

Candidíase Vulvovaginal em Mulheres Infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

Vulvovaginal Candidiasis in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women

ZÉLIA BRAZ VIEIRA DA SILVA PONTES¹
CAMILA FIGUEIREDO NÓBREGA²
JOANA D'ARC MORAIS DA SILVEIRA FRADE³
MARIA DE FÁTIMA LEITE MADRUGA³
OTÁVIO SOARES DE PINHO NETO³
IAPONIRA CORTEZ COSTA DE OLIVIERA⁴
JOZEMAR PEREIRA DOS SANTOS⁵

RESUMO

Objetivos: Avaliar achados clínicos e microbiológicos de candidíase vulvovaginal (CVV) em mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). **Material e Métodos:** Estudo prospectivo (agosto de 2003 a julho de 2006) de CVV em mulheres assistidas no Serviço de Assistência Especial Materno-Infantil HIV/AIDS do Hospital Universitário Lauro Wanderley. O material clínico, obtido por zagaratoas vaginais, foi processado (Gram e semeio em CHROMagar Candida) e as leveduras foram identificadas pelos métodos clássicos. **Resultados:** Foram estudadas 62 mulheres infectadas pelo HIV. Os sinais e sintomas de CVV apresentados por 42% das mulheres foram (múltipla resposta): secreção vulvovaginal (84,6%), prurido (65,4%), ardor (34,6%) e/ou placas (34,6%). *Candida albicans* (69,2%), *C. glabrata* (15,4%), *C. tropicalis* (11,5%) e *C. krusei* (3,9%) foram as espécies identificadas. Fatores de riscos como parâmetro imunológico (linfócitos T CD4), gestação e uso de TARV foi respectivamente significativo ($p = 0,006$) e não significativos ($p = 0,787$ e $p = 0,305$) com CVV. **Conclusões:** CVV foi frequente em mulheres HIV, tendo sido observado associação com a contagem de T CD4 (≤ 200 células/mm³). A caracterização microbiológica e o correto diagnóstico são importantes. No entanto, é oportuna a ampliação do tamanho amostral e a introdução de um grupo controle de mulheres não infectadas pelo HIV.

DESCRIPTORIOS

Candidíase vulvovaginal. Vírus da imunodeficiência humana. Sinais e sintomas. Fatores de risco.

SUMMARY

Objective: To evaluate the clinical and mycological findings of vulvovaginal candidiasis (VVC) in HIV-infected women. **Material and Methods:** Prospective study (August 2003 to July 2006) of VVC in women assisted the Department of Special Assistance Maternal-Child HIV/AIDS of University Hospital Lauro Wanderley. The clinical material, obtained by vaginal swabs, was processed (Gram and seeded in CHROMagar Candida) and the yeasts were identified using the classic method. **Results:** We studied 62 HIV-infected women. The signs and symptoms of VVC presented by 42% different women were (multiple answers): vulvovaginal secretion (84.6%), pruritus (65.4%), burning (34.6%) and/or plates (34.6%). *C. albicans* (69.2%), *C. glabrata* (15.4%), *C. tropicalis* (11.5%) and *C. krusei* (3.9%) were species identified. Risk factors such as immunologic parameter (T CD4), pregnancy and use of TARV was respectively significant ($p = 0.006$) and not significant ($p = 0.787$; $p = 0.305$) with VVC. **Conclusion:** CVV was common in HIV-infected women, having been observed association with CD4 T counts (≤ 200 cells/mm³). The microbiological characterization and correct diagnosis are important. However, it is advisable to increase the sample size and the introduction of a control group of HIV-uninfected women.

DESCRIPTORS

Vulvovaginal candidiasis. Human immunodeficiency virus. Signs and symptoms. Risk factors.

