



OS EFEITOS DO ÓLEO ESSENCIAL DE MELALEUCA ALTERNIFOLIA CHEEL NO TRATAMENTO DA CANDIDÍASE VULVOVAGINAL RECORRENTE

THE EFFECTS OF MELALEUCA ALTERNIFOLIA CHEEL ESSENTIAL OIL IN THE TREATMENT OF RECURRENT VULVOVAGINAL CANDIDIASIS

Letícia Souza Lima¹

 <https://orcid.org/0000-0003-3227-4906>

Valquíria Alice Michalczechen Lacerda²

 <https://orcid.org/0000-0001-6182-3877>

¹Acadêmica de Farmácia. Centro Universitário de Desenvolvimento do Centro-Oeste – UNIDESC. Luziânia, Goiás, Brasil. *E-mail:* leticiasouza.lima@sounidesc.com.br

²Doutora em Biologia Molecular pela Universidade de Brasília – UnB. Professora Orientadora na graduação em Farmácia. Centro Universitário de Desenvolvimento do Centro-Oeste – UNIDESC, Luziânia, Goiás, Brasil. *E-mail:* valquiria.michalczechen@gmail.com

Como citar este artigo:

Lima LS, Michalczechen-Lacerda VA. Os efeitos do óleo essencial de Melaleuca *Alternifolia cheel* no tratamento da candidíase vulvovaginal recorrente. Rev Bras Interdiscip Saúde - ReBIS. 2022; 4(3):20-8.

Submissão: 06.06.2022

Aprovação: 03.08.2022


<http://revistarebis.rebis.com.br/index.php/rebis>


revistarebis@gmail.com

Resumo: A candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR) é caracterizada como uma inflamação fúngica que acomete a vulva e a vagina ocasionada pelo supercrescimento de fungos do gênero *Candida* spp., ocorrendo mais de quatro episódios dentro de doze meses. O tratamento convencional da candidíase vulvovaginal ocorre com imidazólicos, triazólicos e poliênicos, mas não existe um consenso em CVVR, abrangendo terapias alternativas. O objetivo é analisar os efeitos do óleo essencial (OE) de *Melaleuca alternifolia* como fonte alternativa no tratamento da CVVR. Trata-se de uma revisão sistemática de natureza básica, descritiva e explicativa, cuja pesquisa foi realizada em três plataformas: Google acadêmico, Pubmed e SciELO, com os descritores: “tea tree oil and *Melaleuca alternifolia cheel*”, “candidiasis vaginalis”, e “Terpinen-4-ol and tea tree”. Os artigos selecionados abordaram a candidíase vulvovaginal (CVV) em mulheres grávidas e não grávidas em período reprodutivo, com recorte temporal dos últimos dez anos (2011 a 2021), com acesso gratuito e disponíveis online, em português, inglês e espanhol. Dos 94.347 artigos identificados inicialmente, após a seleção pelo título e resultados, apenas 11 artigos foram selecionados, por apresentarem ação bacteriostática do OE de melaleuca em espécies de *Cândida in vitro* e *in vivo*. Em todos os trabalhos pesquisados, foi confirmada que a utilização desse óleo pode contribuir para um tratamento alternativo eficiente na CVV e na CVVR nas faixas etárias pesquisadas.

Palavras-chave: *Candida albicans* var. *stellatoidea*, tratamento alternativo e sinergismo farmacológico.

Abstract: Recurrent vulvovaginal candidiasis (CVVR) is characterized as a fungal inflammation that affects the vulva and vagina caused by the overgrowth of fungi of the genus *Candida* spp., occurring more than four episodes within twelve months. Conventional treatment of vulvovaginal candidiasis is with imidazoles, triazoles and polyenes, but there is no consensus on CVVR covering alternative therapies. The objective is to analyze the effects of O.E. of *Melaleuca alternifolia* as an alternative source in the treatment of CVVR. This is a systematic review of a basic, descriptive and explanatory nature, whose research was carried out on three platforms: Google academic, Pubmed and SciELO, with the descriptors: (“tea tree oil and *Melaleuca alternifolia cheel*”), (“candidiasis vaginalis”), and (“Terpinen-4-ol and tea tree”). The selected articles addressed the VVC in pregnant and non-pregnant women in the reproductive period, with a time frame of the last ten years (2011 to 2021), with free access and available online, in Portuguese, English and Spanish. Of the 94,347 articles initially identified, after selection by title and results, only 11 articles were selected, as they present bacteriostatic action of tea tree EO on *Candida* species *in vitro* and *in vivo*. In all the studies researched, it was confirmed that the use of this oil can contribute to an efficient alternative treatment in CVV and CVVR in the age groups surveyed.

Keywords: *Candida albicans* var. *stellatoidea*, alternative treatment and drug synergism.

Introdução

A candidíase vulvovaginal (CVV) é caracterizada como uma inflamação fúngica que acomete a vulva e a vagina ocasionada pelo supercrescimento de fungos do gênero *Candida* spp. [1]. O percentual de mulheres que podem vivenciar esse quadro fúngico pelo menos uma vez em sua vida é de 75%, sendo que cerca de 5% delas vão apresentar a problemática da candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR) [2]. A recorrência interfere diretamente na qualidade de vida das mulheres seja em aspectos físicos, psicológicos e sociais [3]. Os principais sintomas descritos por Feuerschuette são coceira vulvar, dor ao ter relações sexuais e corrimento com aspecto talhado e paredes vaginais hiperemiadas [4].

O tratamento convencional ainda é limitado, cujas classes de medicamentos mais prescritas para a CVV são os imidazólicos, triazólicos e poliênicos, sendo o fluconazol o triazólico de primeira escolha [5]. Entretanto, quando se trata CVVR, não há um consenso da literatura e por parte dos médicos sobre quais medicamentos devem ser prescritos, e basicamente são receitados antifúngicos de várias classes, por cerca de seis meses [6]. Por serem medicamentos de livre acesso nas farmácias e drogarias, ocorre a automedicação, e o aparecimento de espécies resistentes podem estar relacionadas à utilização de forma indiscriminada e a longo prazo [7].

