

TERAPIAS PARA O TRATAMENTO DE CANDIDÍASE VULVOVAGINAL

THERAPIES FOR THE TREATMENT OF VULVOVAGINAL CANDIDIASIS

ELLEN GILNAYA REIS COSTA¹, ANA CLAUDIA CAMARGO CAMPOS², ÁLVARO PAULO SILVA SOUZA³

1. Bacharel em Farmácia pela Faculdade Estácio de Sá de Goiás-FESGO; 2. CEO ITH, Doutora em Medicina Tropical IPTSP/UFG/UFTM. 3. Docente do curso de Farmácia da Faculdade Estácio de Sá de Goiás-FESGO

* Avenida Goiás, Quadra 2.1, Lote Área, Loja 2, , 2151 - Setor Central. CEP: 74063010. alvaro.farmaceutico@hotmail.com

Recebido em 03/08/2020. Aceito para publicação em 29/09/2020

RESUMO

A candidíase vulvovaginal é uma infecção geniturinária causada pelo fungo *Candida sp*, que acomete a mulher pelo menos uma vez ao decorrer da vida. As infecções ginecológicas merecem atenção devido ao risco de sequelas futuras. Esta pesquisa tem como objetivos verificar as terapias convencionais, o perfil de resistência fúngica e as novas terapias que vêm sendo utilizadas no tratamento da candidíase vulvovaginal. Trata-se de um estudo de revisão da literatura, tomando como base trabalhos artigos científicos e teses, disponíveis na base de dados das ciências da saúde como Bireme, SciELO, Lilacs e Medline no período de 2004 a 2017. Foram encontrados artigos que tratavam sobre o mecanismo de ação e de resistência dos agentes azólicos e poliênicos, plantas que possuem atividade antifúngica e as terapias alternativas. Diante disso conclui-se que a *Candida sp* é sensível a maioria dos azólicos e poliênicos, entretanto estudos comprovam que o fungo adquiriu resistência a alguns antifúngicos do mercado, dentre as terapias alternativas em estudo a mais eficaz é a terapia de LED (diodo emissor de luz) azul que vem ganhando destaque entre os estudos da fotodinâmica.

PALAVRAS-CHAVE: Candidíase Vaginal; Tratamento; Resistência; Candidemia; Causas.

ABSTRACT

Vulvovaginal candidiasis is a genitourinary infection caused by the fungus *Candida sp*, which affects women at least once in their lifetime. Gynecological infections deserve attention due to the risk of future sequelae. This research aims to verify the conventional therapies, the fungal resistance profile and the new therapies that have been used in the treatment of vulvovaginal candidiasis. This is a literature review study, based on scientific papers and theses, available in the database of health sciences such as Bireme, SciELO, Lilacs and Medline in the period from 2004 to 2017. There were

articles dealing with the mechanism of action and resistance of azole and polyenic agents, plants that have antifungal activity and alternative therapies. Therefore, it can be concluded that *Candida sp* is sensitive to most azoles and polyenes, however studies show that the fungus has acquired resistance to some antifungals on the market, among the alternative therapies under study, the most effective is the blue LED (light emitting diode) therapy that has been gaining highlight among the studies of photodynamics.

KEYWORDS: Vaginal Candidiasis; Treatment; Resistance; Candidemia; Causes.

1. INTRODUÇÃO

O gênero *Candida* são fungos constituintes da microbiota normal do organismo e podem tornar-se patogênicas em situação de imunossupressão (NOBERG *et al.*, 2015). As principais espécies de interesse clínico são *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* e *Candida tropicalis*, sendo que a *Candida albicans* é o que representa maior pertinência, pois é mais prevalente tanto em condições de normalidade quanto em processos patológicos (RODRIGUES *et al.*, 2013). A sua forma leveduriforme pode causar infecção caso haja um desequilíbrio entre o número de leveduras e a microbiota autóctone do hospedeiro desenvolvendo a candidíase. Estudos mostram que cerca de 25% das mulheres saudáveis apresentam culturas positivas pelo menos uma vez ao longo de suas vidas, o que indica necessidade de colonização previa para que a infecção ocorra (JUNIOR *et al.*, 2014; WEBER *et al.*, 2016).

