



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



LUISA HELENA MUCCI GONÇALVES

**Potencial antifúngico de óleos essenciais no tratamento de infecções
vaginais causadas por *Candida albicans***

OURO PRETO
2024

LUISA HELENA MUCCI GONÇALVES

**Potencial antifúngico de óleos essenciais no tratamento de infecções
vaginais causadas por *Candida albicans***

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto, como requisito para a aprovação na disciplina TCC007.

Orientadora: Isabela Neves de Almeida.

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

G635p Goncalves, Luisa Helena Mucci.

Potencial antifúngico do óleo essencial de Melaleuca no tratamento de infecções vaginais causadas por Candida albicans. [manuscrito] / Luisa Helena Mucci Goncalves. - 2024.

26 f.: il.: , gráf., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Isabela Neves de Almeida.

Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Candidíase vulvovaginal. 2. Candida albicans. 3. Antifúngicos. 4. Essências e óleos essenciais. 5. Melaleuca. I. Almeida, Isabela Neves de. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 616.992

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



FOLHA DE APROVAÇÃO

Luísa Helena Mucci Gonçalves

Potencial antifúngico de óleos essenciais no tratamento de infecções vaginais causadas por *Candida albicans*

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

Aprovada em 16 de outubro de 2024

Membros da banca

Profª Drª. Isabela Neves de Almeida - Orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto
Profº. Drº. Gustavo Henrique Bianco de Souza - Universidade Federal de Ouro Preto
Drª. Mariana Goveia Melo Ribeiro - Universidade Federal de Ouro Preto

Profª Drª. Isabela Neves de Almeida, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 25/11/2024.



Documento assinado eletronicamente por **Isabela Neves de Almeida, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 25/11/2024, às 11:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0815499** e o código CRC **D077EA40**.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer os meus guias e ao universo que sempre estiveram ao meu lado e guiando os meus caminhos.

Agradeço a minha mãe Helena por sempre apoiar os meus sonhos e me manter de pé. Ao meu pai por ser a estrela que mais me ilumina e a minha irmã Julia por toda proteção.

A Duda por ser meu anjinho na terra.

Ao Lucas por ser meu companheiro, amor desta e de outras vidas, por me ensinar que em alguns momentos é necessário renunciar ao controle.

A Mia por ser minha irmã de alma, eternamente grata por te ter em minha vida.

Ao Rodrigo e a Izabella pela amizade e carinho de tantos anos.

As amigas que a graduação me deu, em especial: Gabriela, Paula e Thais. Carregarei boas memórias de vocês.

A República Querubim por ter sido palco de inúmeros momentos de risada e por ser um pedacinho de mim.

Aos meus professores por contribuírem com minha formação.

A minha orientadora Dra. Isabela Neves de Almeida pelos ensinamentos, paciência e carinho. Ter professores como você estimulam a nossa força de vontade para finalizar o percurso.

Por fim, agradeço à Escola de Farmácia e a Universidade Federal de Ouro Preto pelo ensino gratuito e de qualidade.

RESUMO

A candidíase vulvovaginal (CVV) é associada como vaginite sintomática, podendo causar eritema e inchaço vulvar, tendo como sintoma predominante o prurido vaginal e corrimento anormal, podendo ou não estar acompanhado de queimação, irritação e dor, gerando incômodo e acarretando na vida cotidiana das mulheres. Essa infecção é causada por leveduras do gênero *Candida*, sendo a *Candida albicans* responsável por 85% a 90% dos casos clínicos de candidíase. Esta levedura faz parte da microbiota habitual humana, porém quando ocorre um desequilíbrio, pode apresentar crescimento exacerbado desse agente, tornando-se um patógeno oportunista. Fármacos antifúngicos, são bastante utilizados no tratamento para a CVV, porém a sua facilidade de compra, ocasiona no uso irracional das drogas, o que vem acarretando em fenômenos de resistência. Com isso, é possível desenvolver para um quadro de candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR), aumentando ainda mais a procura desses medicamentos, podendo gerar toxicidade e efeito adversos nestes pacientes. O óleo de Tea Tree (*Melaleuca alternifolia*), tem sido descrito por autores como potencial antifúngico e antisséptico, podendo ser utilizado para infecções cutâneas, infecções vaginais, alívio de queimaduras, tratamento de acne e para reduzir inflamações causadas por proliferação de bactérias. Esta revisão bibliográfica, tem objetivo de verificar uma possível utilização do óleo essencial de *Melaleuca*, como tratamento alternativo ou complementar, visando buscar menor impacto na vida das mulheres.

Palavras-chave: Antifúngicos, *Candida albicans*, candidíase vulvovaginal, *Melaleuca*, óleos essenciais.

ABSTRACT

Vulvovaginal candidiasis (VVC) is associated with symptomatic vaginitis, which can cause vulvar erythema and swelling, with the predominant symptom being vaginal itching and abnormal discharge, which may or may not be accompanied by burning, irritation and pain, causing discomfort and causing problems in the daily lives of women. This infection is caused by yeasts of the genus *Candida*, with *Candida albicans* responsible for 85% to 90% of clinical cases of candidiasis. This yeast is part of the normal human microbiota, but when an imbalance occurs, this agent may experience an exacerbated growth, becoming an opportunistic pathogen. Drugs from the azoles class are widely used as an alternative treatment for VVC, however, their ease of purchase leads to irrational use of the drug, which has led to resistance phenomena. As a result, it is possible to develop recurrent vulvovaginal candidiasis (CVVR), further increasing the demand for these medications, which can generate toxicity and adverse effects in these patients. Tea Tree oil (*Melaleuca alternifolia*) has been described by authors as having antifungal and antiseptic potential and can be used for skin infections, vaginal infections, burn relief, acne treatment and to reduce inflammation caused by the proliferation of bacteria. This bibliographical review aims to verify a possible use of *Melaleuca* essential oil, as an alternative or complementary treatment, aiming to have less impact on women's lives.

Keywords: Antifungals, *Candida albicans*, candidiasis, essential oils, *Melaleuca*, vulvovaginal.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Exemplos de mecanismo de resistência de <i>C. albicans</i> para anfotericina B, fluconazol e caspofungina	8
Tabela 2 - Quantidade de trabalhos analisados publicados por ano	13
Tabela 3 - Resultados das ações do óleo de Tea Tree e resistência dos antifúngicos.	20

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplos de estruturas químicas dos monoterpenos e sesquiterpenos. .	2
Figura 2 - Estrutura química do α -terpineno	2
Figura 3 - Colônias de <i>C. albicans</i> , no meio de cultivo Sabouraud dextrose	6
Figura 4 - Morfologia da <i>Candida albicans</i>	7
Figura 5 - Relação dos artigos que citaram formas de tratamento com o OTT.....	15
Figura 6 - Moléculas encontradas dos componentes do óleo	17

LISTA DE ABREVIATÓES E SIGLAS

Candida albicans: *C. albicans*

CVV: Candidíase Vulvovaginal

CVVR: Candidíase Vulvovaginal Recorrente

Melaleuca alternifolia: nome científico da planta

OTT: Oléo de *Tea Tree*

PI: Iodeto de Propídio

RBAC: Revista Brasileira de Análises Clínicas

TCC: Trabalho de Conclusão de Curso.

