

TRATAMENTO

3.2. TRATAMENTO

A importância e a gravidade clínica das infecções fúngicas varia bastante, e pode ir de infecções localizadas na pele, mucosas genitais, ou tubo digestivo, até infecções disseminadas que podem atingir diversos sistemas e órgãos. Este tipo de infecções, por vezes, são de tratamento difícil e que muitas vezes se torna ineficaz. (Osswald *et al.*,2004)

As infecções fúngicas surgem muitas das vezes não pelo grau de patogenicidade do fungo, mas sim pelo estado de saúde em que se encontra a pessoa. Assim sendo este tipo de infecções muitas das vezes estão muito associados a doentes com patologias como a *Diabetes mellitus*, leucemias, linfomas e na sua grande maioria estão associados a infecções HIV/SIDA. Podem ainda estar associadas a tratamentos com corticosteróides, citostáticos, imunossuppressores, ou ao tratamento crónico com antibióticos que, ao inibirem a proliferação bacteriana, favorecem o crescimento anormal dos fungos, passando assim de uma colonização assintomática a uma infecção clínica. (Osswald *et al.*,2004)

O termo antifúngico, ou antimicótico, inclui as substâncias que podem produzir uma alteração na estrutura fundamental da célula fúngica inibindo assim o seu desenvolvimento, alterando a viabilidade e sobrevivência dos fungos. (Kerridge *et al.*,1990) Estes antifúngicos estão classificados segundo a sua estrutura química, a sua origem (que pode ser natural ou de síntese) e também segundo o seu mecanismo de acção. (Carrillo-Muñoz *et al.*,1999)

Esta área actualmente está a ser mais desenvolvida, porque cada vez mais é necessário que os antifúngicos se apresentem mais eficazes e cada vez com menos efeitos adversos para os pacientes. Na tabela I estão representados os principais antifúngicos actualmente utilizados na terapêutica.

Tabela 1: Principais antifúngicos utilizados na terapêutica das infeções fúngicas.

Grupo de Antifúngicos	Exemplos
Polienos	Nistatina, Anfotericina B e suas formas lipídicas
Imidazóis	Cetoconazol, Clotrimazol, Econazol, Miconazol, Isoconazol, Fenticonazol, Sertaconazol, Tioconazol
Triazóis	Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol
Alilaminas	Terbinafina, Naftitina
Equinocandinas	Caspofungina
Outros	Griseofulvina, Flucitosina

Adaptado de: (Osswald *et al.*,2004)

3.2.1. Polienos

No grupo dos polienos podem-se incluir, a anfotericina B e as suas formulações lipídicas e também, a nistatina.

A **Anfotericina B** (Figura 5) é um fármaco que pertence ao grupo farmacoterapêutico dos Medicamentos Anti-infecciosos Antifúngicos. (Santos, 2006) Esta molécula é produzida pelo *Sterptomyces nodosus* e tal como a nistatina pertence ao grupo dos polienos. O mecanismo de acção deste antifúngico está relacionado com a sua ligação ao ergosterol. Actua na membrana celular do fungo, levando à alteração da permeabilidade iónica dessa mesma membrana e exercendo o seu efeito fungistático ou fungicida. (Osswald *et al.*,2004) Este antifúngico é activo sobre muitas espécies de *Candida*, *Aspergillus*, entre outros. É uma molécula insolúvel em água utilizando-se associada com desoxicolato de sódio. (Osswald *et al.*,2004) O seu uso está reservado para casos de infecções graves.