A candidíase vaginal é um dos diagnósticos mais frequentes na prática diária em ginecologia, sua incidência tem aumentado drasticamente tornando-se a segunda infecção genital mais frequente nos Estados Unidos e na Europa é a primeira causa de vulvovaginites representando um percentual de 20 a 25% dos corrimentos vaginais de natureza infecciosa (ALVARES *et al.*, 2007). No Brasil estima-se que até

75 a 90 % das mulheres sexualmente ativas apresentam candidíase vaginal pelo menos uma vez ao decorrer da vida, sendo que dessas 40 a 50% vivenciam novos surtos e 5% tornam-se recorrentes, isto é, apresentam quatro ou mais episódios em um curto período de tempo (NOBERG *et al.*, 2015; RIBEIRO *et al.*, 2010). A forma mais grave da doença é denominada candidemia que é estabelecida pela disseminação do fungo na corrente sanguínea para diferentes sítios anatómicos. Esse quadro acomete principalmente pacientes imunodebilitados (ANDRADE, 2017).

Esta infecção pode ser causada pelo uso excessivo de antibiótico de amplo espectro, diabetes *mellitus*, gravidez, debilidade a resposta imune, falta de higiene, ato sexual sem preservativos, obesidade, uso de contraceptivos orais, pH da vagina alterado, pacientes transplantados e procedimentos invasivos que são fatores que favorecem o aparecimento da doença (CORRÊA *et al.*, 2009; WEBER *et al.*, 2016).

Os principais sintomas relacionados à doença são prurido vulvovaginal, ardor, corrimento branco, grumoso, inodoro e com aspecto caseoso, como uma característica de leite coalhado (JUNIOR *et al.*, 2014). Os sintomas relacionados à candidíase vulvovaginal têm sido investigados como fatores de risco para o aparecimento desta patologia recorrente, entretanto acredita-se que esta forma da doença esteja relacionada a uma depressão da resposta imune celular da mucosa normal, o que permitirá “tolerância” da mucosa com a infecção. Pelo fato de ser encontrada alta ocorrência em mulheres com imunidade celular comprometida, como mulheres que fazem uso de corticóides, pacientes transplantados ou portadores do vírus HIV, tem-se postulado que a falta de imunidade celular específica contra este fungo está envolvida na suscetibilidade à candidíase vulvovaginal recorrente (ALVARES *et al.*, 2007).

Os casos de candidemia são adquiridos por via endógena, isso acontece devido à translocação do agente patogênico através do trato gastrointestinal que esteja colonizado por espécies de *Candida* sp. A maioria dos casos de candidemia é precedida de colonização pela mesma espécie de levedura, que é considerada como um fator de risco independente para o seu desenvolvimento (ANDRADE, 2017).

Os medicamentos mais utilizados para o tratamento de candidíase vulvovaginal são os agentes da classe imidazólicos e triazólicos, entre eles podemos citar o fluconazol, miconazol, clotrimazole cetoconazol, os agentes poliênicos como a nistatina e algumas formulações contendo antofericina B, todavia não existe consenso em relação à superioridade de um ou de outro devido às dificuldades nos testes de suscetibilidade *in vitro* (LEAL *et al.*, 2016; SCHELBER *et al.*, 2017).

Ao longo do tempo surgiram terapias naturais para o tratamento da *Candida albicans* como a cúrcuma, boldina, mangífera, entre outros que já apresentam estudos farmacológicos eficazes (ANDRADE, 2017; FRANCISCONI *et al.*, 2014). Existe uma nova terapia alternativa sendo estudada para o tratamento de *Candida albicans* que é conhecida como terapia fotodinâmica (TFD) consistindo no uso de um fotossensibilizador que, ativado por uma luz gera a formação de espécies reativas de oxigênio e provocam a morte de micro-organismos por dano oxidativo; esta vem sendo considerada uma forma alternativa útil, pois não lesa significativamente as células humanas (RIBEIRO *et al.*, 2013).

A falha no tratamento de infecções micóticas vem chamando a atenção para um grave problema do mecanismo de resistência aos agentes antifúngicos, pois essa mutação no perfil de suscetibilidade alerta para uma necessidade do desenvolvimento de estratégias que evitem a sua disseminação entre as espécies, como já existem relatos referentes às bactérias que se encontram disseminadas e de difícil controle (COSTA *et al.*, 2014).