De acordo com Rodrigues e colaboradores, a administração prolongada de antifúngicos em cepas recorrentes está relacionado a efeitos mutagênicos e colaterais. Isso tudo se torna uma justificativa para que as mulheres recorram a métodos alternativos, incluindo as terapias e produtos de origem natural [8]. Isso é reforçado por Christóvão, que destaca a relevância de conter o crescimento celular de infecções persistentes por fungos. Para isso faz-se necessário explorar novos métodos alternativos e incentivar a práticas terapêuticas, com substâncias que encontramos na natureza [9,10].

Diante disso, surgiu a problemática: quais são os efeitos do óleo essencial (OE) de *Melaleuca alternifolia* no tratamento da CVVR? Existem estudos que demonstram o efeito do OE de *Melaleuca* sobre a candidíase. Gambin apresenta estudos que constata a presença de metabólitos secundários na composição dos óleos essenciais. Estes seriam promissores no tratamento em cepas com resistências medicamentosas. Isso porque essas substâncias atuam na desestabilização da membrana plasmática e dos biofilmes [9].

Dessa forma, a construção desta revisão sistemática teve como objetivo analisar os efeitos do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* cheel como fonte alternativa no tratamento da CVVR nas mulheres em idade reprodutiva.

Material e métodos

Trata-se de uma revisão sistemática, embasada em torno de uma questão de investigação, sendo metodologicamente imparcial, replicável e transparente

[11]. O método de abordagem é de cunho qualitativo, sem a finalidade quantificar algo, somente almejando a compreensão de um determinado fenômeno [12].

Além disso, a pesquisa se caracteriza de natureza básica, pois este trabalho é de interesse universal, gerando novas contribuições para o ramo da pesquisa científica ao realizar o levantamento de pesquisas experimentais em um único texto [13]. Sendo de cunho descritivo e explicativo, que segundo Gil relata, o objetivo da pesquisa descritiva é quando há finalidade de expor e descrever um fenômeno social, assim como também, explicativo esclarecendo e identificando efeitos e causas [14].

O período de elaboração desta revisão teve início no segundo semestre de 2021 até o primeiro semestre de 2022. Realizou-se um levantamento, durante os meses de fevereiro a abril de 2022, utilizando palavras escritas em inglês e com auxílio do operador booleano “AND” em três plataformas de busca: *Google* acadêmico, *SciELO*, *Pubmed* utilizando três descritores escritos no idioma inglês: “*tea tree oil and Melaleuca alternifolia cheel*”, “*candidiasis vaginalis*”, e “*Terpinen-4-ol and tea tree*”. Em seguida, os artigos foram selecionados pela leitura do título e uma breve observação dos resultados.

Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos randomizados, estudos de casos experimentais e de campo. O recorte temporal escolhido foi dos últimos dez anos (2011 a 2021), que se encontravam de forma gratuita, disponíveis *online* e artigos na língua portuguesa, inglesa e espanhola. Foram incluídos também artigos que abordavam a candidíase vulvovaginal em mulheres grávidas e não grávidas em período reprodutivo. Deste modo, os critérios de exclusão foram artigos de revisão, artigos que não se enquadraram no recorte temporal, artigos pagos e artigos voltados para a candidíase em homens, neonatos e pessoas idosas.

A partir das publicações encontradas as seguintes etapas foram estruturadas para os critérios de inclusão e exclusão: (1) leitura do título, relacionados com o tema da revisão; (2) leitura do texto completo, (3) exclusão de artigos duplicados.

Candidíase vulvovaginal recorrente

O protagonismo da maior parte dos casos clínicos de candidíase vulvovaginal recorrente é atribuída a espécie *Candida albicans*, seguida de espécies *não-albicans* como a *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. parapsilosis* [15]. A *C. albicans* tem a capacidade de alterar sua morfologia através do processo de dimorfismo. Com isso, ela consegue se adaptar em diversos ambientes, podendo se apresentar na forma de levedura, que não causa a doença, e a forma filamentosa que manifesta a candidíase [16]. Em um primeiro momento, a doença pode atingir as mucosas e a pele. Porém, as repetições dos episódios causam um impacto muito sério na qualidade de vida, e se não for tratada corretamente pode

evoluir para outros órgãos levando a paciente a óbito [17].

O desenvolvimento da CVV pode ocorrer de forma endógena ou exógena. A endógena está associada ao que chamamos de disbiose, quando micro-organismos residentes da microbiota natural, incluindo os fungos, sofrem um desequilíbrio por algumas variáveis e se tornam nocivos ao organismo [1]. Já a infecção pelo processo exógeno não se presume apenas na transmissão sexual, mas também pode ocorrer por intervenções externas como o uso de dispositivos intrauterinos (DIU) e outros materiais invasivos [18].

A persistência da candidíase de repetição pode estar relacionada às múltiplas variáveis. Dentre eles estão a descompensação do *diabetes mellitus*, o uso de contraceptivos orais, o uso intensivo de antibióticos e quimioterápicos, a falta de higiene, do vestuário apertado, imunodeficiências e gravidez [16].

Esse gênero de fungo tem uma vantagem na sobrevivência em organismo humano, ou seja, ele tem a capacidade de formar biofilmes. Eles podem ser definidos como um agrupamento de fungos, que se aglomeram para melhor adaptação ao ambiente, captação de nutrientes e adesão às superfícies bióticas ou abióticas [19]. A capacidade de adesão da *C. albicans* e a produção de biofilmes é visto como um fator relevante para a progressão da infecção fúngica nos seres humanos [20].