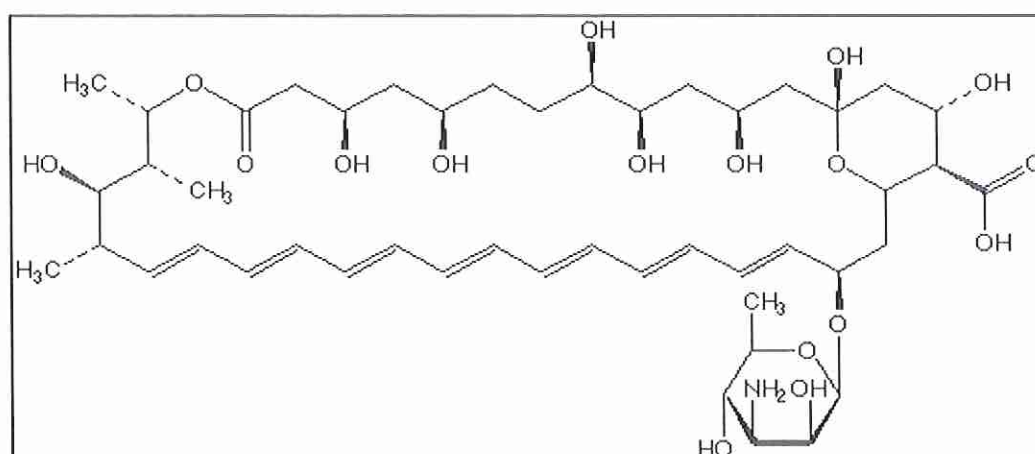


Figura 5: Estrutura molecular da Anfotericina B. (Fonte: Osswald *et al.*,2004)

Uma das grandes limitações deste antifúngico é a sua toxicidade, de todas as reacções adversas que possam existir, as que apresentam maior relevo são as reacções de nefrotoxicidade. Este tipo de reacções relaciona-se, como o próprio nome indica, com os efeitos tóxicos a nível renal, e tem um maior relevo devido á gravidade e também à frequência com que aparecem. (Osswald *et al.*,2004) São cerca de 80% os doentes que tratados com este fármaco apresentam a sua função renal deteriorada.

No que respeita às resistências a este antifúngico, elas são raras e quando aparecem devem-se principalmente à perda de ergosterol por parte dos fungos, que pode acontecer quando há um tratamento associado ao cetoconazol (antifúngico que diminui a produção de ergosterol). (Osswald *et al.*,2004)

Uma vez que a anfotericina B tem associada a si uma grande toxicidade, foi necessário introduzir na terapêutica novas formulações da anfotericina B para se poder reduzir a toxicidade desta molécula. Assim surge então a anfotericina B lipossómica. (Osswald *et al.*,2004)

No que respeita à eficácia desta molécula, verificou-se que tem pelo menos a mesma eficácia da molécula de anfotericina B, apresentando uma menor toxicidade renal e sistémica, o que faz desta molécula uma boa alternativa. As razões apresentadas para que anfotericina B lipossómica apresente uma menor toxicidade quando comparada com anfotericina B prendem-se com o facto de os lipossomas poderem permitir uma passagem selectiva do fármaco para as células fúngicas e também um eventual menor acesso do fármaco às células renais e um maior acesso às células do sistema reticulo-endotelial. (Osswald *et al.*,2004)

Um outro antifúngico que se enquadra neste grupo dos polienos é a Nistatina (Figura 1 B), esta molécula é produzida pelo *Streptomyces noursei* e tal como a anfotericina B, este liga-se ao ergosterol e altera assim a sua permeabilidade. Em termos de reacções adversas, a nistatina apenas pode provocar náuseas, vómitos e diarreias quando administrada por via oral e dermatite de contacto e irritação quando usado topicamente.

3.2.2. Azóis

3.2.2.1. Imidazóis

A classe dos azóis integra duas sub-classes, nomeadamente os imidazólicos (Figura 6) e os triazólicos.. Esta é uma classe de antifúngicos onde temos compostos totalmente sintéticos. (Bergold *et al.*,2004) Na classe dos antifúngicos imidazólicos incluem-se o cetoconazol, o clotrimazol, o econazol e o miconazol. Todos eles inibem a síntese da ergosterol da membrana fúngica alterando assim a permeabilidade dessa membrana.