A infecção causada por leveduras do gênero *Candida* sp vem ocorrendo com elevada frequência, pois este fungo é capaz de estabelecer uma relação com o hospedeiro humano ao colonizar a mucosa ocasionando um desequilíbrio patogênico, podendo causar manifestações clínicas. Dessa forma, o tratamento eficaz contra a doença é de extrema importância, associando-se ao diagnóstico precoce, uso de fármacos eficientes e terapias adequadas, por esse motivo têm levado muitas mulheres a procurar tratamentos desses incômodos relacionados à candidíase. O objetivo desta pesquisa foi verificar as terapias convencionais que vêm sendo utilizadas no tratamento da candidíase vulvovaginal e o perfil de resistência do gênero *Candida* sp, às terapias utilizadas rotineiramente verificando as atividades antifúngicas dos novos tratamentos alternativos como a fotodinâmica e aos fitoterápicos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa foi realizada através da revisão bibliográfica com análise sistemática da literatura, de artigos datados entre 2004 a 2017, utilizando como fontes de dados as bibliotecas virtuais de saúde (BVS), SciELO, Lilacs e Medline. Para melhor obtenção dos dados optou-se pela utilização de artigos e teses disponibilizados na íntegra realizando-se as buscas por palavras chaves: candidíase vaginal, resistência, candidemia, causas e tratamento.

3. RESULTADOS

Ao realizar a busca pelo micro-organismo *Candida albicans* foram encontrados 37.423 artigos sendo 31.625 em inglês, 1413 em espanhol, 1086 em português e 3.299 distribuídos nos demais idiomas. Dentre os estudos que falavam a respeito de *Candida sp* 13.220 tratavam de *Candida albicans*, 6.803 tratavam sobre antifúngicos, 5.864 falavam sobre candidíase, 1.184 falavam sobre o tratamento com fluconazol, 891 falavam sobre o tratamento com a anfotericina B, 878 tratavam sobre candidíase vulvovaginal, 421 tratavam sobre os triazóis, 418 sobre os imidazóis e 353 tratavam sobre a candidemia.

Sobre os tipos de estudo 20.511 eram estudos de caso, 325 estudos de caso controle, 162 eram estudos de corte, 102 ensaios clínicos controlados, 15 guia de práticas clínicas, 2 sínteses de evidências, 2 avaliações

econômicas em saúde e um de revisão sistemática. Relacionando ao local de publicação dessas pesquisas, 881 foram publicados na Ásia, 792 na Europa, 728 na América do Sul, 430 no Brasil, 418 na África, 278 na América do Norte, 91 na Venezuela e 88 no México. Os demais artigos foram publicados em outros locais com um menor quantitativo que os demais aqui citados.

Foram selecionados 110 artigos para uma avaliação criteriosa onde definiu-se 27 para serem trabalhados nessa pesquisa por atenderem de forma mais precisa o tema a ser abordado. Dentre os artigos analisados 12 tratavam sobre o tratamento e o mecanismo de resistência, 5 sobre causas/sintomas, 4 sobre as terapias fitoterápicas no tratamento da candidíase vulvovaginal, 2 tratavam sobre epidemiologia, 2 sobre candidemia e 2 artigos a respeito efeitos da fotodinâmica, terapias alternativas, como demonstrado nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Comparação entre os tipos de tratamento e resistências fúngicas aos antimicóticos utilizados rotineiramente.

Autor/ Ano	Tipos de Tratamento	Resistência Fúngica
SANTOS <i>et al.</i> , 2005	Azólicos	Fluconazol.
CASTRO <i>et al.</i> , 2006	-	Imidazólicos e Triazólicos
CARVALHO, 2011	-	Fluconazol.
GONSALVES, 2011	Poliênicos	-
SARDI <i>et al.</i> , 2013	-	Biofilme
COSTA <i>et al.</i> , 2014	Azólicos	Imidazólicos e Triazólicos
PEIXOTO <i>et al.</i> , 2014	-	Biofilme
ABRÃO <i>et al.</i> , 2016	Azólicos	Fluconazol/Itraconazol.
SCHEIBLER, 2016	Poliênicos	Nistatina
VIEIRA <i>et al.</i> , 2016	Azólicos e Poliênicos.	Fluconazol, Anfotericina B etc.
ANDRADE, 2017	Azólicos e Poliênicos	Itraconazol, Anfotericina B etc.
REBHAHM, 2017	Poliênicos.	Nistatina.