Clinicamente, os sintomas dessa doença não são específicos sendo facilmente confundidos com outras vaginites. Segundo Barbosa e Sartori, através do exame especular pode observar a presença de prurido vulvar, dispareunia e por um corrimento vaginal espesso de cor branca, com aspecto de “leite talhado” [21]. Além disso, a microscopia também pode ser utilizada para confirmar a presença de hifas e cultura, nos casos de repetição patológica, ou em situações em que a mulher tenha sintomas, porém, com resultados negativos [15].

Entretanto, na suspeita da CVV, a maior parte dos médicos não solicitam a cultura da secreção vaginal durante as consultas, por conta do custo e do tempo que se espera até o resultado [4]. Simões enfatiza que somente os sintomas não podem ser um fator de diagnóstico decisivo, pois os indicativos e as cepas deste gênero são muito semelhantes no diagnóstico clínico. Por isso é necessário a confirmação do agente etiológico através da microscopia [22].

A estrutura da parede celular desses fungos é composta por quitina, um polissacarídeo que lhe confere rigidez, e sua membrana celular contém o ergosterol, que é um componente essencial para a vida fúngica. Dessa forma, sabe-se que a classe dos triazólicos, como por exemplo, o fluconazol, age inibindo a biossíntese do ergosterol por meio da inibição de enzimas hepáticas do citocromo P450 [23].

O fluconazol é o alopático mais utilizado da classe dos triazólicos. Esse medicamento possui um índice terapêutico elevado, principalmente em candidíases mucocutâneas, com administração entre 7 a 14 dias, e seus efeitos adversos mais comuns incluem cefaleia,

hepatotoxicidade e urticária [23]. Ferrazza e colaboradores, relatam que o fluconazol é um medicamento de venda livre, e pode ser usado tanto no tratamento quanto na profilaxia. Entretanto, o advento de espécies resistentes aumentou a preocupação quanto a sua indicação [5].

Óleo essencial de Melaleuca

Os óleos essenciais (OE) também podem ser chamados de metabólitos secundários. Eles são substâncias voláteis extraídas de plantas aromáticas, por meio da destilação por arraste de vapor d'água. Esses metabólitos possuem a finalidade de adaptação, defesa e proteção do vegetal [24]. Existem diversas espécies do gênero *Melaleuca*, dentre elas se destaca a *Melaleuca alternifolia* pertencente à família das mirtáceas oriunda da Austrália e das ilhas do Oceano Índico. No comércio, ele pode ser encontrado pelos termos: óleo de Melaleuca, árvore do chá ou *tea tree oil* (TTO) [25].

O óleo essencial de Melaleuca possui principalmente na sua composição monoterpenos. Sabe-se que esses hidrocarbonetos causam instabilidade na membrana plasmática de micro-organismos, e inibem a respiração celular em níveis mínimos. Esse óleo possui cerca de cem constituintes, que possuem efeitos contra infecções superficiais e profundas ocasionadas por bactérias, vírus e fungos. Os componentes que mais se destacam e estão associados aos efeitos do óleo são o α -terpinen, γ -terpinen, 1,8-cineole e o terpinen-4-ol [26,27].

A cartilha da RUTA, que é mantida pelo coletivo feminista sexualidade e saúde, localizado na cidade de São Paulo, indica a utilização do uso tópico do óleo de melaleuca. A antiga técnica do banho de assento pode ser utilizada para aliviar os sintomas e prevenir o surgimento de novas crises de candidíase. Para isso, utiliza-se a diluição de 1 ou 2 gotas do OE de Melaleuca em 100 mL de água, por 20 minutos, uma vez por dia durante 5 dias [16].

Resultados e Discussão

Após a pesquisa com os descritores selecionados e a seleção dos filtros descritos, dos 94.347 artigos encontrados nas três plataformas para os três descritores, 211 artigos foram selecionados após a leitura dos títulos. Em seguida, após uma breve leitura dos resultados e aplicando os critérios de inclusão e exclusão, restaram 13 artigos, que diminuíram para 11 após a confirmação da duplicação de trabalhos (Figura1).

Base de dados	Google acadêmico	Pubmed	Scielo	Total
Artigos encontrados	36.580	6.767	52	94.347
1° critério: leitura somente do título	74	87	50	211
2° critério: Texto completo	8	3	2	13
3° critério: Exclusão de artigos duplicados	7	2	2	11

Figura 1. Demonstrativo do quantitativo de artigos encontrados utilizando os descritores “*tea tree oil and Melaleuca alternifolia cheel*”, “*candidiasis vaginalis*” e “*Terpinen-4-ol and tea tree*” nos meses de fevereiro, março e abril de 2022, em três plataformas de busca diferentes. Após a leitura dos títulos dos trabalhos, a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, e uma breve leitura dos resultados, 11 artigos foram selecionados.

A partir destes trabalhos, foram construídos três quadros, almejando alcançar o objetivo pré-estabelecido de analisar os efeitos do OE de *Melaleuca alternifolia* como fonte alternativa no tratamento da candidíase vulvovaginal recorrente.

Os Quadros foram organizados contendo a referência, ano de publicação, objetivo e principais resultados. O Quadro 1 contém informações dos resultados encontrados após a pesquisa com o descritor “*tea tree oil and Melaleuca alternifolia*”.