Tea Tree: se refere ao nome popular da planta ou comum na língua inglesa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. JUSTIFICATIVA	4
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	5
2.1. Gênero <i>Candida</i>	5
2.2. <i>Candida Albicans</i>	5
2.3. Antifúngicos aplicados para o tratamento de <i>Candida</i>	7
2.4. Tea Tree (<i>Melaleuca alternifolia</i>)	9
2.5. Tea Tree antifúngico.....	10
3. OBJETIVOS.....	11
3.1. Objetivos gerais.....	11
3.2. Objetivos específicos.....	11
4. METODOLOGIA	12
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	13
6. CONCLUSÃO	22
REFERÊNCIAS	23

1. INTRODUÇÃO

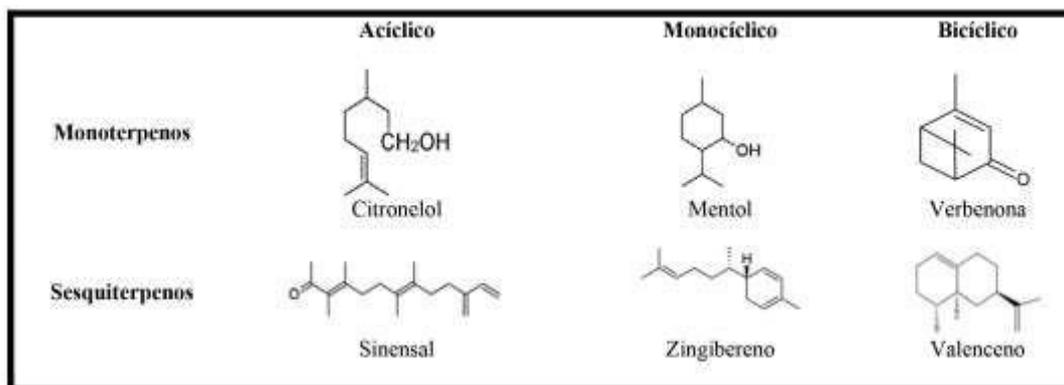
A levedura *Candida albicans* (*C.albicans*) é responsável por 85% a 90% das infecções ginecológicas de casos de candidíase vaginal, provocando um quadro de inflamação na vagina e na vulva. A maioria dos casos podem ser assintomáticos, mas também podem apresentar alguns sintomas (LÓPEZ-ÁVILA *et al.*, 2016). Entre eles estão: prurido intenso, edema vulvar, corrimento pastoso ou grumoso aderido às paredes vaginais, coloração esbranquiçada, sem odor, hiperemia (LÓPEZ-ÁVILA *et al.*, 2016).

Cassone em 2015 descreve que a levedura existe naturalmente na microbiota habitual de seres humanos, reafirmando em publicação recente dado descrito historicamente em literatura (CASSONE, 2015). Em condições saudáveis, outros microrganismos presentes na microbiota natural impedem que a *Candida* se multiplique, mantendo o equilíbrio do corpo. Deste modo, sabe-se que a *C. albicans* é um fungo oportunista (CASSONE, 2015).

Álvares e colaboradores (2007) descrevem alguns dos fatores predisponentes do hospedeiro e relata que a relação parasita/hospedeiro depende do balanço de virulência do microrganismo e as defesas imunológicas do hospedeiro. A colonização elevada pela levedura e a diminuição da resposta imunológica é observada em doenças imunossupressoras, diabete mellitus, gestantes e usuárias crônicas de corticoides. Esta autora ainda relata que o uso de antibióticos, estrogoterapia, pequenos traumas vaginais como o ato sexual, hábito de usar roupas muito justas ou de fibras sintéticas, e prática alimentar muito ácida, ainda podem favorecer a infecção vulvovaginal.

O óleo de *Melaleuca alternifolia* é composto por monoterpenos (lipofílicos), onde há na composição os átomos de carbono, hidrogênio, oxigênio, nitrogênio, fósforo e enxofre, considerados polímeros isopreno e que possuem fórmula molecular C_5H_8 (CARSON *et al.*, 2006).

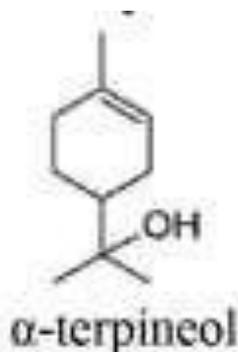
Figura 1 - Exemplos de estruturas químicas dos monoterpenos e sesquiterpenos.



Fonte: (FELIPE *et al.*, 2017).

Cox e colaboradores (2001) ressaltam que os constituintes terpinen-4-ol, γ -terpineno e α -terpineno da sua composição, são responsáveis pelas atividades antifúngicas da *Melaleuca*. O mecanismo de ação antibacteriana do óleo essencial de *Melaleuca* é ditado por causa da sua estrutura de hidrocarboneto e lipofilicidade. Esses hidrocarbonetos são capazes de se dividirem as membranas biológicas e interromperem as funções vitais. Os autores presumiram que a *Melaleuca* pode se dividir desta maneira, pois ele pode permeabilizar sistemas lipossômicos. Na mesma linha de investigação, foi encontrada uma lise e uma perda da integridade e função da membrana celular pelo vazamento de íons e pelo bloqueio da respiração celular. A exposição da *C. albicans* as baixas concentrações do óleo de *Melaleuca* conseguiram inibir a respiração e aumentou a permeabilidade das membranas plasmáticas citoplasmáticas da levedura, pela absorção de iodeto de propídio. A ação antifúngica do óleo essencial de *Melaleuca* sobre a *C. albicans* altera a permeabilidade das células nesse fungo (COX *et al.*, 2001).

Figura 2 - Estrutura química do α -terpineno



Fonte: (FELIPE *et al.*, 2017).

A acidificação causada pela alta quantidade de *C. albicans* na microbiota, também pode ser combatida por este óleo. A acidificação vai ocorrer pela eliminação de prótons pela ATPase da membrana plasmática, que é alimentada pelo ATP derivado das mitocôndrias, sugerindo que as membranas plasmáticas e mitocondriais foram adversamente afetadas. O óleo de *Melaleuca* causa alterações ou danos ao funcionamento das membranas fúngicas (CARSON *et al.*, 2006).

Em relação a possíveis esquemas terapêuticos, óvulos vaginais com uma dose desse óleo essencial de 100mg a 300mg, usados de 1 a 2 vezes por dia, pode ser uma posologia uso de acordo com o (BAUDOUX, 2018), apud (SCALABRIN *et al.*, 2021). A cartilha da RUTA (2020) ¹ também indica diluir 1 ou 2 gotas de óleo essencial de *Melaleuca* em 100mL de água, fazer 20 minutos de banho de assento 1x ao dia por 5 dias, lembrando que usar o óleo puro direto sobre a pele da mucosa ou por ingestão não é indicada. Outra indicação frequente para a candidíase vulvovaginal é o banho de assento: adicionar 5 gotas do Tea Tree em um litro de água morna, por 20 minutos (FLOR, 2020). Estes esquemas trata-se de conciliações populares e fundamentos científicos, e neste sentido estudos experimentais mais robustos assim como revisões bibliográficas são necessárias para confirmar o potencial antifúngico do Tea Tree para o tratamento de *C. albicans* (FLOR, 2020).