De acordo com a Tabela 1, a primeira escolha para o tratamento de candidíase vulvovaginal são medicamentos convencionais das classes azólicas e poliênicos. Os casos mais simples de candidíase geralmente são tratados com cremes de aplicação vaginal e medicamentos de uso oral como fluconazol, sendo que ambas as formas de tratamento têm se mostrado eficazes. Já nos casos de candidíase recorrente o tratamento é feito com azólicos por via oral de uso prolongado, e no tratamento da candidemia os de primeira escolha são os da classe dos triazóis principalmente o voriconazol por possuir um maior espectro de ação.

Outra forma de controle é pelo uso plantas medicinais que possuem atividades antifúngicas, a cúrcuma, o boldo e a mangifera tem se mostrado eficazes no tratamento de candidíase, porém não é um tratamento muito utilizado por apresentar resultado em longo prazo. A terapia da fotodinâmica vem sendo estudada como uma alternativa para o tratamento de pacientes com candidíase, pois a sua luz de LED (diodo emissor de luz) azul é capaz de matar o fungo sem lesionar a mucosa da vagina, sendo assim uma grande perspectiva para tratamento da doença no futuro como demonstrados na Tabela 2.

Tabela 2. Comparação entre os tipos de tratamentos alternativos e as novas terapias utilizadas na candidíase vaginal.

Autor/ Ano	Tratamentos Alternativos	Novas Terapias Fotodinâmicas
SENA, 2013	-	Terapia de LED.
RIBEIRO <i>et al.</i> , 2014	Curcuma	-
FRANCIONI, 2014	Boldo	-
LEAL, 2016	-	Terapia de LED.
DE OLIVEIRA <i>et al.</i> , 2015	Mangifera	-
ANDRADE, 2017	Curcuma e boldo	-

4. DISCUSSÃO

Características gerais da candidíase vulvovaginal

Espécies de *Candida* sp se tornaram patogênicas ao hospedeiro humano de acordo com a capacidade em adaptar-se as suas alterações fisiológicas favorecendo o processo de infecção. Os principais determinantes de virulência envolvidos nos processos infecciosos são a formação de biofilme, morfogênese, produção e secreção de enzimas hidrolíticas e a aderência à superfície molecular, desta forma, os fatores de virulência podem variar de acordo com o local e o estágio em que se encontra a infecção (SANTANA *et al.*, 2013; SARDI *et al.*, 2013).

Tratamentos convencionais utilizados na candidíase vaginal

Existem três classes de antifúngicos utilizados no tratamento da candidíase vulvovaginal atuando em componentes vitais para as células fúngicas como os componentes azólicos, os derivados poliênicos e a Anfotericina B que atuam na membrana celular fúngica, todavia, não existe consenso em relação a melhor eficácia entre eles, devido as dificuldades nos testes de suscetibilidade *in vitro* (CASTRO, 2006; LEAL *et al.*, 2016; SCHELBER *et al.*, 2017).

Os antifúngicos azólicos são divididos em imidazólicos (clotrimazol, cetoconazol, miconazol) e triazólicos (fluconazol, voriconazol, itraconazol) sendo que os imidazólicos possuem dois átomos de nitrogênio e os triazólicos possuem três; e essa classe de fármaco é amplamente utilizada no tratamento das infecções fúngicas principalmente as do gênero *Candida* sp. Os azólicos possuem um mecanismo de ação que interfere na biossíntese do ergosterol inibindo a enzima lanosterol 14- α -demetilase no complexo do citocromo P-450 dos fungos, que é responsável pela desmetilação do lanosterol em ergosterol. Tal alteração prejudica a formação correta do ergosterol resultando na formação de esteróis tóxicos as células fúngicas as tornando inviáveis ocasionando a perda da integridade da membrana fúngica (ANRADE, 2017; CARVALHO, 2011).

O principal representante dos agentes poliênicos é a anfotericina B sendo considerado o antifúngico padrão no tratamento das infecções fúngicas sistêmicas por possuir atividade fungicida de amplo espectro, porém pode-se citar também a nistatina não muito utilizada por sua toxicidade (GONÇALVES, 2011).