Quadro 1: Artigos selecionados após a pesquisa realizada com o descritor “*Tea tree oil and Melaleuca alternifolia cheel*”

Referência	Ano	Objetivo	Resultados
[30]	2014	Avaliar os efeitos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> do OE de <i>Melaleuca alternifolia</i> em doze camundongos com <i>C.albicans</i> bucal	O óleo de <i>M. alternifolia</i> à 12,5 % foi eficaz em erradicar biofilmes formados <i>in vitro</i> , e na redução de leveduras de <i>C.albicans</i> em camundongos imunossuprimidos.
[28]	2015	Avaliar a atividade do fluconazol contra 32 cepas de <i>Candida albicans</i> resistentes ao fluconazol, após a exposição às concentrações subletais do OE de <i>M.alternifolia</i>	A terapia combinada de um antifúngico natural com alopáticos convencionais, pode ser uma alternativa sinérgica de tratamento para a candidíase recorrente.
[29]	2016	Avaliar a sensibilidade de 30 diferentes cepas vaginais isoladas de <i>C. albicans</i> a 12 óleos essenciais, incluindo o Tea tree, em comparação com as três principais drogas utilizadas (clotrimazol, fluconazol e itraconazol).	Os OE de hortelã, manjeriço, lavanda, Melaleuca e orégano inibiram o crescimento das cepas e a atividade de <i>C. albicans</i> de forma mais eficiente do que o clotrimazol. Além disso, a <i>C.albicans</i> foi mais sensível à diferentes óleos do que à alopáticos, afetando a parede celular e as membranas.

Mertas e colaboradores, realizaram um estudo *in vitro* com cepas de *C. albicans* resistentes ao Fluconazol, expondo-las às concentrações mínimas inibitórias (MIC) do OE de *melaleuca* (0,06 % a 0,5 %) antes de realizarem o tratamento convencional. Eles observaram que exposição prévia ao óleo aumentou a suscetibilidade da levedura e inibiu a resistência da cepa ao fluconazol em até 87 %. A grande quantidade de cepas testadas pela equipe destaca a relevância do estudo, uma vez que ele demonstra a combinação do uso de um antifúngico natural com um fármaco da medicina convencional. Diante disso, esta pode ser uma alternativa favorável para o tratamento de cepas resistentes, como acontece na CVVR, indicando a possibilidade de um efeito sinérgico [28].

De modo complementar aos tratamentos alternativos da CVV, Bona e colaboradores avaliaram a sensibilidade das cepas de *C. albicans in vitro* com microdiluição individual de doze óleos essenciais, incluindo o OE de melaleuca. Eles observaram o efeito durante 24 e 48 horas de tratamento e compararam os efeitos dos OE aos medicamentos clotrimazol, itraconazol e o fluconazol. Os principais resultados foram que o OE de Melaleuca diminuiu em 35 % a proliferação da *C. albicans*, sendo mais do que o dobro quando comparado ao tratamento com o clotrimazol. Outro ponto importante, os OE ocasionaram mais danos a nível celular na cândida do que os medicamentos alopáticos, sendo que os danos ocorreram na parede celular e na membrana da levedura [29].

Rasteiro e colaboradores, identificaram o MIC do OE de *Melaleuca alternifolia in vivo* em 12 camundongos imunossuprimidos com *C. albicans* bucal. Após a formação do biofilme no dorso da língua, eles aplicaram o OE três vezes diretamente no local, com intervalo de 10 min. O grupo de pesquisa observou que o OE na concentração 12,5 % reduziram significativamente a formação de biofilme e as lesões causadas por *C. albicans*. Esse resultado é muito importante porque a capacidade de produção de biofilmes é um dos mecanismos de virulência de fungos,

sendo uma forma dele sobreviver no organismo hospedeiro. Esse grupo sugere que a administração do tratamento precoce com o OE é altamente eficaz para esta patologia, contribuindo para a terapia clínica [30].

Após a leitura completa dos artigos e seguindo os filtros determinados, o Quadro 2 foi elaborado, e apresenta um demonstrativo dos resultados, de acordo com o termo pesquisado em inglês “*candidiasis vaginalis*”, resultando em 6 artigos incluídos.

Quadro 2: Artigos selecionados após a pesquisa realizada com o descritor “*Candidiasis vaginalis*”

Referência	Ano	Objetivos	Resultados
[31]	2012	Realizar um levantamento da prevalência de <i>Candida</i> spp. em 121.328 laudos citopatológicos no Rio Grande do Sul.	Desse total, 8.582 laudos (7,1%) foram positivos para CVV. Mais da metade das pacientes (53%) usavam anticoncepcional oral e (49%) tinham alterações no colo do útero.
[32]	2012	Avaliar a prevalência da candidíase vulvovaginal e fatores relacionados em 107 mulheres não gestantes residentes das margens do rio Tocantins Brasil (MA).	O percentual do aparecimento do gênero <i>Candida</i> no esfregaço cérvico-vaginal foi de 42,86 % e mais de 50 % tinham os sintomas. Das mulheres com CVV apenas 28 % estavam na faixa etária de 20 a 29 anos e 37,4 % não tinham o ensino fundamental completo. A <i>Candida albicans</i> foi a espécie mais prevalente
[33]	2015	Determinar a prevalência de candidíase vulvovaginal em 118 gestantes no sul da Índia.	Das 118 gestantes, 50 foram positivas para CVV e 54 % delas estavam no segundo trimestre. 60 % delas apresentavam fatores de risco e episódios anteriores de candidíase.
[34]	2016	Determinar a prevalência de isolados de <i>Candida</i> em 150 mulheres grávidas e não grávidas com sintomas de CVV.	A <i>C. albicans</i> apareceu em 36 amostras de pacientes (92 %) entre 16 e 25 anos. Os sintomas mais comuns foram corrimento, odor e ardência.
[35]	2017	Avaliar o impacto da CVV nos trimestres da gravidez em 1.066 mulheres.	673 foram positivas para CVV no primeiro trimestre e com a taxa de parto prematuro em 10 %. Já as 393 que foram diagnosticadas no segundo trimestre, a taxa de parto prematuro aumentou para 18 % (n=71).
[36]	2017	Apresentar o tratamento para a candidíase vulvovaginal recorrente mais eficaz em mulheres.	A profilaxia com seis meses de azólicos reduz a recaída em 9 % a 19 %. Porém, há evidências de que as mulheres preferem tratar o episódio isolado, por não aderirem ao tratamento de manutenção.