¹ Cartilha da RUTA: ambulatório particular coletivo feminista de sexualidade e saúde. Por meio de canais divulgam informações sobre a saúde da mulher.

1.1. JUSTIFICATIVA

Este estudo visa revisar na literatura a efetividade do óleo essencial de *Melaleuca* com o objetivo de avaliar uma alternativa de tratamento fitoterápico para a candidíase vulvovaginal causada por *C. albicans*. É importante ressaltar que esta é uma infecção muito comum nas mulheres e preferências farmacológicas recorrentes para este tratamento podem trazer um impacto na vida dessa população.

Com esse estudo há também uma proposta de conscientizar sobre os impactos do uso inadequado desses medicamentos, como por exemplo o do fluconazol (que pode ser vendido sem prescrição médica) dando essa escolha de trocar o fármaco antifúngico (quando não prescrito por um médico e com chances da levedura criar resistência do remédio no organismo) pela terapia fitoterápica de óleos essenciais que podem causar menos malefícios a vida das mulheres. E em quadros graves da doença, onde é necessário o fármaco, possa haver uma associação de medicamento e óleo essencial.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Gênero *Candida*

De acordo com Crocco e colaboradores (2004), o gênero *Candida* é composta por leveduras que compõe a microbiota humana. Quando o organismo entra em desequilíbrio, outros microrganismos presentes no corpo não conseguem impedir que a *Candida* se multiplique. Esse gênero possui várias espécies e entre elas estão: *C. albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida lusitanae*, *Candida glabrata*. Essas espécies, quando estão em grande quantidade nos sistemas do corpo humano, causando um desequilíbrio, podem acarretar infecções sistêmicas, infecções cutâneas, infecções da orofaringe e infecção vaginal.

“A candidíase vaginal caracteriza-se por vermelhidão, coceira, prurido vulvar, corrimento anormal, inflamação da vagina e/ou vulva, inchaço da região, ardência, dor” (GONÇALVES *et al.*, 2016).

A candidíase é uma infecção fúngica comum, principalmente em mulheres. Logo, o tratamento com os fármacos antifúngicos como os do grupo azóis e anfotericina B, precisam estar em acompanhamento frente à toxicidade, efeitos adversos e resistência desse fungo ao medicamento (CROCCO *et al.*, 2004).

2.2. *Candida Albicans*

Rosa (2014), aborda em seu artigo que a *C. albicans* possui morfologia colonial úmida, cremosa, sem odor específico, de aspecto liso ou rugoso e coloração branco-amarelada em meio de cultura ágar Sabouraud, com formação de tubo germinativo, presença de carbono e capacidade fermentativa. O seu crescimento é melhor em ambientes com temperaturas entre 20°C a 38°C. O pH ácido favorece sua proliferação (faixa ideal de pH 2,5 até 7,5). Possuem formato esférico, ovoide ou alongado, são Gram-positivas (possuem coloração roxa quando está técnica é empregada) (ROSA, 2014).

Figura 3 - Colônias de *C. albicans*, no meio de cultivo Sabouraud dextrose



Fonte: AJAH *et al.*, 2020

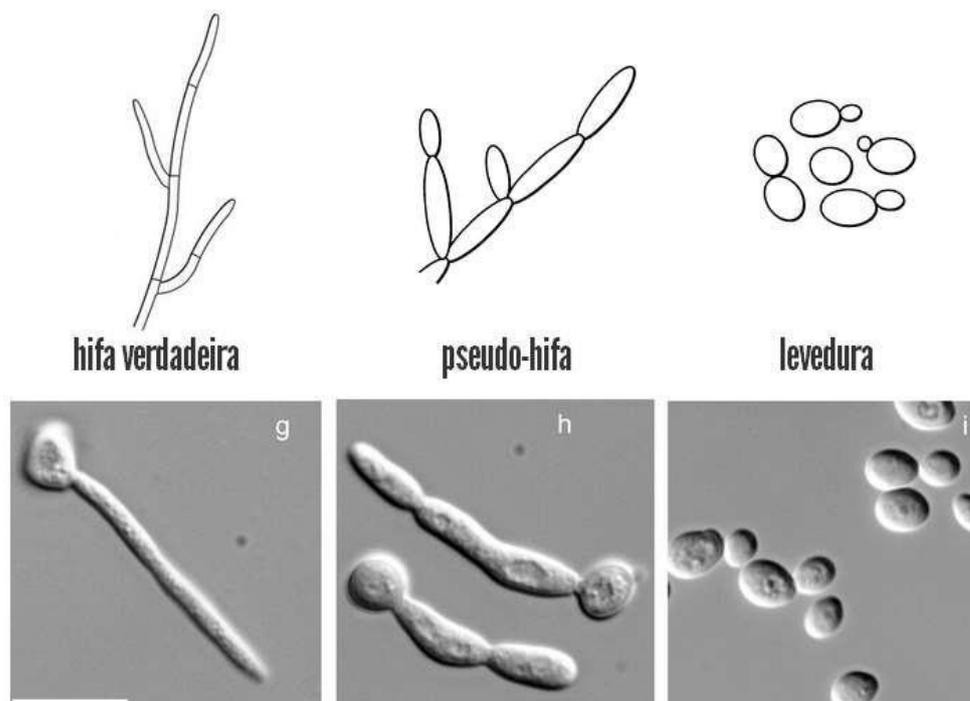
C. albicans é o agente etiológico que mais prevalece na população, podendo ocasionar uma condição crônica mais grave, chamada de candidíase vulvovaginal recorrente (RVVC). Um microrganismo eucarioto, que possui a capacidade de mudar sua morfogenética de levedura típica de ovoide redondo para um microrganismo de crescimento micelial de hifas. E essa habilidade permite adaptação a condições adversas de crescimento e níveis de patogenicidade sendo, portanto, um patógeno comensal ou oportunista (CASSONE, 2015).

Em grande maioria, sua forma ovoide redonda, atua como comensal, sendo tolerada em baixa quantidade pelo organismo do hospedeiro, e estando em equilíbrio com todo o resto da microbiota em questão (CASSONE, 2015). Quando essa levedura possui a capacidade de avançar seu estágio para o crescimento micelial de hifas, o fator de virulência aumenta, acarretando um desequilíbrio do organismo e se “transformando” em um patógeno oportunista. As hifas formadas se tornam uma camada biofilme que adere muito forte nas camadas mais externas do epitélio vaginal, causando danos nos tecidos epiteliais e exercendo um forte papel no desenvolvimento de doenças (CASSONE, 2015).