A anfotericina B é indicada para formas mais graves das doenças invasivas, são moléculas grandes que agem atuando na membrana celular fúngica, onde se encontra o ergosterol. A atividade fúngica desse fármaco é exercida por meio da ligação que ele faz com o ergosterol através de interações hidrofóbicas, possui uma ação inicial de produzir poros nas membranas com finalidade de elevar a sua permeabilidade e induzir a perda de íons K⁺ (Potássio) intracelulares, de forma que o resultado é um desequilíbrio osmótico intenso que interrompe a função da membrana induzindo a quebra e a morte celular fúngica. Apesar de possuir uma elevada atividade antifúngica, sua utilização está relacionada a muitos efeitos secundários por possuir uma elevada toxicidade. Os principais efeitos colaterais descritos por pacientes são: febre, calafrios, hepatotoxicidade e disfunção renal. Já a Nistatina é uma droga fungicida e fungistático isolado, possui um espectro de ação semelhante ao da anfotericina B, entretanto é altamente tóxico quando usado por via intravenosa ou sistêmica (CASTRO *et al.*, 2006; GONÇALVES, 2011; REBHAAH, 2017; VIEIRA, 2016).

Os tratamentos utilizados para caso de candidíase aguda e recorrente, são feitos com poliênicos e azólicos, já nos casos de candidemia a forma mais grave da doença é de suma importância que haja um tratamento antifúngico precoce, estudos comprovam que pacientes que recebem um tratamento antifúngico adequado antes das primeiras 15 horas do surto de candidemia obtém uma melhor resposta ao tratamento com os medicamentos para a infecção generalizada As classes dos triazois mais utilizadas nos casos de candidemia são o fluconazol e o voriconazol por serem ativos contra a maioria das espécies de *Candida* sp, porem o voriconazol possui um espectro de ação maior que o fluconazol (COLOMBO *et al.*, 2013; GEHRING, 2016; ANRADE, 2017).

O tratamento da candidíase com medicamentos convencionais vem sendo mais utilizado ao decorrer dos anos, a terapia medicamentosa utilizada no

tratamento é eficaz, porém nos casos recorrentes, ela tem se mostrado falha, necessitando de mais pesquisas e novos desenvolvimentos tecnológicos.

Mecanismos de resistência as agentes azólicos e poliénicos.

As espécies de *Candida* sp desenvolveram diferentes mecanismos de resistência aos principais antifúngicos disponíveis para o uso clínico, sua resistência pode ser interna ou adquirida. O fluconazol possui maior penetração no sistema nervoso central, porém tem sido observado com frequência um isolamento de cepas de leveduras com suscetibilidade menor ou resistente aos antifúngicos (CARVALHO, 2011). Esta resistência pode ser *in vitro* ou clínica, a segunda pode ser em consequência do nível de fármaco no sangue e no tecido estar reduzido, devido à interação entre os fármacos ou a imunodepressão do paciente. Já a resistência *in vitro* pode ser considerada do tipo secundária que é quando as cepas suscetíveis se transformam em resistentes devido a um prévio contato com o antifúngico (CARVALHO, 2011).

Os azóis possuem três mecanismos de resistência sendo eles: I. Mutação no gene *ERG11* que codifica a enzima lanosterol 14- α -demetilase, provocando uma mudança na conformação enzimática e em consequência disso uma perda na afinidade entre o antifúngico e a célula. II. Mecanismo de competição entre a enzima e o fármaco, onde o medicamento não consegue se ligar completamente a enzima lanosterol 14- α -demetilase devido à superprodução da enzima e III ocorrem uma redução da concentração intracelular do antifúngico ocasionada por uma alteração nas bombas de efluxo, nas quais expulsam o fármaco da célula fúngica impedindo sua ação (PEIXOTO *et al.*, 2014; ANDRADE, 2017).

Os principais mecanismos de resistência do fluconazol é ação da proteína do choque térmico *Hsp90*, ação da enzima calcinerina na sinalização de eventos em resposta a ação do antifúngico, mutação no gene *ERG3*, ação do gene *RTA2* na regulação positiva da calcineurina, ação de enzimas antioxidantes fúngicas ao estresse oxidativo induzido por fluconazol, mutação no gene *ERG11* e ação de histona desacetilases na expressão de genes. A resistência do fármaco depende da interação entre o hospedeiro, o fármaco e o fungo, porém os fatores do paciente são os mais importantes para o surgimento da resistência (ANDRADE, 2017; ZARDO e MEZZARI, 2004).