Pereira e colaboradores fizeram um estudo observacional no Rio Grande do Sul para avaliar a prevalência de *Candida* spp. em laudos citopatológicos pelo período de 6 anos (2005 a 2010) em mulheres entre de 34 a 37 anos (quadro 2). Dentre eles, 8.582 (7,1%) foram positivos para a CVV do gênero *Candida*. Além disso, eles observaram que no ano de 2010, a candidíase se manifestou em 1.454 (58 %) das mulheres que faziam uso do anticoncepcional, e 1.304 (52%) delas tinham alguma alteração no colo do útero. Eles concluem com a vigilância epidemiológica e estudos específicos podem correlacionar o perfil do paciente com os patógenos e a resposta ao tratamento no Brasil [31].

Ainda em relação ao trabalho de Pereira e colaboradores, eles comentam que há muitos fatores de riscos descritos para o desenvolvimento da CVV, como uso de antibióticos, anticoncepcionais, diabetes e gravidez, mas que não existe um consenso na literatura.

Eles especulam que a falta de uma higienização adequada na região entre o ânus e a vagina pode contaminar o canal vaginal com CVV, e ainda enfatizam que a alta prevalência da doença ocorre com frequência em mulheres férteis [31].

No artigo de Sá e colaboradores, eles também fizeram um estudo de identificação e de possíveis fatores associados a CVV, mas em 107 mulheres não gestantes (70 %) dos 152 habitantes das margens do Rio Tocantins, no Estado do Maranhão. Dentre esse grupo, 62 se encontravam em idade reprodutiva e a maioria delas apresentaram leucorreia, mas a maioria era assintomática quanto à presença de prurido, eritema e disúria. Eles identificaram que mulheres no período reprodutivo são mais suscetíveis ao desenvolvimento da CVV, por conta da estrogenização da vagina nesse período. Além disso, eles associam o nível de conhecimento escolar com o reaparecimento da

candidíase. Reforçam ainda a importância de práticas educativas e orientação como medidas preventivas [32].

Kanagal e sua equipe realizaram uma pesquisa para detectar a frequência da CVV nos três trimestres de gravidez. Eles realizaram um estudo com gestantes no Sul da Índia, onde 50 mulheres (42,37%) foram diagnosticadas com a doença. Destas, 82 % apresentavam sintomas, e que mais de 50 % delas apresentaram CVV no segundo trimestre. A grande maioria (60%) acabou desenvolvendo a doença por terem fatores de risco como diabetes, diagnóstico anterior de candidíase, utilização de antibióticos, contraceptivo oral e dispositivo intrauterino. Ademais, a CVV foi mais frequentes em mulheres entre 26 a 30 anos, sendo enfatizado que a alta prevalência de CVV durante a gestação pode levar ao aborto, ao nascimento pré-maturo e ao baixo peso do feto [33].

Em 2016, Altayyar e colaboradores fizeram um estudo parecido no sul da Líbia. Este abrangeu o teste de *swab* vaginal em mulheres grávidas e não grávidas, entre 16 e 45 anos, durante oito meses. Eles identificaram 36 espécies de *Candida*, e o grupo com maior número de casos de CVV foram mulheres grávidas (46), quando comparadas às não grávidas (17). Já em relação à faixa etária, a quantidade de mulheres diagnosticadas entre 16 e 25 anos foi maior (28), quando comparado aos grupos entre 26 e 35 anos (22), e entre 36 e 45 anos (13). Eles identificaram a *C. albicans* em 92 % das pacientes, e concluem que a alta prevalência da CVV ocorre pela alta atividade sexual, o uso de anticoncepcionais, e que durante a gestação, a prevalência da CVV pode resultar em abortos e partos prematuros [34].

O estudo de Holzer e colaboradores complementa os estudos de Kanagal e de Altayyar, ao avaliar o impacto da CVV sintomáticas e assintomáticas em diferentes trimestres de gestantes. O estudo ocorreu com mulheres com idade $30,2 \pm 6,3$ anos, pelo período de nove anos (2005-2014), na Áustria. Os resultados indicaram que a presença da CVV no segundo trimestre, pode estar relacionado ao parto antecipado da criança. Já as mulheres diagnosticadas com CVV no primeiro trimestre, tiveram recém-nascidos com baixo peso. Os autores acreditam que um diagnóstico com tratamento precoce pode ajudar numa triagem de infecção pré-natal [35].

Belayneh e colaboradores realizaram um estudo duplo cego de mulheres com sintomas e candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR), comparando a utilização de fluconazol com placebo. A CVVR foi considerada quando ocorreram quatro ou mais episódios no intervalo de um ano. A pesquisa deste grupo mostrou que a profilaxia de seis meses com a classe dos azólicos fez com que 9 a 19 % das mulheres tivessem recaídas, enquanto 50 a 64 % das mulheres que receberam o placebo apresentaram reincidência. Eles concluem que apesar dos resultados alcançados, a eficácia desse tratamento diminuiu após a interrupção, e que a cura clínica permanece indefinida [36].

O quadro 3 foi elaborado a partir do descritor em inglês “*terpinen-4-ol and tea tree oil*”. Os artigos foram selecionados após a aplicação dos filtros, leitura completa do texto e seguindo os critérios de inclusão e exclusão.