1 Profª Departamento de Ciências Farmacêuticas - Centro de Ciências da Saúde Laboratório de Micologia – UFPB

2 Aluna de Iniciação Científica Curso de Graduação em Medicina - Centro de Ciências Médicas – UFPB

3 Médica do Serviço de Assistência Especializado Materno-Infantil HIV/AIDS - Hospital Universitário Lauro Wanderley – CCS – UFPB

Enfermeira do Serviço de Assistência Especializado Materno-Infantil HIV/AIDS -Hospital Universitário Lauro Wanderley – CCS – UFPB

Profª do Departamento de Estatística, Centro de Ciências Exatas e da Natureza – UFPB

Vulvovaginite por espécies de *Candida* frequentemente ocorre na população feminina infectada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (OLIVEIRA *et al.*, 2008), cujo processo inflamatório da mucosa vaginal é induzido pela levedura que facilita a transmissão e/ou infecção pelo HIV. Fatores de risco outros como o uso de antibióticos, corticóides e anticoncepcionais hormonais, *diabetes mellitus*, vestimentas inadequadas, absorventes, duchas vaginais, vida sexual, gestação, podem predispor a candidíase vulvovaginal (CVV) (ÁLVARES *et al.*, 2007; DUERR *et al.*, 2003; LACAZ *et al.*, 1980; SEBITLOANE, 2005).

Na fase aguda, esta infecção caracteriza-se por ardor e prurido vulvar e corrimento vaginal e na fase crônica predomina o corrimento, prurido e disúria (LACAZ *et al.*, 1980). *C. albicans* é responsável pela maioria dos casos e *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. krusei* podem também ser agentes (BOATTO *et al.*, 2007; FERRAZZA *et al.*, 2005; IMAN *et al.*, 1990; SOBEL *et al.*, 1998). A eliminação ou redução de fatores de risco, das fontes de re-infecção e um tratamento com drogas tópicas e/ou orais (azóis e poliênicos) é recomendado (DUERR *et al.*, 2003; GALLE; GIANINI, 2004; HOWARD, 2002; SOBEL *et al.*, 2002; VAZQUEZ *et al.*, 1999).

Os objetivos desse estudo foram de avaliar os achados clínicos e microbiológicos de CVV em mulheres infectadas pelo HIV e de verificar uma possível associação com o nível de linfócitos CD4, gestação e uso de terapia antiretroviral combinada (TARV), uma vez que em nosso meio, não há relatos sobre o assunto.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo prospectivo, realizado no período de agosto de 2003 a julho de 2006. O mesmo foi aprovado pelo Comitê de Bioética do HULW da UFPB, cujas participantes assinaram o “termo de consentimento livre e esclarecido”.

Amostras de material vaginal foram obtidas de mulheres HIV⁺, recrutadas na primeira visita ginecológica ao Serviço de Assistência Especial Materno-Infantil HIV/AIDS (SAE) do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Este serviço tem um protocolo de atendimento pré-natal, mensal, para as mulheres grávidas HIV e de três vezes ao ano para as mulheres não grávidas HIV, mas que em algum momento estiveram grávidas.

Participaram do estudo 62 mulheres HIV, sendo 25 gestantes (em qualquer idade gestacional) e 37 não

gestantes. O atendimento foi prejudicado, uma vez que a maioria das mulheres era procedente de cidades do interior do Estado da Paraíba ou de Estados vizinhos.

Foi estabelecido um protocolo, o qual continha: idade, estado ou não de gestação, nível plasmático de HIV-1 RNA, contagem linfócitos T CD4 e uso de TARV. Níveis do anticorpo HIV-1 RNA foi pesquisado pelo método “Enzyme-linked Immunosorbent Assay” (ELISA) e confirmado por Imunofluorescência ou/e Western-blot com quantificação de linfócitos T CD4 e T CD8 e do RNA viral do HIV 1 (BRASIL, 2004). Estes procedimentos foram realizados no Laboratório Central de Saúde Pública do Estado da Paraíba (LACEN-PB).