Infecções que estão associadas aos biofilmes são de difícil tratamento, pois essas estruturas microbianas apresentam resistência, tanto ao mecanismo de defesa quanto aos antimicrobianos. Os agentes imidazólicos e triazólicos como itraconazol e fluconazol possuem o mecanismo de ação inibindo a biossíntese do ergosterol por uma interação com a enzima lanosterol demetilase, as células de *Candida albicans* dispostas com biofilme são 100 vezes ou mais resistentes ao fluconazol quando

comparadas com as células planquitônicas. O aumento da resistência durante a maturação do biofilme está relacionado com o declínio no conteúdo total do ergosterol, pelo fato de o ergosterol ser o mecanismo de ação dos fármacos azólicos (ABRÃO; PONTES, 2016; PEIXOTO *et al.*, 2014).

Estudos comprovam que a resistência fúngica ao fluconazol vem aumentando pela utilização inadequada e pela interrupção no tratamento, podendo ser a causa do fracasso terapêutico de repetição desse antifúngico, entretanto o uso de doses únicas que, eliminam os sintomas, mas não produzem cura microbiológica nem clínica completa vem tornando os pacientes mais suscetíveis a uma nova infecção (ABRÃO & PONTES, 2016).

Relatam-se ocorrências baixas nos casos de resistência a anfotericina B, pelo fato das mutações que levam a esse tipo de resistência trazer consequências para a levedura, diminuindo muito sua tolerância à exaustão externa e aumentando a ocorrência de defeitos na invasão tecidual e filamentação. Mecanismos envolvidos a resistência a anfotericina B ocorrem por alterações nos compostos da membrana plasmática fúngica, modificação quantitativa de esfingolípídios na membrana e uma considerável diminuição na formação do ergosterol e no funcionamento de esteróis com menos finalidade nas bombas de efluxo e na ligação da anfotericina B (VIEIRA, 2016).

Devido ao aumento do uso de drogas antifúngicas, o número de pacientes com resistência as medicações também vêm aumentando, o que deixa claro a necessidade de se compreender o mecanismo celular envolvido na resistência fúngica. Até o momento não foram desenvolvidas estratégias definitivas para combater e evitar o aparecimento dessa resistência. Entretanto, é possível desenvolver procedimentos semelhantes aos dos antimicrobianos como, por exemplo, uso adequado nas dosagens, escolha dos antifúngicos mais adequados para um determinado fungo, aderência dos pacientes ao tratamento e métodos de diagnósticos mais criteriosos a fim de detectar o surgimento de cepas resistentes ou não.

Compostos naturais com atividades antifúngicas.

Os produtos naturais vêm sendo muito utilizados pela população com finalidade terapêutica, as plantas se destacam por possuírem muitos constituintes e metabólitos secundários que contenham atividade contra diversas enfermidades, incluindo doenças infecciosas (ANDRADE, 2017).

A *Curcuma longa* L. possui três componentes em seu rizoma fitoquímico, sendo considerado um composto polifenólico classificado como curcuminóide, o qual possui atividade antifúngica, anti-inflamatória, antitumoral entre outras (RIBEIRO *et al.*, 2010). O mecanismo de ação de seu composto natural curcumina ainda não está bem claro por isso sugere-se várias vias de ação incluindo alterações na

atividade biossíntese de ergosterol, ATPase da membrana fúngica e secreção de proteases. A administração de curcumina vem se mostrando segura para o uso, sendo que em pesquisas *in vivo* o seu composto tem apresentado boa tolerabilidade e baixa toxicidade (ANDRADE, 2017; RIBEIRO *et al.*, 2010).

O boldo é um metabolito secundário representado pela classe dos alcalóides, essa substância é encontrada nas folhas e nas cascas da árvore *Peumus boldus*, esse metabolito possui atividade antioxidante, antipirética, e anti-inflamatória, além do constituinte *boldina* possuir ação medicinal, o óleo essencial de *P. boldus* possui atividade fungicida contra espécie de *Candida albicans* (ANDRADE, 2017).

A *Mangifera indica* L. é uma espécie que possui uma atividade antifúngica, antimicrobiana e efeitos analgésicos e anti-inflamatórios. Porém, o seu principal uso é como antifúngico no tratamento de infecções fúngicas ocorrentes em tecidos vulvovaginais (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

O tratamento fitoterápico para candidíase vulvovaginal é uma opção bastante relevante, tendo em vista que na maioria das vezes não acarreta efeitos colaterais nos pacientes, é considerado de baixo custo e de fácil acesso. Em contra partida é um tratamento lento quando comparado aos convencionais, pois não resolverá os sinais e sintomas de forma imediata e demanda tempo, em casos de hipersensibilidade e sinergismo.