Para o diagnóstico da CVV, deve-se iniciar pelas manifestações clínicas, com amostras inoculadas no meio de culturas com Sabouraud ágar dextrose, obtendo a confirmação do agente nos exames microscópicos (CAVALCANTE *et al.*, 2005). Cavalcante e colaboradores (2005) ainda cita em sua obra que dentre as pacientes submetidas ao exame físico, observou-se uma alta frequência de *Candida sp*, desse

modo 61,4% das participantes de seu estudo tiveram prevalência de detecção para este agente. A CVV é um frequente diagnóstico nas práticas da ginecologia, tornando-a um relevante problema de saúde que acomete principalmente a população feminina, afetando gravemente sua qualidade de vida (ÁLVARES *et al.*, 2007).

Figura 4 – Morfologia da *Candida albicans*



(g) Fator de virulência aumentado devido a hifas, forma oportunista da levedura. (i) Forma comensal, ovoide.

Fonte: CÂMARA *et al.*, 2016

2.3. Antifúngicos aplicados para o tratamento de *Candida*

Atualmente o número de antifúngicos disponíveis é reduzido, o que limita o tratamento para diversos agentes etiológicos (MARTINEZ, 2006). Os fármacos disponibilizados para o tratamento são: anfotericina B, grupo de drogas azólicas, duas novas classes denominadas alilaminas e equinocandinas (MARTINEZ, 2006).

A anfotericina B é recomendada para as formas graves da doença invasiva, pertence ao grupo dos poliênicos. São moléculas maiores que atuam na membrana celular do fungo, o qual possui grande afinidade pelo ergosterol, desse modo, possuindo alta especificidade. Interferem na permeabilidade e nas funções de

transporte por causa de sua capacidade de formar grandes poros na membrana acarretando distúrbios graves no equilíbrio iônico (perda de potássio extracelular), além de utilizar múltiplas vias de sinalização intracelular para indução da morte da levedura (VIEIRA, A. J. H. *et al.*, 2017).

Os azólicos são um grupo de fármacos sintéticos com amplo espectro de atividade, baseados em imidazol ou triazol, primeira linha de tratamento para a candidíase vulvovaginal. O mecanismo de ação deles atua inibindo a enzima fúngica lanosina-14 α -desmetilase, responsável pela conversão de lanosterol em ergosterol, agindo na fluidez da membrana e nas enzimas ligadas a ela. No caso de infecção invasiva, um dos mais utilizados é o fluconazol (antifúngico triazólico age em altas concentrações no líquido cefalorraquidiano) (VIEIRA, A. J. H. *et al.*, 2017).

As equinocandinas (principalmente caspofungina) são administradas intravenosamente. Age contra o crescimento de fungos através da inibição da β -1,3-D-glucanosintase (polímero que mantém a estrutura das paredes celulares do fungo estável, quando está ausente as células perdem integridade e ocasiona em sua lise). Possui um alto espectro de atividade antifúngica sobre as espécies de *Candida*, poucos efeitos colaterais. (VIEIRA, A. J. H. *et al.*, 2017).

Tabela 1 - Exemplos de mecanismo de resistência de *C. albicans* para anfotericina B, fluconazol e caspofungina.

Mecanismos de Resistência
<p>Anfotericina B:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mutação do gene <i>ERG3</i>.⁽¹⁴⁾ - Alteração na composição da membrana como o aumento de esfingolipídeos.⁽¹⁸⁾
<p>Fluconazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mutação no gene <i>ERG11</i>.^(24,26) - Superexpressão do gene <i>ERG11</i>.^(14,26) - Mutação no gene <i>ERG3</i>.^(27,28) - Ação do gene <i>RTA2</i> na regulação positiva da calcineurina.⁽¹⁹⁾ - Ação da enzima calcineurina na sinalização de eventos em resposta à ação do antifúngico.⁽²⁰⁻²²⁾ - Ação de enzimas antioxidantes fúngicas ao estresse oxidativo induzido por fluconazol.⁽¹⁸⁾ - Ação da proteína do choque térmico <i>Hsp90</i>.⁽²³⁾ - Ação de histona desacetilases na expressão de genes.⁽²⁹⁾
<p>Caspofungina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mutação no gene <i>FKS1</i> que codifica β-1,3-D-glucano-sintase.^(14,30)
<p>Resistência a Múltiplos Antifúngicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biofilme.⁽⁹⁾ - Bombas de Efluxo*.⁽¹¹⁻¹⁴⁾
<p>*Exceto para caspofungina.⁽¹¹⁾</p>

2.4. *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree)

Carson e colaboradores (2006) descreve que a *Melaleuca* é um óleo essencial volátil e possui alto potencial antimicrobiano, produzido a partir de arbustos naturais de plantas, chamada de *M. alternifolia* (família *Myrtaceae*), uma espécie cultivada na Austrália, cujo seu habitat é baixo, pantanoso, subtropical, costeiro ao redor de rios. Muito usado para tratar micoses cutâneas, feridas e machucados na pele, podendo ter uso também pela inalação, ingestão, também é muito usado para tratar infecções vaginais (CARSON *et al.*, 2006).

A sua fórmula é composta por hidrocarbonetos terpenos, monoterpênicos (em maior quantidade), sesquiterpenos e seus álcoois associados. Eles são voláteis, aromáticos e podem ser considerados polímeros de isopreno, que possui a fórmula $C_{10}H_{16}$. Pouco solúvel em água e miscível em solventes não polares. A extração desse óleo é realizada por destilação a vapor das folhas e ramos da *M. alternifolia*, após a extração ocorre uma condensação e em seguida a fase bifásica dos óleos são separadas (ROSSO, 2019).

Seu uso tradicional, sob o ponto de vista comercial, tem indicações em: “defesa contra infecções, antibacteriano, antiviral, antifúngico, antisséptico, cicatrizante e anti-inflamatório. Também é indicado para tratar otite, rinite e sinusite. Útil em gripes e resfriados (FLOR, 2020). Esses conceitos tratam-se de ideias populares e empíricas.

Carson (2006) ainda traz que apesar de existir progresso na caracterização das propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias do *Tea Tree*, há poucos trabalhos relatados sobre a segurança e toxicidade do óleo. A principal justificativa para seu uso contínuo baseia-se no fato de que ele tem sido utilizado pela população de forma empírica e aparentemente segura por quase 80 anos. Evidências anedóticas ao longo desse período sugerem que o uso tópico do óleo de *Melaleuca* é seguro, com eventos adversos raros, leves e autolimitados. Os estudos apresentam poucas indicações de que o óleo de *Tea Tree* possa causar resistência. O seu uso combinado com os antibióticos convencionais também não possui nenhuma influência no organismo. Ainda descreve que embora ainda possua poucas pesquisas sobre a toxicidade e segurança deste óleo, o uso tópico é seguro e eventos adversos são menores, autolimitados e infrequentes. Ainda faltam evidências clínicas que mostrem

a eficácia do uso desse óleo como antimicrobiano, embora já existam algumas pesquisas (CARSON *et al.*, 2006).

2.5. Tea Tree antifúngico

Cox e colaboradores (2001) traz a discussão de que o Tea Tree, tem suas propriedades antimicrobianas devido ao componente principal que são os terpenos (COX *et al.*, 2001).

