):121–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.09.015>
 14. Ganeshkumar A, Nagarajan P, Mahalingam P, Balasubramanian S, Archunan PA, Govindaraju A, et al. Antifungal susceptibility and virulence profile of candida isolates from abnormal vaginal discharge of women from southern India. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Feb 10];254:153–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.09.021>
 15. Faria-Ramos I, Neves-Maia J, Ricardo E, Santos-Antunes J, Silva AT, Costa-de-Oliveira S, et al. Species distribution and in vitro antifungal susceptibility profiles of

- yeast isolates from invasive infections during a Portuguese multicenter survey. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* [Internet]. 2014 Nov 11 [cited 2023 Feb 11];33(12):2241–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2471-1>
16. Neal CM, Martens MG. Clinical challenges in diagnosis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *SAGE Open Med* [Internet]. 2022 Jan [cited 2023 Feb 11];10:205031212211152. Available from: <https://doi.org/10.1177/20503121221115201>
 17. Barata TS. Relação entre a ineficácia clínica do tratamento da candidose vulvovaginal por azoles e os perfis de suscetibilidade em estirpes isoladas de casos crónicos [Internet]. [Covilhã]: UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR; 2014 [cited 2023 Feb 11]. Available from: <http://hdl.handle.net/10400.6/5567>
 18. Hashemi SE, Shokohi T, Abastabar M, Aslani N, Ghadamzadeh M, Haghani I. Species distribution and susceptibility profiles of *Candida* species isolated from vulvovaginal candidiasis, emergence of *C. Lusitaniae*. *Curr Med Mycol*. 2019;5(4):26–34.
 19. Tortelli BA, Lewis WG, Allsworth JE, Member-Meneh N, Foster LR, Reno HE, et al. Associations between the vaginal microbiome and *Candida* colonization in women of reproductive age. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. Mosby Inc.; 2020 [cited 2023 Feb 11]. p. 471.e1-471.e9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.10.008>
 20. Palmeira-de-Oliveira R, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J. New strategies for local treatment of vaginal infections [Internet]. Vol. 92, *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier B.V.; 2015 [cited 2023 Feb 11]. p. 105–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.06.008>
 21. Makanjuola O, Bongomin F, Fayemiwo SA. An update on the roles of non-albicans candida species in vulvovaginitis [Internet]. Vol. 4, *Journal of Fungi*. MDPI AG; 2018 [cited 2023 Feb 11]. Available from: <https://doi.org/10.3390/jof4040121>
 22. Mtibaa L, Fakhfakh N, Kallel A, Belhadj S, Belhaj Salah N, Bada N, et al. Les candidoses vulvovaginales : étiologies, symptômes et facteurs de risque. *J Mycol Med* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Feb 11];27(2):153–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2010.01.001>

23. Foxman B, Muraglia R, Dietz JP, Sobel JD, Wagner J. Prevalence of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis in 5 European Countries and the United States: Results From an Internet Panel Survey [Internet]. 2013 [cited 2023 Apr 15]. Available from: www.ipsos.com
24. D'Enfert C, Kaune AK, Alaban LR, Chakraborty S, Cole N, Delavy M, et al. The impact of the fungus-host-microbiota interplay upon *Candida albicans* infections: Current knowledge and new perspectives [Internet]. Vol. 45, FEMS Microbiology Reviews. Oxford University Press; 2021 [cited 2023 Apr 15]. Available from: <https://doi.org/10.1093/femsre/fuaa060>
25. Dennerstein GJ, Ellis DH. Oestrogen, glycogen and vaginal candidiasis. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology [Internet]. 2001 [cited 2023 Apr 18];41(3):326–8. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2001.tb01238.x>
26. Aroca JJ, Martínez PR, Esteban LMM, González AMF, García-Arata I, Menchero SP. Epidemiology and etiology of vulvovaginal candidiasis in spanish and immigrants' women in fuenlabrada (madrid). Revista Espanola de Quimioterapia [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Apr 18];33(3):187–92. Available from: <http://www.doi.org/10.37201/req/099.2019>
27. Maraki S, Mavromanolaki VE, Stafylaki D, Nioti E, Hamilos G, Kasimati A. Epidemiology and antifungal susceptibility patterns of *Candida* isolates from Greek women with vulvovaginal candidiasis. Mycoses [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Apr 18];62(8):692–7. Available from: <https://doi.org/10.1111/myc.12946>
28. Esim Buyukbayrak E, Kars B, Karsidag AYK, Karadeniz BI, Kaymaz O, Gencer S, et al. Diagnosis of vulvovaginitis: Comparison of clinical and microbiological diagnosis. Arch Gynecol Obstet [Internet]. 2010 Nov [cited 2023 Apr 18];282(5):515–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1498-x>
29. Vermitsky JP, Self MJ, Chadwick SG, Trama JP, Adelson ME, Mordechai E, et al. Survey of vaginal-flora *Candida* species isolates from women of different age groups by use of species-specific PCR detection. J Clin Microbiol [Internet]. 2008 Apr [cited 2023 Apr 19];46(4):1501–3. Available from: <https://doi.org/10.1128/JCM.02485-07>
30. Anh DN, Hung DN, Tien TV, Dinh VN, Son VT, Luong NV, et al. Prevalence, species distribution and antifungal susceptibility of *Candida albicans* causing vaginal

discharge among symptomatic non-pregnant women of reproductive age at a tertiary care hospital, Vietnam. BMC Infect Dis [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Apr 19];21(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06192-7>

Anexos

Anexo I: Autorização do Presidente da Comissão de Ética do CHUCB

Comunicação de parecer **Externo** Caixa de entrada



CHCBeira - Comissão de Ética 8/06/2022

para mim, Manuel ▾



Ex.ma Senhora Investigadora:
Maria Inês da Rocha Pereira

Por indicação do Sr. Presidente da Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, Prof. Doutor Manuel Passos Morgado, comunica-se ter sido emitido em 2022/06/0 parecer favorável (sem observações) à realização do Estudo nº 31/2022 – “Infeção por *Candida spp* no Centro Hospitalar Cova da Beira “

O mesmo foi remetido ao Gabinete de Investigação e Inovação e o seu teor poderá ai ser consultado.

Salienta-se que este parecer não dispensa eventuais requisitos ou procedimentos por parte do Responsável pelo Acesso à Informação (RAI) ou do Encarregado de Proteção de Dados (EPD) desta instituição, no âmbito do previsto no Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD) ou noutra legislação aplicável quanto a acesso, tratamento e proteção de dados.

A realização do estudo carece da necessária autorização por parte do Ex.mo Conselho de Administração do CHUCB e que no seu decurso pode ser sujeito a auditorias.

Com os melhores cumprimentos,

O Secretariado da CE do CHUCB
Sónia Nunes

CHCBeira - Comissão de Ética

Comissão de Ética

Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira

Sede | Quinta do Alvito | 6200 – 251 Covilhã

Tlm: | Tel: | Fax:

www.chcbeira.min-saude.pt/

PENSE ANTES DE IMPRIMIR



SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE

não paramos
ESTAMOS ON
SAÚDE

Centro Hospitalar **Universitário**
Cova da Beira, E.P.E.
Covilhã / Fundão

[VER TODA A MENSAGEM](#)