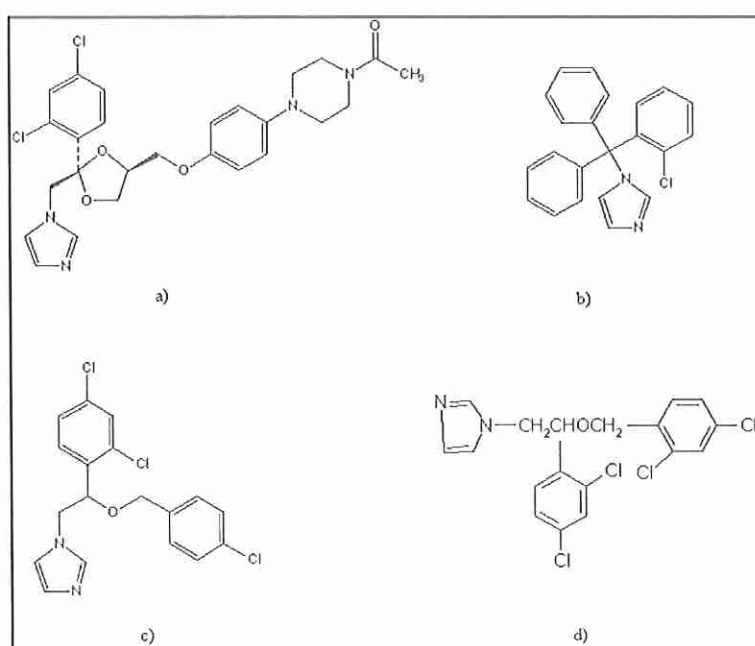


Figura 6: a) Estrutura molecular do Cetoconazol; b) Estrutura molecular do Clotrimazol; Estrutura molecular do Econazol; d) Estrutura molecular do Miconazol. (Fonte: Osswald *et al.*,2004)

O **cetoconazol**, comercializado no início dos anos 80, foi o primeiro de um grande grupo de antifúngicos - os azóis - que permitiu, após administração por via oral, tratar com sucesso infecções fúngicas sistémicas. (Caramona *et al.*,2008)

O cetoconazol actua inibindo uma enzima relacionada com o citocromo P450, a enzima 14- α -desmetilase. A inibição desta enzima resulta na inibição do ergosterol das membranas celulares dos fungos levando assim a uma permeabilização dessa mesma membrana. Em estudos *in vitro*, este fármaco possui um espectro de acção muito alargado, incluindo assim espécies de *Candida*, *Aspergillus* *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia*

furfur como também a grande maioria dos dermatofitos, incluindo assim o *Epidermophyton floccosum* e o *Microsporum canis*, entre outros. Mas clinicamente o cetoconazol não é útil no tratamento das infecções provocadas por estes agentes. Este antifungico está indicado principalmente no tratamento de:

- Micoses sistémicas;
- Micoses gastrointestinais resistentes;
- Candidoses mucocutâneas resistentes;
- Candidoses vaginais resistentes;
- Infecções da pele ou dos dedos das mãos devidas a dermatófitos

Em termos de apresentações de mercado e de posologia, os tratamentos com cetoconazol são feitos por via oral, durante cerca de 14 dias uma toma de 200 mg de 24 em 24 horas, de preferência com as refeições, isto na maioria das micoses sistémicas. No caso de candidoses vaginais resistentes, o tratamento é feito durante 5 dias uma toma de 400 mg/dia. No mercado podem ser encontrados alguns medicamentos de referência que contêm o cetoconazol como princípio activo, como por exemplo, Frisolac®, Nizal®, Rapamic®, Tedol®, todos eles Medicamentos Sujeitos a Receita Médica. (Caramona *et al.*,2008)

3.2.2.2. Triazóis

Na classe dos antifúngicos triazólicos (Figura 7) incluem-se o Fluconazol, o Itraconazol e mais recentemente o Voriconazol. Estes apresentam um espectro de acção e um mecanismo de acção muito semelhante à classe dos imidazólicos, a grande diferença reside no tempo de biotransformação, pois os triazólicos são biotransformados mais lentamente pelo organismo e têm uma tendência menor para inibir a síntese dos esteroides do organismo humano.