Andrews *et al.*, (1980) esclarece:

“Todos os terpenos foram inibitórios em concentrações normalmente presentes na dieta da agulha de abeto de larvas da mariposa do abeto de Douglas. A presença de tais terpenos na dieta desses insetos foi encontrada para influenciar fortemente a infectividade dos esporos de *Bacillus thuringiensis* para as larvas da mariposa do abeto de Douglas. O terpeno alfa-pineno destruiu a integridade celular e modificou a atividade mitocondrial em certos microrganismos” (ANDREWS *et al.*, 1980).

O óleo de Tea Tree possui a capacidade de inibir a respiração e aumentar a permeabilidade da membrana nas células microbianas e ainda sugere que suas ações letais vêm do resultado da inibição de eventos metabólicos que estão localizados na membrana e na perda do controle quimiosmótico (COX *et al.*, 2001). Para a *C. albicans*, quando ocorria uma ausência de óleo de *melaleuca*, percebeu-se que houve um estímulo no efluxo de potássio e a presença de células não viáveis com membranas plasmáticas permaneceram impermeáveis a coloração com iodeto de propídio, o que indica dano na membrana (COX *et al.*, 2001)

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos gerais

Verificar o potencial de utilização do óleo essencial de Tea Tree, com o objetivo de ser um tratamento fitoterápico para infecções vaginais causadas por *Candida albicans*.

3.2. Objetivos específicos

- Verificar por trabalhos em literatura o potencial do óleo essencial de *Melaleuca* no tratamento de candidíase vulvovaginal.
- Levantar uma alternativa fitoterápica, para o tratamento da infecção causada pela *C. albicans*. através de bibliografias,
- Avaliar bibliograficamente as reações adversas da utilização da *Melaleuca* no tratamento fitoterápico de candidíase vulvovaginal.

4. METODOLOGIA

Para a execução deste trabalho, foi realizada uma revisão narrativa da literatura a partir de dados das seguintes bases: PubMed, Google acadêmico e SciELO.

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: publicações em idioma português Brasil, português, inglês e espanhol, entre os anos de 1998 a 2021, artigos que descrevem sobre infecções vulvovaginais, potencial antifúngico de óleos essenciais, *C. albicans*, artigos que discorrem sobre como o óleo essencial de tea tree age como antifúngico sobre a *C. albicans*, fármacos antifúngicos.

Os descritores utilizados na plataforma DECS foram: *Candida albicans*, óleos essenciais, óleo de *Melaleuca*, candidíase vulvovaginal, candidíase genital, candidíase genital vulvovaginal, antifúngicos, agente antifúngico, agentes antimicóticos, medicamento antifúngico e resistência a fármacos antifúngicos.

Os descritores utilizados na plataforma MESH foram: antifungal agentes; alternifolia, melaleuca; vulvovaginal; antifungal resistance; triazoles, *Tea Tree oil*.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram incluídas e analisadas 27 referências que atenderam aos critérios de inclusão, as quais são: teses, dissertações, trabalhos de conclusão de curso, cartilhas e artigos científicos.

Tabela 2 - Quantidade de trabalhos analisados publicados por ano

ANO DA PUBLICAÇÃO DOS ARTIGOS	NÚMERO DE ARTIGOS PUBLICADOS
1998	2
2001	1
2004	3
2005	2
2006	1
2007	2
2009	2
2011	1
2013	1
2014	1
2015	2
2016	1
2017	4
2018	1
2020	1
2021	3

Fonte: Elaborado pela autora

Dos 27 textos analisados, 16 foram publicados no Brasil, três em instituições australianas, um no México, um em Londres, um na Inglaterra, um na Itália, dois nos Estados Unidos, um em Portugal.

Apenas três dos 27 artigos analisados citaram faixa etária das pessoas acometidas nas pesquisas e nestes foi encontrado a seguinte variação de faixa etária: em um dos trabalhos (CROCCO *et al.*, 2004) apresentou uma variação de 41 a 60

anos. No artigo publicado por (CAVALCANTE *et al.*, 2005) a candidíase foi prevalente em um grupo de mulheres entre 15 a 20 anos e em um grupo entre 36 a 45 anos. Por fim, o artigo (SÁ *et al.*, 2014) teve como critério de inclusão a idade mínima de 12 anos, sendo um grupo considerado em idade reprodutiva (14 a 39 anos) e um grupo de mulheres em pré e pós menopausa (40 a 64 anos). Neste contexto a média da faixa etária das mulheres acometidas por candidíase nesta revisão é de 36, 4 anos.

Das 27 referencias avaliadas, 22 identificaram leveduras do *Candida*. Sendo citadas as espécies: *C. albicans* em 16 artigos, *Candida glabrata* seis artigos, *Candida tropicalis* em cinco artigos, *Candida parapsilosis* e *Candida krusei* em quatro artigos, *Candida lusitanae* em dois artigos, *Candida pseudotropicalis* um artigo e cinco artigos não especificaram a espécie.

Para Cavalcante e colaboradores (2005), as investigações para diagnóstico clínico, devem ter princípio com as manifestações clínicas e posteriormente confirmadas por exames microscópios (CAVALCANTE *et al.*, 2005). Das 26 referências, cinco artigos citaram os seus métodos diagnósticos para a confirmação da candidíase vulvovaginal e seus agentes etiológicos. Os cinco artigos citaram que usam sinais, sintomas e o exame físico para selecionar os participantes das pesquisas. As cinco pesquisas também usaram como método em comum o crescimento das culturas. Cavalcante e colaboradores (2005), utiliza o Papanicolau para recolhimento das amostras, em seguida utiliza a bacterioscopia pelo Gram, sendo este fungo gram-positivo e é possível identificá-lo por suas hifas, pseudo-hifas ou por sua forma ovoide (CAVALCANTE *et al.*, 2005). Dois autores utilizaram o exame direto clarificado com hidróxido de potássio, coletando mais de um crescimento do mesmo material, de culturas cultivadas em meio de ágar Sabouraud dextrose, em seguida é observada a coloração para identificação da espécie. Um artigo não descreve como avaliou as culturas. Sá e colaboradores (2014), utiliza o método cromogênico sobre a cultura específica e a coloração das colônias verde claro é indicativa de *C. albicans* (SÁ *et al.*, 2014).

Dos 26 artigos incluídos na pesquisa, cinco abordaram métodos de tratamento utilizando OTT, alguns mencionando mais de um método. Quatro publicações citam a utilização do OTT como uso tópico, gotas do óleo diretamente sobre a pele. Três citam como alternativa de tratamento o uso de banho de assento. Dois sugerem o desenvolvimento de produtos com a *Melaleuca* sendo um dos ativos principais.

Apenas um artigo cita a utilização do óleo em água e aplicação por lavagem na área desejada. Uma publicação cita a manipulação de óvulos vaginais com o *Melaleuca*.

Figura 5 - Relação dos artigos que citaram formas de tratamento com o OTT



(SCALABRIN *et al.*, 2021); (CAVALARI *et al.*, 2017); (OLIVEIRA *et al.*, 2011); (FLOR, 2020); (JANDOUREK *et al.*, 1998); (RUTA, 2020).