Novas terapias utilizadas para o tratamento alternativo de candidíase vulvovaginal

A terapia fotodinâmica (TFD) é um tratamento alternativo que vem sendo testado em diversas patologias. Para sua realização são necessários três elementos: presença de oxigênio, droga fotossensibilizante e fonte de luz que pode ser laser ou LED, essa luz emite uma radiação eletromagnética em que transmite energia através de fótons que ocupam o espectro de emissão, desde a luz visível ao ultravioleta e infravermelho. (LEAL, 2016; SENA. *et al.*, 2013).

Inúmeros estudos comprovam que alguns fotossensibilizadores ativos por luz produzem efeito antifúngico e bactericida, sem desencadear um prejuízo para as células humanas, pois são capazes de matar os fungos sem lesionar a parede da mucosa. Entretanto apesar da TDF ser germicida e encontrar-se dentro dos parâmetros de um espectro de comprimento de onda benigna e adequada e segura para exposição humana ainda não foi liberada para o uso (COSTA, 2014; LEAL, 2016).

Portanto, sabendo que a candidíase vulvovaginal é uma patologia que tem alta prevalência entre mulheres em idade reprodutiva e que muitas não respondem a terapia medicamentosa, tornando sua patologia um caso recorrente, que o LED torna-se uma alternativa de tratamento futuro, pois apresenta baixo custo e fácil manuseio além de proporcionar uma terapia não invasiva e com mínimas reações adversas (LEAL,

2016; SENA. *et al.*, 2013). A terapia da fotodinâmica parece ser uma alternativa promissora no tratamento da candidíase vulvovaginal, tendo em vista que conseguiu matar o fungo sem lesionar a mucosa da vagina. Entretanto ainda necessita de estudos que comprovem sua atividade, tornando-se uma boa alternativa de tratamento futuro.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os poliênicos e azólicos são terapias convencionais utilizadas no tratamento da candidíase vulvovaginal simples, recorrente e candidemia, sendo no momento a alternativa mais utilizada pelos pacientes. Contudo, ainda existem falhas no tratamento causado pela resistência fúngica, sendo de extrema importância uma avaliação e monitoramento fazendo com que não haja uma disseminação de resistência, pois até o momento não foram desenvolvidas estratégias definitivas para se evitar e combater o aparecimento de resistência a antifúngicos. A terapia da fotodinâmica parece ser uma alternativa de tratamento promissora nos casos de candidíase vulvovaginal, porém necessitam de estudos que comprovem sua real eficácia.

6. FONTES DE FINANCIAMENTO

Financiamento próprio.

7. REFERÊNCIAS

- [1] ABRÃO, Y. F; PONTES, N.P. **Atividade *in vitro* de fluconazol e itraconazol em biofilmes de *Candida albicans***. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás/ Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Goiânia, 2016.
- [2] ÁLVARES, C. A. et al. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 5, p. 319-327, 2007.
- [3] ANDRADE, Fernanda Almeida. **Atividade de compostos naturais e sintéticos na presença de espécies de *Candida***. **Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Programa de Pós-graduação em Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro, Goiânia, 2017**.
- [4] CARVALHO, Vagner Oliveira. **Identificação e análise de mutações no gene *ERG11* de isolados de *Candida* susceptíveis e resistentes ao fluconazol**. Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.
- [5] CORRÊA, P. R. et al. Caracterização fenotípica de leveduras isoladas da mucosa vaginal em mulheres adultas. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, p. 177-181, 2009.
- [6] CASTRO, T. et al. Mecanismos de resistência da *Candida* Sp. Wwa antifúngicos. **Faculdade de Medicina de Juazeiro, Infarma- ciências farmacêuticas**, v. 18, n. 9, p. 10, 2006.