A coleta de material vaginal foi realizada antes do início de qualquer terapêutica antifúngica e no momento da inclusão no estudo. As amostras foram colhidas através de swabs estéreis, os quais foram friccionados sobre toda a superfície do fundo de saco vaginal e posteriormente introduzidos em tubos contendo solução fisiológica estéril. No prazo de duas horas foram transportadas ao Laboratório de Micologia (LM), Departamento de Ciências Farmacêuticas (DCF), Centro de Ciências da Saúde (CCS) da UFPB, onde foram processadas.

Esfregaços foram confeccionados e corados pelo método Gram e, parte do material foi semeado no meio CHROMagar *Candida*[®], pela técnica de esgotamento. A incubação das placas foi a 30°C, por 7 dias. Colônias de cores e/ou tonalidades diferentes foram repicadas em ágar Sabouraud dextrose[®] separadamente para que se procedesse a identificação das espécies de leveduras.

Candida albicans foi identificada por exibir colônias verdes no CHROMagar *Candida*[®] e clamicoconídios no ágar fubá Tween 80. Isolados com análise micromorfológica sugestiva de espécies que não *C. albicans* foram submetidos à análise do perfil bioquímico, através da capacidade de assimilação e fermentação de fontes de carbono. Quando necessário foi realizado assimilação de fontes de nitrogênio, produção de urease e formação de ascósporos (KURTMAN, FELL, 1998).

Candidíase vulvovaginal foi considerada quando da presença das manifestações clínicas, Gram e cultura positiva para *Candida* spp. (SOBEL *et al.*, 1998). Nesta população, foi avaliada uma possível associação de CVV com os níveis de linfócitos T CD4 ($200 \leq$ linfócitos T CD4 > 200 células/mm³), gravidez e uso de TARV. Os dados foram submetidos à análise estatística, que constituiu no teste de associação de Qui-Quadrado (χ^2) (SIDNEY, 1975), utilizando o pacote estatístico SPSS[®] (NORUSIS, 2005).

RESULTADOS

Foram estudadas 62 mulheres infectadas pelo HIV, com diagnóstico confirmado por sorologia específica. A idade delas era compreendida entre 17 e 74 anos (média de 28,31 anos). Candidíase vulvovaginal (42%) foi diagnosticada, baseada na suspeita clínica e características microbiológicas (Gram e cultivo). Os sinais e sintomas apresentados por 26 mulheres foram variados (múltipla resposta): secreção vulvovaginal (84,6%), seguido de prurido (65,4%), ardor (34,6%) e/ou placas (34,6%).

O Gram da secreção vaginal confirmou a presença de leveduras, sendo visualizados blastoconídios com e sem brotamento e/ou pseudo-hifas. A partir do cultivo foram identificadas quatro espécies de *Candida* entre 26 cepas isoladas. *Candida albicans* foi a espécie mais freqüente (69,2%), seguida de *C. glabrata* (15,4%), *C. tropicalis* (11,5%) e *C. krusei* (3,9%).

O uso de TARV foi relatado por 34 (54,8%) mulheres. Os níveis de linfócitos T CD4 variou de 102 a 1.075 células/mm³ (média de 462,66 \approx 205,729 células/mm³) e da carga viral entre 88 a 130.000 cópias/ μ (média de 15.265,60 \approx 28.605,450 cópias/ μ). Quatorze mulheres apresentaram níveis de carga viral não detectável (< 80

cópias/ μ). Foi observado associação de CVV quando os níveis de linfócitos T CD4 foram divididos em dois grupos: 200 < linfócitos T CD4 \leq 200 células/mm³ (p = 0,010) e não associação com uso ou não de TARV (p = 0,305) (Tabela 1).

Entre as mulheres estudadas 25 estavam gestantes e delas 42,3% apresentaram CVV. Entre as 37 não gestantes o índice de CVV foi de 57,7%. Entretanto, a CVV não estava associada a gestação (p = 0,799) (Tabela 1).