Fonte: desenvolvido pela autora

A CVV é uma enfermidade relevante nos atendimentos ginecológicos, apresenta elevada frequência e múltiplos fatores para desencadear o quadro infeccioso. As manifestações sintomáticas da doença enquadram: prurido, ardor, corrimento vaginal, vulva e a vagina pode se encontrar edemaciada e hiperemiada, podendo gerar também dor ao urinar (ÁLVARES *et al.*, 2007). A CVV reflete negativamente no aspecto social, reprodutivo e emocional da mulher (CAVALCANTE *et al.*, 2005), devido a isso é de extrema importância um diagnóstico e tratamento

correto, a fim de evitar episódios de repetição desta infecção, acarretando em demais impactos.

Cavalcante e colaboradores (2005), avaliaram no seu estudo, 145 mulheres de 15 a 45 anos, observando a prevalência de 61,4% de *Candida sp.* entre as participantes. 58,6% das participantes apresentaram corrimento vaginal sugerindo uma alta ocorrência de infecção fúngica em mulheres sintomáticas, destacando o corrimento vaginal como importante sintoma da Candidíase vaginal. Há um grupo de mulheres que possuem a infecção de forma assintomática e os dados não foram contabilizados.

Outro sintoma observado neste estudo foi por Eckert e colaboradores (1998) que em estudo transversal realizado com 774 mulheres, 24% relatam queixas como prurido vulvar, dor, queimação e corrimento espesso. E neste estudo 545 mulheres realizaram cultura onde 28% foram positivas para *C. albicans* (ECKERT *et al.*, 1998).

Em relação aos esquemas de tratamento, é importante ressaltar que os medicamentos para tratamento antifúngico são de venda livre, o que muitas das vezes impacta na automedicação dos pacientes, sem mesmo ter a confirmação do causador de sua queixa. O uso irracional desses medicamentos pode gerar toxicidade e resistência (SOARES *et al.*, 2021). Outro importante fator do uso irracional de azóis trata-se da capacidade de evoluir para hepatotoxicidade e especificamente no caso de voriconazol, onde pode-se evidenciar toxicidade óssea (NETT *et al.*, 2016), apud (SOARES *et al.*, 2021).

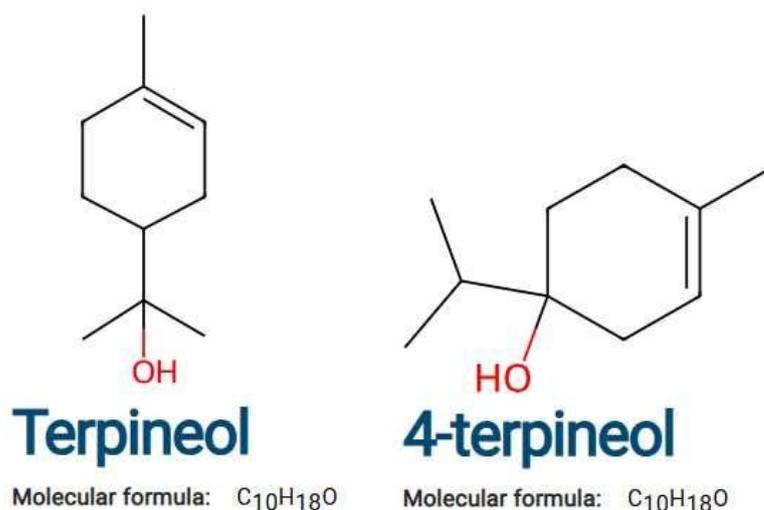
Em estudo realizado por Crocco e colaboradores (2004), incluindo 76 pacientes foi possível observar que 86,9% dos pacientes foram susceptíveis ao fluconazol, 1,3% intermediário, e em 11,8% destes pacientes a levedura apresentou resistência há este antifúngico, para anfotericina B 94,7% foram susceptíveis, 5,3% intermediários e nenhum obteve resistência, o cetoconazol apresentou 81,6% de susceptibilidade, 7,9% foi intermediário e 10,5% dos participantes, a levedura obteve resistência a droga, por fim, o itraconazol obteve 78,9% de pacientes susceptíveis, 6,6% intermediário e 14,5% de resistência (CROCCO *et al.*, 2004). A *C. albicans* pode resistir aos azóis por dois mecanismos diferentes, a primeira por mutações moleculares da enzima alvo antifúngica, por exemplo pela alteração da enzima ergosterol, que está diretamente ligada a síntese, ou devido a formação de barreiras ajudando na permeabilidade e/ou bombeando o antifúngico para fora da célula, como pode ocorrer na alteração das bombas de ligação de ATP - *binding cassette* e dos principais

facilitadores (bombas ativas que são mediadas por ATP) (LÓPEZ-ÁVILA *et al.*, 2016; ORTIGOZA-MEDRANO *et al.*, 2014).

Outro importante mecanismo de resistência destas leveduras trata-se da capacidade de ocasionar múltiplas mutações no gene FKS1, gerando um maior risco de falha terapêutica, também levando um mecanismo de resistência as caspofunginas (classe das equinocandinas), visto que essa droga age no gene FKS, que codifica a subunidade da enzima β -(1,3)-D-glucano sintase (LACKNER *et al.*, 2014; VIEIRA, F. *et al.*, 2017).

Em relação ao óleo de *Melaleuca*, Cox e colaboradores (2001) realizaram uma cromatografia gasosa que apontou os terpenos como principais componentes do OTT, sendo eles: terpinen-4-ol (39,8%), γ -terpineno (17,8%), α -terpineno (8,3%), 1,8-cineol (4,5%), α -terpineol (3,4%), α -terpinoleno (3,3%). Neste estudo foi avaliado a taxa de respiração do microrganismo e a concentração de íons potássio após a administração do OTT, que foram medidas por eletrodos de oxigênio e eletrodos seletivos de íon potássio, onde observou-se o aumento da coloração com iodeto de propídio (PI)² e o vazamento de materiais, indicam que o decaimento da viabilidade e da inibição da respiração são acompanhados pela permeabilidade da membrana celular, indicando a diminuição da viabilidade celular em 84% (COX *et al.*, 1998; COX *et al.*, 2001).

Figura 6 - Moléculas encontradas dos componentes do óleo



Fonte: site descritor de moléculas chemspider

² Iodeto de propídio: Coloração fluorescente composta por ácido nucleico que é incapaz de penetrar membranas celulares saudáveis

Alguns trabalhos descrevem o mecanismo de ação da *Melaleuca* sobre *C.albicans*. Carson e colaboradores (2006) também demonstraram que o potencial antifúngico do OTT está ligado ao seu poder de inibição da respiração celular e ao aumento da permeabilidade da membrana celular (CARSON *et al.*, 2006). Hammer *et al.*, 2000 apud Carson *et al.*, 2006) cita em seu trabalho que o OTT possui a capacidade de inibir a formação de tubos germinativos ou na conversão micelial da levedura. Os resultados mostram que a formação de tubos germinativos foi inibida na presença de 0,25 e 0,125% de OTT. Ainda foi possível observar que o tratamento com 0,125% de OTT resultou em uma tendência de mudança de blastosporos de morfologias de brotamento único ou isolado para morfologias de brotamento múltiplo ao decorrer de 4 horas durante o teste (CARSON *et al.*, 2006; HAMMER *et al.*, 2000). Os autores ainda perceberam que as células cresciam ativamente, porém não formavam tubos germinativos, implicando na inibição da morfogênese, acarretando uma inibição parcial. Hammer *et al.*, 2000 apud Carson *et al.*, 2006), ainda cita que a inibição dos tubos germinativos se mostrou reversível quando ocorreu a remoção do TTO, porém foi observado concomitantemente um efeito pós-antifúngico, visto que houve um atraso na formação de novos tubos germinativos (CARSON *et al.*, 2006; HAMMER *et al.*, 2000).