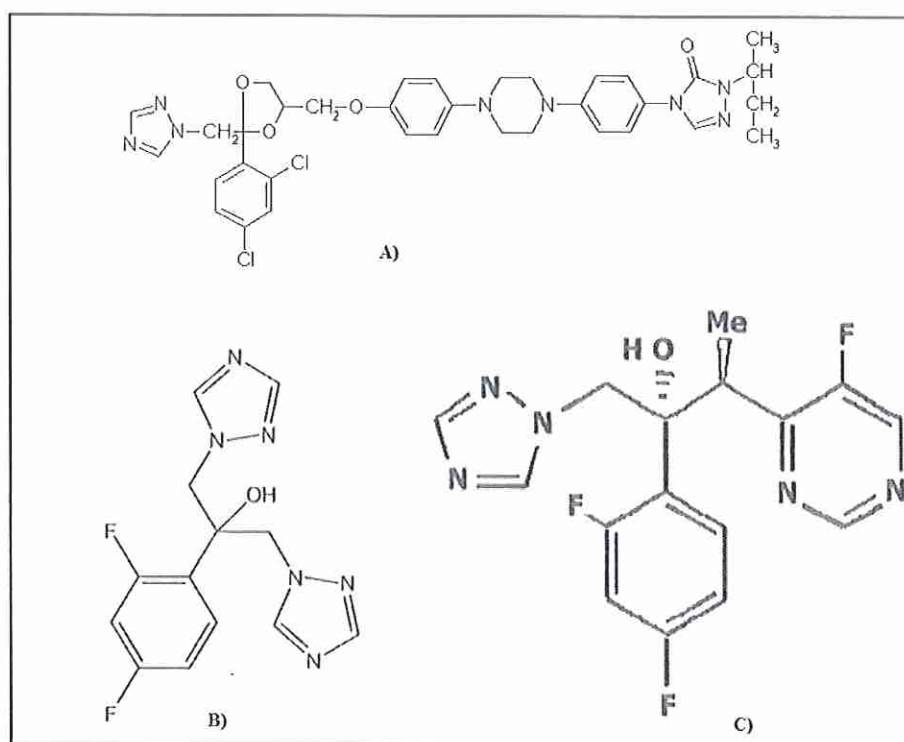


Figura 7: A) Estrutura molecular do Itraconazol; B) Estrutura molecular do Fluconazol; C) Estrutura molecular do Voriconazol (Fonte: Osswald *et al.*,2004)

O **Itraconazol** é administrado por via oral e a sua absorção é favorecida pela administração de gorduras e o pH do estômago também pode ser um factor importante para a absorção deste fármaco. A sua metabolização é quase totalmente hepática, pelo que a sua concentração na urina e no SNC é muito baixa. (Osswald *et al.*,2004)

O **Fluconazol** é um fármaco triazólico de largo espectro que apresenta características farmacocinéticas diferentes do itraconazol e do cetaconazol. Este fármaco é completamente absorvido por via oral, independentemente do pH gástrico e também da presença ou ausência

de alimentos. O Fluconazol tem sido utilizado na terapêutica e na profilaxia de infecções fúngicas sistémicas graves, principalmente em doentes com VIH/SIDA

O **Voriconazol** tem uma estrutura química semelhante à do fluconazol e possui actividade contra *Candida spp* e *Aspergillus spp*. Os testes *in vitro* demonstram ainda que o voriconazol possui uma actividade variável contra *Scedosporium apiospermum* e *Fusarium spp*. (www.pfizer.com/download/uspi_vfend.pdf)