DISCUSSÃO

No Brasil, a prevalência da infecção pelo HIV é de até 0,5%, sendo observada uma expansão da epidemia entre as mulheres e um deslocamento dos grandes centros urbanos da região sudeste para as demais regiões geográficas do país (BRASIL, 2004). O vírus HIV manifesta-se diferentemente entre mulheres e homens, especialmente se levarmos em consideração os sintomas precoces e as posteriores infecções oportunistas. As vulvovaginites constituem patologias oportunistas frequentes em mulheres, especialmente em idade adulta e quando infectadas pelo HIV (IMAN *et*

Tabela 1 - Distribuição de casos (62 mulheres) em número e porcentagem segundo a contagem de linfócitos, gestação, TARV e presença de candidíase vulvovaginal.

Linfócitos T CD4 (células/mm ³)*	Candidíase vulvovaginal		Total n (%)
	Ausente	Presente	
	n (%)	n (%)	
\leq 200	-	05 (19,2)	05 (8,1)
> 200	36 (100,0)	21 (80,8)	57 (91,9)
Total	36 (100,0)	26 (100,0)	62 (100,0)
Gestação **			
Ausente			
Presente	22 (61,1)14 (38,9)	15 (57,7)11 (42,3)	37 (59,7)25 (40,3)
Total	36 (100,0)	26 (100,0)	62 (100,0)
TARV***			
AusentePresente	14 (38,9)22 (61,1)	14 (53,8)12 (46,2)	28 (54,8)34 (45,2)
Total	36 (100,0)	26 (100,0)	62 (100,0)

* χ^2 obs. = 7,530; g.l. = 1 e p = 0,010

** χ^2 obs. = 0,073; g.l. = 1 e p = 0,799

*** χ^2 obs. = 1,364; g.l. = 1 e p = 0,305

Fonte: SAE/HULW/LM/UFPB

al., 1990; OLIVEIRA *et al.*, 2008; SOBEL *et al.*, 1998). Neste estudo, CVV foi diagnosticada em 42% de 62 mulheres infectadas pelo HIV. Resultado este próximo ao observado por DAHL *et al.* (1997), onde 31% da população com HIV apresentaram CVV.

Leveduras do gênero *Candida* estão presentes no trato genital de 10-15% das mulheres assintomáticas em idade reprodutiva (SEBITLONE, 2005). Uma variedade de sinais e sintomas de CVV como secreção, prurido, ardor e/ou placas foram observados em 26 das mulheres deste estudo. Estes dados mostram a importância da caracterização microbiológica para o correto diagnóstico, pois nem todas as vulvovaginites apresentam sinais e sintomas característicos e são por leveduras do gênero *Candida*. CARPENTER *et al.* (1991) relataram que 38% das mulheres infectadas pelo HIV apresentavam sintomas iniciais de CVV.

C. albicans é responsável por 60-70% dos casos de CVV. Neste estudo, *C. albicans* foi responsável por 69,2%, seguida de *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. krusei*. A identificação da espécie fúngica é importante no diagnóstico e tratamento das infecções, uma vez que *C. glabrata* e *C. krusei*, isoladas principalmente de pacientes imunocomprometidos têm apresentado resistência a drogas antifúngicas como o fluconazol (BOATTO *et al.*, 2007; GALLE, GIANINNI, 2004; IMAN *et al.*, 1990; SOBEL *et al.*, 1998;).

Postula-se que o risco de CVV em mulheres com baixa contagem de linfócitos T CD4 possa ser atribuído a deficiência na imunidade mediada por células (DUERR *et al.*, 1997; HELFGOTT *et al.*, 2000; WITKIN, 1991) e que as infecções vaginais aumentam a susceptibilidade de infecção pelo HIV, devido a uma diminuição na produção de peróxido de hidrogênio por Lactobacilos e da ruptura da barreira epitelial normal (SEBITLOANE, 2005). OLIVEIRA *et al.* (2008) ao analisarem apenas o grupo de mulheres infectadas pelo HIV, não observaram associação entre a frequência de candidíase e a

proporção de linfócitos T CD4. Entretanto, nesse estudo, foi observada associação, uma vez que apenas 19,2% das mulheres estudadas apresentaram níveis de linfócitos T CD4 ≤ 200 células/mm³ ($p = 0,010$).