Hammer e colaboradores (2004) citam em sua pesquisa que a presença de 0,2%, 0,3%, 0,4% do OTT obteve inibição significativa a acidificação após 20 minutos para *C. albicans*. O OTT parece prejudicar o funcionamento da ATPase da membrana plasmática, o que pode sugerir a inibição da acidificação do meio (HAMMER *et al.*, 2000). O dialdeído sesquiterpeno poligodial demonstrou possível ação na inibição da ATPase mitocondrial da levedura, acarretando indiretamente na acidificação do meio, comprometendo quantidades significativas de ATP celular necessário para “alimentar” a membrana plasmática (HAMMER *et al.*, 2000).

Jandourek e colaboradores (1998), mencionam a resposta clínica com a solução de OTT da sua pesquisa, sendo: 12 pacientes selecionados, 8 pacientes observados, 16,7% foram clinicamente curados e 50% melhoraram após 28 dias de terapia, 33% pacientes, após 28 dias de terapia, continuaram inalterados e 1 paciente piorou o quadro de candidíase esofágica (JANDOUREK *et al.*, 1998). Após 4 semanas de tratamento houve uma taxa de resposta clínica geral de 67% (8 dos 12 pacientes), porém no período inicial de 2 semanas não ocorreu nenhuma alteração clínica. No

final do estudo (6 semanas), ambos pacientes curados permaneceram livres na recorrência da levedura por pelo menos 2 semanas após a última dose (JANDOUREK *et al.*, 1998).

Os dados científicos para a eficácia da *Melaleuca* como antifúngico ainda são escassos, faltam evidências clínicas. Porém, estudos vem apresentando resultados promissores, e nesta revisão os artigos analisados citaram bons resultados na utilização do *Tea tree*. Nos 4 artigos, nota-se alterações relevantes na célula de *C. albicans* quando exposta a formulação “chá”, seu mais relevante mecanismo de ação vem da decorrência ao aumento da permeabilidade da membrana e da inibição da respiração, causando um desequilíbrio e morte celular do patógeno (CARSON *et al.*, 2006).

Tabela 3 - Resultados das ações do óleo de Tea Tree e resistência dos antifúngicos.

REFERÊNCIAS	OBJETIVOS	PRINCIPAIS ACHADOS
(COX <i>et al.</i> , 2001)	Analisar o mecanismo de ação e toxicidade do óleo essencial de <i>Melaleuca alternifolia</i> em uma breve revisão e determinar seus danos celulares na membrana plasmática de leveduras, bactérias e fungos.	A <i>C. albicans</i> , foi exposta a 0,5% v / v de óleo de <i>Melaleuca</i> . As medições foram feitas após 60 minutos de exposição, com exceção da respiração, que foi determinada 2 minutos após a adição do óleo de Tea Tree na <i>C. albicans</i> . As culturas foram suscetíveis ao óleo que obteve uma inibição significativa do consumo de oxigênio respiratório durante a exposição. As enzimas e cofatores diretamente envolvidos na cadeia de transporte de elétrons respiratórios abrangem as membranas plasmáticas e mitocondriais das leveduras. Portanto, os efeitos inibitórios do óleo levam a levedura à morte celular.
(VIEIRA, A. J. H. <i>et al.</i> , 2017)	Revisar a resistência de <i>C. albicans</i> por diversos mecanismos na utilização dos antifúngicos.	Com o aumento do uso de drogas antifúngicas, o número de relatos de resistência aos medicamentos antifúngicos também aumentou a necessidade de se compreenderem os mecanismos celulares moleculares envolvidos no desenvolvimento da resistência aos antifúngicos.
(JANDOUREK <i>et al.</i> , 1998)	Avaliar a eficácia da solução oral de <i>melaleuca</i> em pacientes com AIDS com infecções orofaríngeas por <i>Candida</i> resistentes ao fluconazol.	O óleo de <i>Melaleuca</i> , foi usado como enxaguante bucal para o tratamento de <i>Candidiase</i> , 12 paciente foram avaliados. No final da quarta semana, oito dos pacientes apresentaram uma resposta (dois curados e seis melhorados), quatro não responderam e um piorou. Uma resposta micológica foi observada em sete dos 12 pacientes. Após a interrupção do tratamento, houve uma avaliação entre duas e quatro semanas, os resultados apontaram que não houve recidivas clínicas nos dois pacientes que foram curados.
(HAMMER <i>et al.</i> , 2000),	O objetivo principal é investigar o mecanismo de ação do TTO e os componentes que agem contra a <i>C.</i>	O estudo mostrou que o TTO nas concentrações de 0,2%, 0,3% e 0,4%, inibiu significativamente a acidificação após ser exposto por 20 minutos para <i>C. albicans</i>

albicans, *C. glabrata* e
Saccharomyces cerevisiae

(CARSON *et al.*, 2006; HAMMER *et al.*, 2000),
Examinar o efeito do TTO na formação de tubos germinativos da *C.albicans*.

O estudo mostrou que o TTO foi capaz de inibir os tubos germinativos quando o óleo estava nas concentrações de 0,25 e 0,125%. Também foi observado que o tratamento com 0,125% de TTO resultou em uma mudança de blastosporos de morfologias de brotamento único ou isolado para morfologias de brotamento múltiplo ao decorrer 4 horas de teste.

Fonte: Elaborado pela autora.

6. CONCLUSÃO

O uso irracional de medicamentos antifúngicos vem gerando preocupações quanto a resistência de alguns microrganismos frente a essas drogas. A toxicidade também é um fator preocupante quando acontece o uso exacerbado de certos medicamentos. Esse uso indiscriminado de antifúngicos pode gerar alterações na microbiota natural vaginal, aumentando o risco CVVR, entre outras complicações ginecológicas, como interferência na saúde reprodutiva, visto que alguns desses fármacos podem ser teratogênicos.

Devida à falta de interesse comercial para o desenvolvimento de drogas destinadas ao tratamento de micoses, as pesquisas são bastantes limitadas. A principal justificativa para a continuidade do uso do óleo de *Melaleuca* reside no fato de que ele tem sido utilizado de forma empírica e até então sem relatos de efeitos adversos e toxicidade que descreve o seu uso como não seguro pela população ao longo de quase 80 anos. Ademais, os estudos disponíveis apresentam poucas evidências que sugiram que o óleo de *Melaleuca* possa induzir resistência.