3.2.3. Alilaminas

As alilaminas (Figura 8) são uma classe terapêutica que também actua inibindo a biossíntese do ergosterol, isto porque, inibe a epoxidase do escaleno o que leva à inibição da síntese dos esteróides nas células fúngicas e consequentemente deficiência em ergosterol. (Osswald *et al.*,2004) O que diferencia estes antifúngicos dos polienos é o facto da enzima bloqueadora da síntese do ergosterol não ser dependente do Citocromo P450. (Hosseini-Yeganeh i McLachlan 2002)

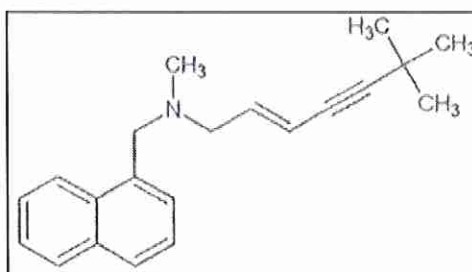


Figura 8: Estrutura molecular da Terbinafina. (Fonte: Osswald *et al.*,2004)

A **Terbinafina**, tal como a Naftitina, pertence ao grupo das alilaminas e o seu espectro de acção inclui os dermatófitos e *C. albicans*. No tratamento das onicomicases este fármaco é considerado um fármaco de primeira escolha. (Osswald *et al.*,2004) Esta pode ser usada por via tópica ou por via oral. Ela liga-se às proteínas do plasma e assim atinge uma elevada concentração no estrato córneo da pele, unhas e pelos, isto quando administrada por via oral.

Quando é aplicada topicamente, a terbinafina é absorvida em menos de 5% da quantidade administrada. (Osswald *et al.*, 2004)

Em termos de apresentações de mercado e de posologia, os tratamentos com terbinafina são feitos por via oral, e têm uma duração bastante variável, dependendo do tipo de infecção que está a ser tratada. Nos casos de infecções por:

- *Tinea pedis* – administração de 250 mg/ dia durante 2 a 6 semanas.
- *Tinea cruris* – administração de 250 mg/ dia durante 2 a 4 semanas.
- *Tinea corporis* – administração de 250 mg/ dia durante 4 semanas.
- Onicomicoses – administração de 250 mg/ dia durante 2 semanas a 3 meses.

No mercado podem ser encontrados alguns medicamentos de referência que contêm a terbinafina como princípio activo, como por exemplo, Daskyl®, Lamisil® (este pode ser encontrado sob a forma de comprimidos e também sob a forma de creme), os genéricos da Terbinafina também são comercializados. Todas estas apresentações são Medicamentos Sujeitos a Receita Médica. (Caramona *et al.*, 2008)

3.2.4. Equinocandinas

As Equinocandinas representam uma classe de antifúngicos com um novo mecanismo de acção, que de início receberam o nome de neumocandinas, isto devido à sua acção sobre o *Pneumocystis carinii* (actualmente *P. jiroveci*) e *Candida*. É uma classe de antifúngicos semi-sintéticos derivados de antibióticos hexapeptídeos cíclicos acilados descobertos nos anos 70. Estas substâncias inibem a enzima β -1,3-glucanosintetase, o que leva à da formação da parede celular. (Gonzalez *et al.*, 2001; Graybill *et al.*, 1998) Neste grupo de antifungicos temos a caspofungina e a micafungina.

A **Caspofungina** é um derivado semi-sintético hidrossolúvel da pneumocandina B₀, que foi isolado da fermentação de fungos *Glarea lozoyensis*. (Abruzzo *et al.*, 2000)

A caspofungina exhibe actividade *in vitro* contra uma grande variedade de leveduras, fungos filamentosos e dimórficos clinicamente importantes, inclusive *Candida spp.* e *Aspergillus spp.* (Pfaller *et al.*, 1999b; Vazquez *et al.*, 1997) As espécies de *Aspergillus* tendem a apresentar CIM mais altas do que as espécies de *Candida*. Assim sendo as espécies de *Candida* mostram uma menor susceptibilidade à caspofungina. (Flattery *et al.*; 2000; Arikan *et al.*, 2001; Sutton *et al.*, 2000)

De uma maneira geral, quando se combina caspofungina com outros agentes antifúngicos, há sinergismo ou efeito aditivo contra vários fungos de importância clínica, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. O fato deve-se, provavelmente, ao inovador mecanismo de acção que as equinocandinas apresentam (Pfaller *et al.*, 1999b; Manavathu *et al.*, 2001; Franzot; Casadevall, 1997).