A gestação constitui em um outro fator predisponente para CVV, sendo observado elevação do nível de estrogênio, aumento da quantidade de glicogênio na mucosa vaginal, com maior acidez, diminuição de Lactobacilos e da imunidade celular mediada, facilitando o crescimento da levedura (LACAZ *et al.*, 1980; McMELLIS *et al.*, 1977; SEBITLONE, 2005; TANAKA, 1998;). BURNS *et al.* (1997), estudando 605 mulheres HIV gestantes, identificaram *C. albicans* em 91,3% (167/183) de culturas positivas. Nesse estudo, *C. albicans* foi responsável por 100% dos casos de CVV em mulheres HIV⁺ gestantes; entretanto, não foi observado associação ($p = 0,799$).

COMENTÁRIOS

CVV foi frequente em mulheres HIV, tendo sido observado associação com contagem de linfócito T CD4 ($d < 200$ células/mm³). É oportuna a ampliação do tamanho amostral e a introdução de um grupo controle com mulheres HIV negativas. No entanto, a caracterização microbiológica e consequentemente correto diagnóstico dessa infecção são importantes nesta população.

AGRADECIMENTOS

Aos demais médicos e servidores do SAE/HULW, LM/UFPB e LACEN-PB/Secretaria de Saúde do Estado da Paraíba e ao Programa de Bolsa de Iniciação Científica (PIBIC)/Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) / UFPB.