Quadro 3: Artigos selecionados após a pesquisa realizada com o descritor “*Terpinen-4-ol and tea tree oil*”

Referência	Ano	Objetivos	Resultados
[37]	2018	Avaliar a ação antifúngica do componente Terpinen-4-ol associado à nistatina, em biofilmes de espécies simples e mistas formados por <i>C. albicans</i> e <i>tropicalis</i> , e o efeito do terpinen-4-ol na adesão em células e a atividade enzimática	Terpinen-4-ol e a nistatina foram capazes de inibir o crescimento de biofilmes e houve efeito sinérgico quando associado a droga. Houve também uma diminuição da adesão na <i>C. tropicalis</i> após o tratamento prévio com o terpinen-4-ol, e a nistatina teve um efeito maior para ambas as espécies
[38]	2020	Avaliar a ação antimicrobiana do óleo de gengibre e de <i>Melaleuca alternifolia</i> sobre a cepa padrão <i>C. albicans</i> , nas concentrações de 90 %, 45 % e 22,5 %	Tanto o óleo de gengibre quanto o óleo de Melaleuca se mostraram capazes de inibir o crescimento da cepa em todas as concentrações testadas.

Tonon e sua equipe avaliaram o MIC na sinergia do antifúngico do c Terpinen-4-ol associado a nistatina, em biofilmes formados por duas espécies de *Cândida*. Eles observaram que o MIC do terpinen-4-ol foi 2,31 mg/mL. A concentração mínima da sinergia de terpinen-4-ol 4,53 mg/mL e da nistatina 0,008 mg/mL foram capazes de inibir o crescimento dos biofilmes. Além disso, conseguiram verificar um efeito antifúngico sinérgico e aditivo quando associaram esses compostos, reduzindo a concentração em até oito vezes do medicamento convencional, que possui efeitos colaterais no fígado e nos rins. Eles também identificaram esses efeitos sinérgicos entre monoterpenos e fluconazol contra 38 isolados de *Candida*. [37].

Esses resultados estão de acordo com os trabalhos de Rasteiro e colaboradores, onde o OE de Melaleuca exerceu o efeito anti-biofilme, e com o trabalho de Mertas e colaboradores sendo encontrado efeito sinérgico entre medicamentos convencionais e o OE de Melaleuca [30]. O artigo de Nakao e colaboradores avaliou a ação antimicrobiana do OE de gengibre e de Melaleuca (que possui mais de 100 componentes) *in vitro* sobre a *C. albicans* (ATCC 10231). Após os ensaios, o grupo registrou que os dois OE foram capazes de inibir o crescimento microbiano em todas as concentrações que foram testadas. Além disso, destacam a importância de desenvolver novos fármacos a partir dos OE [38].

Conclusão

Tendo em vista os aspectos observados neste trabalho, o óleo essencial de Melaleuca apresentou efeitos inibitórios durante o crescimento das espécies que causam a CVV e a CVVR, em todas as pesquisas experimentais consultadas, com maior prevalência da *Candida albicans* e em espécies resistentes. Em todos os trabalhos pesquisados, tanto nos estudos *in vivo* quanto nos *in vitro*, confirmaram que a utilização desse óleo pode contribuir para o tratamento da CVV e da CVVR, em mulheres em idade reprodutiva. O efeito sinérgico do OE de melaleuca com o tratamento convencional foi identificado em algumas pesquisas e pode ser uma alternativa para atender as mulheres sintomáticas e assintomáticas, mesmo após o período de administração do medicamento de primeira prescrição.

A reincidência da doença ocorre em um grande grupo de mulheres, que buscam por fontes alternativas de tratamento, após o primeiro período de administração do medicamento. Portanto, a utilização do OE de melaleuca isoladamente ou em sinergia com os medicamentos tradicionais pode ser um método eficaz no caso de CVVR. Faltam estudos em mulheres gestantes, uma vez que a presença da CVV pode resultar em abortos, partos prematuros e cujo recém-nascido venha apresentar baixo peso.

Referências

- [1] Álvares CA, Svidzinski TIE, Consolaro MEL. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. *J Bras Patol Med Lab.* 2007; 43(5):319-27. [acesso em: 10 out. 2021]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/la/zv8qWLFBRyXNHykx7QK3Yk/abstract/?lang=pt>
- [2] Carvalho RJV, Cunha CM, Silva DAO, Sopelete MC, Urzedo JE, Moreira TA, et al. IgA, IgE e subclasses de IgG anti-Candida albicans no soro e lavado vaginal de pacientes com candidíase vulvovaginal. *Rev Assoc Med Bras.* 2003; 49:434-38. [acesso em: 15 out. 2021]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/6ZvJstng7pfgrmJZjq9mFfc/abstract/?lang=pt>
- [3] Fukazawa EI. Influência da candidíase vulvovaginal recorrente na qualidade de vida [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2018. [acesso em: 10 fev. 2022]. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5139/tde-28022019-083920/publico/EikoInesFukazawaV ersaoCorrigida.pdf>
- [4] Feuerschuetzte OHM, Silveira SK, Feuerschuetzte ICT, Grando L, Trepani A. Candidíase vaginal recorrente: manejo clínico. *Feminina.* 2010; 38(2):31-36. [acesso em: 10 set. 2021]. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5139/tde-28022019-083920/publico/EikoInesFukazawaV ersaoCorrigida.pdf>
- [5] Ferrazza MSHS, Maluf MLF, Consolaro EL, Shinobu CS, Svidzinski TIE, Batista MR. Caracterização de leveduras isoladas da vagina e sua associação com candidíase vulvovaginal em duas cidades do sul do Brasil. *Rev Bras Ginec e Obst.* 2005; 27(2):58-63. [acesso em: 28 nov. 2021]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/t5rVhVXhCB8YxgsYLpmC8Gj/abstract/?lang=pt>
- [6] Leal MRD, Lima MCNPC, Klein SOT, Lordelo P. Tratamento da candidíase vulvovaginal e novas perspectivas terapêuticas: uma revisão narrativa. *Rev Pesq Fisiot.* 2016; 6(4):462-469. [acesso em: 29 nov. 2021]. Disponível em: <https://www5.bahiana.edu.br/index.php/fisioterapia/article/view/1021#:~:text=Conclus%C3%A3o%3A%20A%20terapia%20antif%C3%BAngica%20atuall,mecanismos%20de%20resist%C3%A4ncia%20do%20microorganismo.>
- [7] Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Farmacologia básica e clínica*: 12.ed. Porto Alegre. Artmed, 2014. [acesso em: 10 mar. 2022]. Disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/mod/folder/view.php?id=3293913>
- [8] Rodrigues MT, Gonçalves AC, Alvim MCT, Castellano DS, Zimmermann JB, Silva VL, Diniz CG. Associação entre cultura de secreção vaginal, características sociodemográficas e manifestações clínicas de pacientes com diagnóstico de candidíase vulvovaginal. *Rev Bras de Ginec e Obst.* 2013; 35(12):554-561. [acesso em: 28 out. 2021]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/qfxByx3xStYqjMSQc9mZ4St/?lang=pt>
- [9] Gambin JP. Uma breve revisão da aplicação de óleos essenciais e seus derivados isolados incorporados em sistemas coloidais no combate à Candida albicans [TCC]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2020. [acesso em: 21 nov. 2021]. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/218647>
- [10] Christóvão RG, Rosa LGF, Gomes DAV, Rocha DB. Espécies De Candida Predominantes Em Secreção Vaginal De Mulheres Sintomáticas E Não: Uma Revisão Integrativa. *ULBRA Torres.* 2017; 1(9):1-13. [acesso em: 15 out. 2021]. Disponível em: <http://ulbratorres.com.br/revista/artigos/volumei2017/ESP%C3%89CIES%20DE%20CANDIDA%20PREDOMINANTES%20EM%20SECRE%C3%87O%20VAGINAL.pdf>
- [11] Donato H, Donato M. Stages for undertaking a systematic review. *AMP.* 2019; 32(3):227-35. [acesso em: 15 out. 2021]. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/11923/0>
- [12] Paulilo MAS. A pesquisa qualitativa e a história de vida. *SS Revista.* 1999; 2(1):135-48. [acesso em: 30 nov. 2021]. Disponível em:

- https://www.uel.br/revistas/ssrevista/c_v2n1_pesquisa.htm
- [13] Nascimento FP. Classificação da Pesquisa. Natureza, método ou abordagem metodológica, objetivos e procedimentos. In: Nascimento FP, SOUSA, FLL. Metodologia da Pesquisa Científica: teoria e prática-como elaborar TCC. Brasília: Thesaurus, 2016; 1-11. [acesso em: 20 out. 2021]. Disponível em: [https://docplayer.com.br/107596513-Classificacao-da-pesquisa-natureza-metodo-ou-abordagem-metodologica-objetivos-e-procedimentos.html#:~:text=Natureza%2C%20m%C3%A9todo%20ou%20abordagem%20metodol%C3%B3gica%2C%20objetivos%20e%20procedimentos,-SHARE&text=2%20%20A%20pesquisa%20b%C3%A1sica,\(universalidade\)%2C%20n%C3%A3o%20localizados.](https://docplayer.com.br/107596513-Classificacao-da-pesquisa-natureza-metodo-ou-abordagem-metodologica-objetivos-e-procedimentos.html#:~:text=Natureza%2C%20m%C3%A9todo%20ou%20abordagem%20metodol%C3%B3gica%2C%20objetivos%20e%20procedimentos,-SHARE&text=2%20%20A%20pesquisa%20b%C3%A1sica,(universalidade)%2C%20n%C3%A3o%20localizados.)
- [14] Gil AC. Métodos e Técnicas de Pesquisa Social. 6. ed. São Paulo: Atlas; 2008.
- [15] Kitamura M. Extensivo 2020: Ginecologia I. Sanar; 2020.
- [16] Ruta Autonomia em Saúde. Cartilha de cuidado na candidíase vaginal. Ambulatório de Saúde do Coletivo Feminista Sexualidade e Saúde e Coletiva Ruta. 2020. [acesso em: 14 nov. 2021]. Disponível em: <https://www.mulheres.org.br/cartilha-de-cuidado-na-candidiase-vaginal/#:~:text=A%20candid%C3%ADase%20vaginal%20%C3%A9%20um,duas%20formas%3A%20levedura%20ou%20filamentosa>
- [17] Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Farmacologia: Texto e atlas. 7. ed. Porto Alegre: Artmed; 2017.
- [18] Correa LT, Nicoletti MA, De Amorim CS, Da Costa AR, Leoni LAB, Munoz JWP, Fukushima AR. Atividade antimicrobiana do óleo essencial de Melaleuca e sua incorporação em um creme mucocutâneo. Rev Fitos. 2020; 14(1):26-37. [acesso em: 14 nov. 2021]. Disponível em: <https://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/818/650>
- [19] Conrado IM. Bactérias e as suas redes sociais [Tese de Doutorado]. Porto: Universidade Fernando Pessoa; 2013. [acesso em: 12 out. 2021]. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4168/1/TESE_%20ISABEL%20CONRADO%202013.pdf
- [20] Francisconi RS. Efeito do óleo essencial de Melaleuca alternifolia e de seu principal componente Terpinen-4-ol sobre isolados clínicos de Candida albicans resistentes [Dissertação de mestrado]. Araraquara: Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho. 2014. [acesso em: 27 nov. 2021]. Disponível em: http://bdt.ibict.br/vufind/Record/UNSP_39fd09828499d63b5176db4c92bac27e#:~:text=de%20Me...-Efeito%20do%20%C3%B3leo%20essencial%20de%20Melaleuca%20alternifolia%20e%20de%20 seu,em%20escala%20farmac%C3%AAutica%20ou%20cosm%C3%A9tica.
- [21] Barbosa MG; Sartori MGF. Manual de ginecologia. 1. ed. São Paulo: organização AMEREPAM; 2013.
- [22] Simões JA. Sobre o diagnóstico da candidíase vaginal. Rev Bras Ginec e Obst. 2005; 27(5):233-34. [acesso em: 16 nov. 2021]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/ktHm7pwLsYGxPbTkHM6mGYd/?lang=pt>
- [23] Whalen K, Finkel R, Panavelil T. Farmacologia ilustrada. 6.ed. São Paulo: Artmed; 2016.
- [24] Borges LP, Amorim VA. Metabólitos secundários de plantas secondary plant metabolites. Rev Agrot Ipam. 2020; 11(1):54-67. [acesso em: 20 nov. 2021]. Disponível em: <https://www.revista.ueg.br/index.php/agrotecnologia/article/view/9705/7289>
- [25] Oliveira ACM, Fontana A, Negrini TC, Nogueira MNM, Bedran TBL, Andrade CR, 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. Rev bras plan med. 2011; 13(4):492-99. [acesso em: 10 nov. 2021]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbpm/a/3HdchzszGnG9h8JV8pwjZym/abstract/?lang=pt>
- [26] Cox SD, Mann CM, Markham JL, Bell HC, Gustafson JE, Warmington JR, et al. The mode of antimicrobial action of the essential oil of Melaleuca alternifolia (tea tree oil). J Appl Microbiol. 2000; 88(1):170-75. [acesso em: 10 nov. 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10735256/>
- [27] Filogônio CFB, Penido CVSR, Soares RV, Cruz RA. A efetividade de óleos essenciais no controle químico do biofilme e na prevenção da cárie dentária. Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr. 2011; 11(3):465-69. [acesso em: 15 nov. 2021]. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63722164024>
- [28] Mertas A, Garbusinska A, Szliszka E, Jureczko A, Kowalska M, Krol Wojciech. The influence of tea tree oil (Melaleuca alternifolia) on fluconazole activity against fluconazole-resistant Candida albicans strains. Biomed Res Int. 2015; 2015:1-10. [acesso em: 25 jan. 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25722982/#:~:text=Terpinen%2D4%2Do%20was%20found,help%20treat%20difficult%20yeast%20infections>
- [29] Bona E, Cantamessa S, Pavan M, Novello G, Massa N, Rocchetti A, et al. Sensitivity of Candida albicans to essential oils: are they an alternative to antifungal agents. J Appl Microbiol. 2016; 121(6):1530-545. [acesso em: 27 jan. 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27568869/>
- [30] Rasteiro VMC, Costa ACBP, Araújo CF, Barros PP, Rossoni RD, Anbinder AL, et al. Essential oil