Os efeitos adversos mais frequentes causados pela caspofungina são: febre, reacções relacionadas à infusão intravenosa, dor de cabeça, náusea, aumento da actividade das transaminases hepáticas e reacções alérgicas. (www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder01.htm)

ÓLEOS ESSENCIAIS

3.3. ÓLEOS ESSENCIAIS

O Homem desde muito cedo utilizou plantas para aliviar dores, e desde sempre que estas estavam ligadas a mitos de poderes mágicos. Por exemplo a raiz de mandrágora tinha a fama de curar a esterilidade masculina como está sugerido na Figura 9 que foi extraída do Herbário de Trento (manuscrito italiano do século XIV). (Moura, 2006) Por estas razões, com o passar dos anos o Homem foi aprendendo a identificar e a estudar as propriedades das plantas. Graças a esta necessidade já antiga, em que os nossos antepassados foram descobrindo ao longo de milhares de anos as propriedades das plantas e foram seleccionando as que eram tóxicas, hoje podemos desfrutar dos benefícios da fitoterapia. (Moura, 2006) Os Egípcios foram um dos primeiros povos a fazer referência à utilização dos ingredientes activos das plantas. Os Manuscritos de papiro existentes da época (2000 a. C.) descrevem o uso dos perfumes e de óleos finos como fundamentais no ritual embalsamar os cadáveres em cerimónias religiosas. (http://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%93leo_essencial&oldid=14522768)



Figura 9: Ilustração extraída do Herbário de Trento que representa a raiz de mandrágora, símbolo da cura da esterilidade masculina. (Adaptada de Moura, 2006)

Um óleo essencial é todo o líquido de características hidrofóbicas, concentrado, formado por compostos químicos aromáticos e voláteis, que são extraídos das plantas, em especial. São também como óleos voláteis ou simplesmente pelo nome da planta de onde foram extraídos, e o termo “essencial” indica que o óleo carrega o cheiro distinto dessa mesma planta.

3.3.1. Árvore-do-chá (*Melaleuca alternifolia*)



Figura 10: Árvore-do-chá. (Fonte: <http://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%81rvore-do-ch%C3%A1&oldid=14742017>; Consultado em 11 de Junho de 2009)

A Árvore-do-chá (Figura 10), é um arbusto que pertence ao género *Melaleuca* onde podemos incluir a espécie *Melaleuca alternifolia* que é muito usada na medicina. Apesar do seu nome, não tem qualquer tipo de relação com o chá que normalmente é utilizado como bebida.

(<http://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%81rvore-do-ch%C3%A1&oldid=14742017>)

Esta planta é cultivada na Austrália, onde é muito apreciada pelas suas propriedades medicinais, podendo atingir até 6 metros de altura. Dela é extraído o seu óleo essencial que

tem propriedades anti-sépticas sendo muito usado como antifúngico no caso, por exemplo, de candidoses vaginais. Também é usado para aliviar os sintomas do pé-de-atleta entre outros. (<http://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%81rvore-do-ch%C3%A1&oldid=14742017>)