REFERENCIAS

1. ÁLVARES CA, SVIDZINSHI TIE, CONSOLARO MEL. *Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras*. J Bras Med Lab 43(5): 319-327, 2007.
2. BOATTOHF, MORAES MS, MACHADOAP, GIRÃO MJBC, FISCHMAN O. *Correlação entre os resultados laboratoriais e os sinais e sintomas clínicos das pacientes com candidíase vulvovaginal e relevância das parcerias sexuais na manutenção da infecção em São Paulo, Brasil*. Rev Bras Ginecol Obstet 29(2): 80-84, 2007.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas Públicas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. *Guia de tratamento: Recomendações para profilaxia da transmissão materno-infantil do HIV e terapia anti-retroviral em gestantes*. Brasília-DF, 2004.
4. BRUNS DN, TUOMALA R, CHAND BH, HERSHOW R, MINKOFF H, RODRIGUEZ E, ZORRILA C, HAMMILL H, REGAN J. *Vaginal colonization or infection with Candida albicans in human immunodeficiency virus-infected women during pregnancy and during the postpartum period. Women and infants transmission study group*. Clin Infect Dis 24(2): 201-210, 1997.
5. CARPENTER CJC, MAYER KH, STEIN MD. *Human immunodeficiency virus infection in North American women: Experience with 200 cases and a review of the literature*. Medicine, 70: 307-325, 1991.
6. DAHL KM, KEATH EJ, POWDERLY WG. *Molecular epidemiology of mucosal candidiasis in HIV-positive women*. AIDS Rev Hum Retroviruses, 13: 485-491, 1997.
7. DUERRA, HEILIG CM, MEIKLE SF, CU-UVINS, KLEIN RS, ROMPALO A, SOBEL JD. *Incident and persistent vulvovaginal candidiasis among human immunodeficiency virus-infected women: Risk factors and severity*. Am J Obstet Gynecol 101 (Issue 3): 548-556, 2003.
8. DUERRA, SIERRA MF, FELDMAN J, CLARK LM, EHRLICH I, DEHOVITZ J. *Immune compromise and prevalence of Candida vulvovaginitis in human immunodeficiency virus-infected women*. Obstet Gynecol 90(2): 252-256, 1997.
9. FERRAZZA MSHS, MALUF MLF, CONSOLARO MEL, SHINABU CS, SVIDZINSKI TIE, BAYISYA MR. *Caracterização de leveduras isoladas da vagina e sua associação com candidíase vulvovaginal em duas cidades do sul do Brasil*. Rev Bras Ginecol Obstet 27(2): 58-63, 2005.
10. GALLE LC, GIANINI MJSM. *Prevalência e susceptibilidade de leveduras vaginais*. J Bras Med Lab 40(4): 229-236, 2004.
11. HELFGOTTA, ERIKSEN N, BUNDRICK CM, LORIMOR R, VAN ECKHOUT B. *Vaginal infections in human immunodeficiency virus-infected women*. Am J Obstet Gynecol 183(2): 347-55, 2000.
12. HOWARD J. *Treatment of complicated Candida vaginitis: Comparison of single and sequential doses of fluconazole*. Obstet Gynecol Sur 57(1): 26-27, 2002.
13. IMANN, CARPENTER CC, MAYER, K.H.; FISHERA, STEIN M, DANFORTH S. *Hierarchical pattern of mucosa Candida infections in HIV-seropositive women*. Am J Med 89: 142-146, 1990.
14. KURTMAN CP, FELL JW. *The yeasts, a taxonomic study*. 4ed. Elsevier, 1998, 1055p.
15. LACAZ CS, PETTINATIAH, SALEBIANA A. *Candidíase*. São Paulo: EPU, EDUSP, 1980, 189p.
16. McMELLIS D, PACOG M, MCLEOD M LAWSON J, PASQUALE SA. *Treatment of vulvovaginal candidiasis in pregnancy. A comparative study*. Obstet Gynecol 6: 674-678, 1977.
17. NORUSIS MJ. *SPSS Inc. SPSS for Windows-Base System User's Guide Release 12.0*, 2005.
18. OLIVEIRA PM, MASCARENHAS RE, FERRER SR, OLIVEIRARPCO, TRAVESSAIEM, GOMES MVC, GRASSI MFR. *Vulvovaginites em mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana*. Rev Bras Ginecol Obstet 30(3): 1-7, 2008.
19. SEBITLOANE MH. *HIV and gynecological infections. Best practice & research*. Clin Obstet Gynecol 2: 231-241, 2005.
20. SIDNEY S. *Estatística não paramétrica para ciências do comportamento*. São Paulo: Ed. Mc Graw-Hill do Brasil Ltda, 1975, 356p.

21. SOBEL JD, FARO M.D, FORCE RW *et al.* *Vulvovaginal candidiasis: Epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations.* Am J Obstet Gynecol 178(2): 203-211, 1998.
22. SOBEL JD, KAPERINICK P, ZERVOS M FORCE, RW, FOXMAN B, LEDGER WJ, NYIRJESY PR, REED BD, SUMMERS PR. *Treatment of complicated Candida vaginitis: Comparison of single and sequential doses of fluconazole.* Obstet Gynecol Sur 57(1): 26-27, 2002.
23. TANAKA D. *Management of vaginal candidiasis: A review.* Ped Infec Dis J 17(8): 746-747, 1998.
24. VAZQUEZ JA, SOBEL JD, PENG G. *Evolution of vaginal Candida species recovered from human immunodeficiency virus-infected women reciving fluconazole profilaxis: The emergence of Candida glabrata?* Clin Infect Dis 28: 1025-1031, 1999.
25. WITKLIN S. *Immunologic factors influencing susceptibility to recurrent candidal vaginitis.* Clin Obstet Gynecol 34: 662-668, 1991.

CORRESPONDÊNCIA

Zélia Braz Vieira da Silva Pontes
Laboratório de Micologia, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, Cidade Universitária, Castelo Branco III, 59.039.900 - João Pessoa - Paraíba - Brasil

Email
ponteszelia@hotmail.com