- of *Melaleuca alternifolia* for the treatment of oral candidiasis induced in an immunosuppressed mouse model. *BMC Complement Altern Med.* 2014; 14(1):1-10. [acesso em: 12 mar. 2022]. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25510285/>
- [31] Pereira DC, Backes LTH, Calil LN, Fuentefria AM. A six-year epidemiological survey of vulvovaginal candidiasis in cytopathology reports in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *Rev Patol Trop.* 2012; 41(2):163-8. [acesso em: 18 abr. 2022]. Disponível em:
<https://www.revistas.ufg.br/iptsp/article/download/19324/11223/79596>
- [32] Sá MCN, Sousa HR, Amaro CSO, Pinheiro DN, Oliveira MMM, Pinheiro MCN. Isolamento de *Candida* no esfregaço cérvico-vaginal de mulheres não gestantes residentes em área ribeirinha do Estado do Maranhão, Brasil, 2012. *Rev Pan-Amaz Saude. Ananindeua.* 2014; 5(1):25-34. [acesso em: 18 abr. 2022]. Disponível em:
http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232014000100003
- [33] Kanagal DV, Vineeth VK, Kundapur R, Shetty H, Rajesh A. Prevalence of vaginal candidiasis in pregnancy among coastal south Indian women. *J women's health, issues care.* 2014; 3(6):1-3. [acesso em: 18 abr. 2022]. Disponível em:
https://www.researchgate.net/publication/276114946_Prevalence_of_Vaginal_Candidiasis_in_Pregnancy_among_Coastal_South_Indian_Women
- [34] Altayyar IA, Alsanosi AS, Osman NA. Prevalence of vaginal candidiasis among pregnant women attending different gynecological clinic at South Libya. *Eur J Exp Biol.* 2016; 6(3):25-9. [acesso em: 20 abr. 2022]. Disponível em:
<https://www.primescholars.com/articles/prevalence-of-vaginal-candidiasis-among-pregnant-women-attending-different-gynecological-clinic-at-south-libya.pdf>
- [35] Holzer I, Farr A, Kiss H, Hagmann M, Petricevic L. The colonization with *Candida* species is more harmful in the second trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 295(4):891-95. [acesso em: 20 abr. 2022]. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28255766/>
- [36] Belayneh M, Sehn E, Korownyk C. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Can Fam Physician.* 2017; 63(6):455-55. [acesso em: 20 abr. 2022]. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28615397/>
- [37] Tonon CC, Francisconi RS, Bordini EAF, Huacho PMM, Sardi JCO, Spolidorio DMP. Interactions between Terpinen-4-ol and Nystatin on biofilm of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. *Braz Dent J.* 2018; 29(4):359-67. [acesso em: 25 mar. 2022]. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/bdj/a/YDcfZvXgBKNxgdvgKcL3MBq/?lang=en>
- [38] Nakao AK, Maekawa LE, Sousa NJA, Mata OS, Nakae MY, Paiva JCM. Atividade antimicrobiana dos óleos de gengibre e melaleuca frente *Candida albicans*. *Rev Cien-UMC.* 2020; 5(2):1-12. [acesso em: 25 mar. 2022]. Disponível em:
<http://seer.umc.br/index.php/revistaumc/article/download/1061/775>