3.3.2. Cravo-da-índia (*Eugenia caryophyllata*)

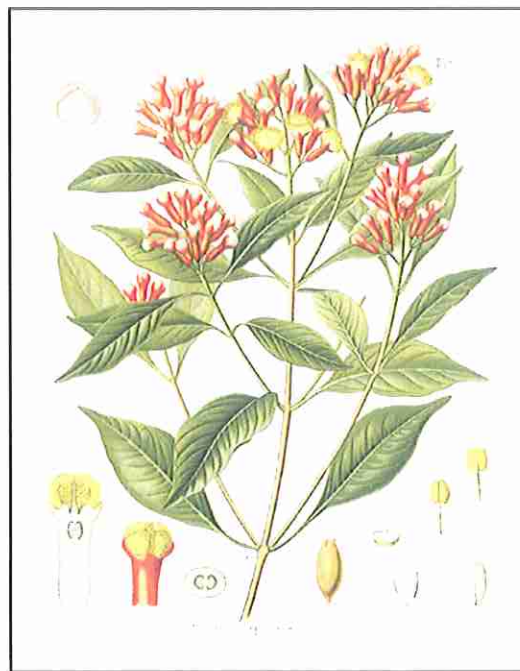


Figura 11: Cravo-da-índia. (Fonte: <http://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Cravo-da-%C3%ADndia&oldid=14214342>; Consultado em 11 de Junho de 2009)

O Cravo-da-índia (*Eugenia caryophyllata* ou *Syzygium aromaticum*) (Figura 11) é uma árvore nativa das ilhas Molucas, situadas na Indonésia. É uma árvore alta e elegante que pode atingir até 20 metros de altura e que apenas quando atinge os 20 anos de idade é que começa a produzir botões florais mantendo esta produção até aos 50 anos.

Esta planta tem várias utilizações, sendo os seus botões utilizados com especiaria desde a antiguidade e o seu óleo essencial usado como analgésico e anti-séptico. (<http://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Cravo-da-%C3%ADndia&oldid=14214342>)

Os fitoterapeutas usam o óleo essencial do Cravo-da-índia devido ao seu principal princípio activo, o eugenol, que é conhecido pelo seu poder de combater inflamações e infecções. Os médicos chineses já há muito que utilizavam esta planta para tratar o pé-de-atleta.

3.3.3. Eucalipto (*Eucalyptus globulus*)



Figura 12: Eucalipto (Fonte: <http://www.legambientearcipelagotoscano.it/biodiversita/flora/habitat/naturalizzate.htm>, Consultado em 11 de Junho de 2009)

Também nativo da Austrália, o eucalipto (do grego, *eu* + *caliptu* = “verdadeira cobertura”) é uma árvore de grandes dimensões, de folha perene que pode atingir uma altura de 30 a 100 metros. Este género inclui mais de 700 espécies de Eucalipto, quase todas originárias da Austrália e todos adaptados a vários tipos de clima, pelo que podemos encontrar eucaliptos distribuídos por vários pontos dos diferentes Continentes.

Foi o botânico alemão Ferdinand von Müller o primeiro europeu a reconhecer as propriedades medicinais do óleo essencial das folhas desta planta. Este óleo apenas está

presente nas folhas estreitas e compridas que crescem em ramos com mais de 5 anos, porque as folhas dos ramos jovens não têm aroma. (Moura, 2006)

Há estudos que demonstram que o eucalipto combate determinadas bactérias e também tem actividade antifúngica e antiviral. É também usado para tratar cortes, feridas e queimaduras, pois o eucalipto também é conhecido pelas suas propriedades anti-sépticas. (Moura, M., 2006)

3.3.4. Hortelã-pimenta (*Mentha x piperita*)



Figura 13: Hortelã-pimenta. (Fonte: <http://muitasflores.blogs.sapo.pt/tag/pla>; Consultado em 11 de Junho de 2009)