- [7] COLOMBO, A. et al. Diretrizes brasileiras para o gerenciamento da candidíase - um relatório conjunto da reunião de três sociedades médicas: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia e Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.17, n.3, p.283-312, 2013.
- [8] COSTA, A. C. et al. Mecanismo de resistência da *Candida Albicans*. **Faculdade Alfredo Nasser, Instituto de ciências da saúde, Goiânia, 2014.**
- [9] FRANCISCONI, Renata Serignoli. **Efeito do óleo essencial de Melaleuca alternifolia e de seu principal componente Terpinen-4-ol sobre isolados clínicos de Candida albicans resistentes**. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, Araraquara, 2014.
- [10] GONÇALVES, Anete Honorato. Mecanismo de ação e toxicidade da anfotericina B no tratamento de micoses. **Especialização - Universidade Federal de Minas Gerais/ Instituto de Ciências Microbiológicas, 2011.**
- [11] GEHRING, G. et al. "Candidemia: Revisão Bibliográfica." **Journal of Infection Control**, p 4.4, 2016.
- [12] JÚNIOR, A. et al. Candidíase Vaginal: uma questão de educação em saúde/Vaginal. Candidiasis: a matter of education in health. **Brazilian Journal of Health**, v. 2, n. 2, 2014.
- [13] LEAL, M. et al. Tratamento da candidíase vulvovaginal e novas perspectivas terapêuticas: uma revisão narrativa. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, v. 6, n. 4, 2016.
- [14] NORBERG, A. et al. Prevalência de candidíase vulvovaginal em mulheres da região da baixada fluminense, estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Pensar Acadêmico**, v. 12, n. 1, p. 109-114, 2017.
- [15] OLIVEIRA, K. et al. Investigação da atividade antifúngica de *Mangifera indica* L. frente a diferentes espécies de *Candida* ssp. associadas à candidíase vulvovaginal. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 19, p: 3, 2015.
- [16] PEIXOTO, J. V. et al. Candidíase: uma revisão de literatura. Minas Gerais, **Braz J Surg Clin Res**, v. 8, p. 75-82, 2014.
- [17] REBHAHM, Bruna Rodrigues. Consequências da aquisição da resistência à natamicina em espécies de *Candida*. **Universidade Federal do Rio Grande do Sul / Instituto de Ciências Básicas da Saúde Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Agrícola e do Ambiente, 2017.**
- [18] RIBEIRO, D.I et al. Determinação da atividade antifúngica dos óleos essenciais de *Curcuma longa* (Zingiberaceae) e de *Achillea millefolium* (asteraceae) cultivadas no noroeste do Paraná. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 14, n. 2, 2010.
- [19] RODRIGUES, M.T et al. Associação entre cultura de secreção vaginal, características sociodemográficas e manifestações clínicas de pacientes com diagnóstico de candidíase vulvovaginal. Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia/ Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF. **Rev. bras. ginecol. obstet**, v. 35, n. 12, p. 554-561, 2013.
- [20] SANTANA, D. P et al. Novas abordagens sobre os fatores de virulência de *Candida albicans*. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Brasil. **Rev Cienc Med Biol** 12(2) p: 229-233, 2013.
- [21] SANTOS, J. R. et al. Características gerais da ação, do tratamento e da resistência fúngica ao fluconazol. **Scientia Medica**, Porto Alegre, RS, v. 15, n. 3, 2005.
- [22] SARDI J. C et al. Espécies de *Candida*: epidemiologia atual, patogenicidade, formação de biofilmes, produtos naturais e novas opções terapêuticas. **J Med Microbiol**, v 6, n.1 p. 10-24, 2013.
- [23] SENA, Rosa Maria Machado. **Efeitos da terapia fotodinâmica mediada por laser de emissão vermelha e azul de metileno em vaginite induzida por Candida albicans**. Doutorado em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear, Instituto de Pesquisas Nucleares da Universidade de São Paulo: São Paulo; 2013
- [24] SCHEIBLER, Elusa. **Efeito do uso concomitante de clorexidina e nistatina sobre a atividade antifúngica da droga: estudo in vitro**. Programa de Pós-Graduação em Odontologia MS thesis. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2017.
- [25] VIEIRA, A. J; SANTOS, J. V. **Mecanismo de resistência de candida albicans aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofugina**. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, 2016.
- [26] WEBER, A. V et al. Análise retrospectiva de inflamações cervicovaginais causadas por agentes microbiológicos no sul do Brasil. **Revista saúde integrada**, v. 9, n. 17, p. 28-40, 2016.
- [27] ZARDO, V; MEZZARI, A. Os antifúngicos nas infecções por *Candida* sp. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, **NewsLab**, v. 63, p. 136-146, 2004.