Apesar dos avanços nos últimos anos, ainda são necessários estudos clínicos para melhor evidência científica sobre eficácia da ação antifúngica do óleo de *Melaleuca*. Estudos *in vitro* vem mostrando bons resultados em sua ação antifúngica, demonstrando mecanismos de ação e alvos moleculares e identificando os componentes do óleo como promissores para o tratamento alternativo e/ou complementar no tratamento de candidíase vulvovaginal. Poucos estudos citam sobre a toxicidade e a segurança do *Tea tree* e seus eventos adversos são menores que os dos antifúngicos, autolimitados e raros. Dessa forma, pode-se pensar em um menor impacto na vida da população feminina.

REFERÊNCIAS

ÁLVARES, C. A.; SVIDZINSKI, T. I. E.; CONSOLARO, M. E. L. J. J. B. d. P. e. M. L. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. 43, p. 319-327, 2007.

ANDREWS, R. E.; PARKS, L. W.; SPENCE, K. D. Some Effects of Douglas Fir Terpenes on Certain Microorganisms. **Applied and Environmental Microbiology**, 40, n. 2, p. 301-304, 1980. 10.1128/aem.40.2.301-304.1980.

BAUDOUX, D. J. T. M. C. e. C. B. H. E. L. O grande manual de aromaterapia de Dominique Baudoux. 2018.

CARSON, C. F.; HAMMER, K. A.; RILEY, T. V. J. C. m. r. Melaleuca alternifolia (tea tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. 19, n. 1, p. 50-62, 2006.

CASSONE, A. Infecções vulvovaginais por *Candida Albicans*: patogênese, imunidade e perspectivas de vacina. **An International Journal of Obstetrics & Gynecology**, 122, p. 785–794, 2015.

CAVALARI, T. G. F.; OLIVEIRA, A. C. C. J. R. S. e. F. Óleo essencial de melaleuca. 9, p. 580-586, 2017.

CAVALCANTE, V. L.; MIRANDA, A. T.; PORTUGAL, G. M. J. B. J. o. S. T. D. Rastreamento de candidose vaginal durante a prevenção do câncer cérvico-uterino. 17, n. 1, p. 44-48, 2005.

COX; GUSTAFSON; MANN; MARKHAM *et al.* Tea tree oil causes K⁺ leakage and inhibits respiration in *Escherichia coli*. 26, n. 5, p. 355-358, 1998.

COX, S. D.; MANN, C. M.; MARKHAM, J. L.; GUSTAFSON, J. E. *et al.* Determining the antimicrobial actions of tea tree oil. 6, n. 2, p. 87-91, 2001.

CROCCO, E. I.; MIMICA, L. M.; MURAMATU, L. H.; GARCIA, C. *et al.* Identificação de espécies de *Candida* e susceptibilidade antifúngica in vitro: estudo de 100 pacientes com candidíases superficiais. 79, p. 689-697, 2004.

ECKERT, L. O.; HAWES, S.; STEVENS, C.; KOUTSKY, L. *et al.* Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. 92, n. 5, p. 757-765, 1998.

FELIPE, L. O.; BICAS, J. L. J. Q. N. n. E. Terpenos, aromas e a química dos compostos naturais. 39, n. 2, p. 120-130, 2017.

FLOR, T. Tea Tree Orgânico. . Disponível em: [<https://www.terraflor.com.br>]. Acesso em: 3 out. 2024. 2020.

GONÇALVES, B.; FERREIRA, C.; ALVES, C. T.; HENRIQUES, M. *et al.* Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. 42, n. 6, p. 905-927, 2016.

HAMMER, K.; CARSON, C.; RILEY, T. J. M. M. *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil inhibits germ tube formation by *Candida albicans*. 38, n. 5, p. 354-362, 2000.

JANDOUREK, A.; VAISHAMPAYAN, J. K.; VAZQUEZ, J. A. J. A. Efficacy of melaleuca oral solution for the treatment of fluconazole refractory oral candidiasis in AIDS patients. 12, n. 9, p. 1033-1037, 1998.

LACKNER, M.; TSCHERNER, M.; SCHALLER, M.; KUCHLER, K. *et al.* Positions and numbers of FKS mutations in *Candida albicans* selectively influence in vitro and in vivo susceptibilities to echinocandin treatment. 58, n. 7, p. 3626-3635, 2014.

LÓPEZ-ÁVILA, K.; DZUL-ROSADO, K. R.; LUGO-CABALLERO, C.; ARIAS-LEÓN, J. J. *et al.* Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles en *Candida albicans*. Una revisión. 27, n. 3, p. 127-136, 2016.

MARTINEZ, R. J. J. B. d. P. Atualização no uso de agentes antifúngicos. 32, p. 449-460, 2006.

NETT, J. E.; ANDES, D. R. J. I. D. C. Antifungal agents: spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications. 30, n. 1, p. 51-83, 2016.

OLIVEIRA, A.; FONTANA, A.; NEGRINI, T.; NOGUEIRA, M. *et al.* Emprego do óleo de Melaleuca alternifolia Cheel (Myrtaceae) na odontologia: perspectivas quanto à utilização como antimicrobiano alternativo às doenças infecciosas de origem bucal. 13, p. 492-499, 2011.

ORTIGOZA-MEDRANO, E.; ARROYO-ESPINOSA, D. I. J. M. I. d. M. In Vitro Susceptibility of Species of Candida to Antifungal Drugs at the Specialties Hospital of West National Medical Center, Mexico. 30, n. 4, p. 373-380, 2014.

ROSA, J. V. M. Candidíase vulvovaginal. 2014.

ROSSO, R. d. S. Otimização de nanoemulsões contendo óleo essencial de tomilho: estabilidade, atividade antifúngica e liberação in vitro. 2019.

RUTA. Cartilha de cuidado na candidíase vaginal. COLETIVA, A. d. S. d. C. F. S. e. S. e. 2020.

SÁ, M. C. N.; DE SOUSA, H. R.; AMARO, C. S. O.; PINHEIRO, D. N. *et al.* Isolamento de Candida no esfregaço cérvico-vaginal de mulheres não gestantes residentes em área ribeirinha do Estado do Maranhão, Brasil, 2012. 5, n. 1, p. 10-10, 2014.

SCALABRIN, A. C.; SOUSA, M. M.; IUDICE, A. C. C. B.; COSTA, A. J. S. *et al.* Utilização do óleo essencial de TEA TREE (Melaleuca alternifolia Cheel) em mulheres com candidíase vulvovaginal: uma revisão sistemática. 1, p. 181-200, 2021.

SOARES, C. V. D.; DUARTE, A. B. S.; DE ANDRADE JÚNIOR, F. P.; DE AZEVEDO FIRMINO, L. *et al.* Uso irracional de antifúngicos: resistência e toxicidade. 17, n. 2, 2021.

VIEIRA, A. J. H.; SANTOS, J. I. d. Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. **J Rbac**, 49, n. 3, p. 235-239, 2017.

VIEIRA, F.; NASCIMENTO, T. Resistência a fármacos antifúngicos por *Candida* e abordagem terapêutica. **J Revista Portuguesa de Farmacoterapia**, 9, p. 29-36, 2017.