A Hortelã-pimenta (Figura 13) que hoje se conhece é uma planta perene, originária da Índia. (Vale, 2007) O seu nome (*Mentha*) está relacionado com a mitologia grega, segundo a lenda, a ninfa Menthe (filha do Deus Cocyte) era amada por Plutão (Deus do inferno), e a mulher de Plutão (Persófone) num acto de raiva transformou Menthe numa planta rasteira, que tinha como destino crescer na entrada das cavernas. É desta lenda que vem o nome da hortelã, uma alusão ao local do seu crescimento. (Vale, 2007) É uma planta vivaz e muito vigorosa que pode atingir os 60 cm de altura. (Moura, 2006) É símbolo da hospitalidade e sabedoria, razão pela qual no Norte de África, mais própria mente na Mauritânia, a infusão de hortelã é uma bebida refrescante e faz parte do ritual de hospitalidade deste povo. (Vale, 2007)

A hortelã-pimenta tem uma acção digestiva e antiespasmódica, devendo estas acções ao seu óleo volátil e aos flavonóides, podendo ser usada no tratamento de distúrbios digestivos. Tem também aplicação em situações de irritação cutâneas, podendo-se usar o óleo essencial de hortelã-pimenta topicamente. (Moura, 2006)

3.3.5. Lavanda (*Lavandula officinalis*)



Figura 14: Lavanda. (Fonte: <http://rubyandpearl.spaces.live.com/Blog/cns!F9E7484C4B3E90F8!1273.entry>, Consultado em 11 Junho de 2009)

A Lavanda, também conhecida como alfazema, é uma planta muito popular. É um pequeno arbusto nativo da região mediterrânica que cresce cerca de 30 – 60 cm. Todas as partes da planta são aromáticas, sobretudo as flores, que com a sua coloração azul estão associadas ao Verão. (Moura, 2006)

O cultivo comercial desta planta visa a extração do seu óleo essencial que é muito utilizado como anti-séptico. Este óleo essencial da Lavanda já era utilizado pelos romanos para várias tarefas, desde lavar roupa, tomar banho, aromatizar o ambiente e também pelos seus poderes curativos, pois nessa altura estava indicado para tratar a insónia, além de ser considerado calmante e até analgésico.

3.3.6. Óleo de amêndoas doces



Figura 15: Amêndoas. (Fonte: <http://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Amendoeira&oldid=13771257>; [Consultado em 16 de Março de 2009])

O óleo de amêndoas doces é um dos mais utilizados como óleo de massagens em aromaterapia, isto devido à sua fina textura e pelo facto de ser facilmente absorvido, não ser gorduroso e deixar assim a pele macia e com um toque acetinado. (http://www.naturaltoucharomatherapy.com/index.php?cPath=2_15)

A amendoeira (*Prunus dulcis*) é uma árvore de folha caduca da família das Rosaceae, é nativa do Norte de África é cultivada principalmente no Mediterrâneo e na Califórnia. (http://www.naturaltoucharomatherapy.com/index.php?cPath=2_15) Em Portugal é frequente na região do Douro e no Algarve. (<http://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Amendoeira&oldid=13771257>)

Este óleo é obtido a partir dos frutos da amendoeira (amêndoas) e é um bom emoliente, e também ajuda a pele a equilibrar a absorção e perda de humidade. É um óptimo hidratante para todos os tipos de pele ajudando a aliviar irritações, inflamações e prurido. <http://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Amendoeira&oldid=13771257>

3.3.7. Tomilho (*Thymus vulgaris*)



Figura 16: Tomilho. (Fonte: <http://users.matrix.com.br/mariabene/tomilho.htm>, Consultado em 03 de Junho de 2009)

O Tomilho é um arbusto baixo de folha perene com ramos erectos e lenhosos que pertence à família das *Lamiaceae*. Para os Gregos da Antiguidade esta planta era símbolo de coragem. (Moura, 2006)

O tomilho é especialmente cultivado como condimento e também pelo seu óleo essencial, que sendo rico em timol se torna muito utilizado para combater afecções pulmonares e como estimulante digestivo, pode também ser indicado no tratamento de pequenas feridas, cortes e picadas de insectos, devido às suas características anti-sépticas. (Moura, 2006)

ACTIVIDADE DOS ÓLEOS
ESSENCIAIS EM *Candida*
albicans e *Candida glabrata*