

## CARACTERIZAÇÃO DA RESISTÊNCIA AOS ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS DURANTE A TERAPIA DA CANDIDÍASE VULVOVAGINAL

(Isabela Macêdo de Araujo, Lays Lorene Matos Vieira, Cristiane Monteiro da Cruz, Lorena Peixoto Lopes)

**Resumo:** Introdução: O desenvolvimento de resistência medicamentosa aos antifúngicos azólicos durante o tratamento para a candidíase vulvovaginal possui característica multifatorial. Dentre os fatores de risco para tal resistência, destacam-se o estímulo ao autodiagnóstico e a livre disponibilidade de antifúngicos, sem a necessidade de prescrição médica. Objetivo: Analisar as causas e os mecanismos envolvidos no desenvolvimento de resistência aos antifúngicos azólicos durante o tratamento para candidíase vulvovaginal. Metodologia: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura nas bases de dados Medline (via PubMed), LILACS (via BVS) e ScienceDirect. Utilizou-se a estratégia de busca: “candidiases AND Vulvovaginal AND Azole resistance”, seguida da aplicação do filtro de artigos publicados durante os anos de 2016 a 2020. Resultados: A partir da aplicação dos filtros foram encontrados 669 artigos, dos quais 4 foram selecionados para compor a revisão. Conclusão: Os antifúngicos disponíveis para o tratamento da candidíase vulvovaginal são utilizados de maneira inadequada e indiscriminada, favorecendo o desenvolvimento de resistência medicamentosa. Dessa forma, a realização de testes de suscetibilidade antifúngica é de extrema importância.

**Palavras-chave:** Candidíase vulvovaginal; Falha terapêutica; Azóis; Resistência medicamentosa.

### INTRODUÇÃO

A candidíase vulvovaginal (CVV) é uma infecção fúngica causada por leveduras do gênero *Candida*. A espécie mais comum é a *C. albicans*, responsável por 80 a 90% dos casos de CVV. Esta é responsável pela maior parte das infecções superficiais e sistêmicas, acarretando em maior morbimortalidade por conta da baixa quantidade de antifúngicos disponíveis e pelo aumento da incidência de resistência medicamentosa (SOBEL; SOBEL, 2018).

A classe de antifúngicos mais importante e amplamente utilizada é a dos azóis, a qual atua por meio da inibição da biossíntese do ergosterol. O fluconazol é o fármaco azólico mais prescrito para a terapêutica da candidíase, no entanto, devido ao seu uso a longo prazo e a facilidade de obtenção deste medicamento nas farmácias, observa-se o aumento de registros de resistência antifúngica pelas cepas de *Candida* (BUTTS *et al.*, 2019).

A resistência da *Candida* aos azóis caracteriza-se por ser multifatorial, com múltiplos mecanismos necessários para atribuir níveis clinicamente relevantes de resistência medicamentosa (BUTTS *et al.*, 2019). Dessa forma, o presente estudo busca analisar as causas e os mecanismos

envolvidos no desenvolvimento de resistência aos antifúngicos azólicos durante o tratamento para candidíase vulvovaginal.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **Metodologia**

Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, com informações retiradas das bases de dados Medline (via PubMed), LILACS (via BVS) e *ScienceDirect*. Utilizou-se os descritores (MeSH e DeCS) e termos livres, formando a estratégia de busca: "*Candidiasis AND Vulvovaginal AND Azole resistance*". Aplicou-se o filtro de artigos publicados durante o período de 2016 a 2020, sem mais restrições quanto ao tipo de estudo e idioma.

Com relação aos critérios de elegibilidade, foram incluídos artigos que abordam os representantes da classe dos antifúngicos azólicos disponíveis para o tratamento da candidíase vulvovaginal, os mecanismos de resistência antifúngica e as principais causas relacionadas à tal resistência. Além disso, foram excluídos artigos que tinham foco na candidíase oral, descreviam exclusivamente o uso de fitoterápicos como alternativas terapêuticas para *Candida*, estudos estritamente qualitativos e artigos que falavam da candidíase vulvovaginal em países específicos.

### **Resultados e discussão**

Após a aplicação do filtro, foram encontrados 669 artigos, dos quais 103 títulos mostraram-se relevantes, 54 foram excluídos após a leitura dos resumos e 45 excluídos após a leitura dos textos na íntegra. Por fim, 4 artigos foram selecionados para compor a revisão.

Dentre as classes de antifúngicos mais utilizados, os azólicos têm sido considerados como o tratamento de primeira linha para a CVV, sendo o fluconazol, o cetoconazol e o itraconazol os mais empregados pelos seus efeitos antifúngicos de amplo espectro (FENG *et al.*, 2020; SOBEL; SOBEL, 2018). A resistência medicamentosa aos antifúngicos é causada pelo uso indiscriminado para automedicação ou por prescrições fora dos resultados dos testes de sensibilidade (FENG *et al.*, 2020). Os riscos de resistência são potencializados pelo estímulo ao autodiagnóstico, pela vasta disponibilidade de azóis sem prescrição e pelo tratamento prolongado durante os regimes de manutenção para a candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR) (SOBEL; SOBEL, 2018).

A resistência aos antifúngicos resulta da combinação de vários fatores. O mecanismo habitual de resistência de *C. albicans* aos azólicos envolve mutações no gene ERG11. Ademais, as *GEPNEWS, Maceió, v.5, n.1, p.435-438, jan./mar. 2021*

bombas de efluxo são responsáveis por reduzir a concentração dos azóis dentro das células. Tais proteínas são moduladas pela expressão excessiva dos genes CDR-1, CDR-2 e MDR-1, sendo este último responsável especificamente pela resistência ao fluconazol (FENG *et al.*, 2020).

A formação de biofilmes também pode conferir resistência aos antifúngicos (FENG *et al.*, 2020). Isso se deve ao fato das células de *C. albicans* associadas ao biofilme conterem paredes celulares duas vezes mais espessas e possuírem a capacidade de secretar matriz extracelular protetora, aumentando a patogenicidade fúngica e a adesão aos tecidos do hospedeiro. Dessa forma, ele atua como uma barreira contra grande parte dos azólicos. Além disso, o biofilme promove a regulação positiva das bombas de efluxo e o sequestro do medicamento antifúngico (SHARMA *et al.*, 2019).

A suspeita de resistência aos azóis é dada pela falta de resposta clínica em mulheres com CVV em tratamento com os medicamentos dessa classe, somado a culturas vaginais e microscopia positivas para *Candida* mesmo após o tratamento. Outra forma de cogitar resistência medicamentosa é em mulheres com CVVR e que fazem tratamento de manutenção por longos períodos de tempo (SOBEL; SOBEL, 2018).

## CONCLUSÕES

Os medicamentos antifúngicos da classe dos azóis são utilizados indiscriminadamente para o tratamento da candidíase vulvovaginal. A facilidade de aquisição destas drogas, pelo incentivo ao autodiagnóstico e a não necessidade de prescrição médica, aumentou a frequência de resistência medicamentosa. Dessa forma, a identificação precoce da cepa de *Candida* e a pesquisa de suscetibilidade aos antifúngicos tornam-se essenciais para o tratamento adequado da candidíase, evitando, assim, possíveis recidivas.

## REFERÊNCIAS

BUTTS, A. *et al.* A Systematic Screen Reveals a Diverse Collection of Medications That Induce Antifungal Resistance in *Candida* Species. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, [s.l.], v.63, n.5, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6496105/>.

FENG, W. *et al.*, Mrr2 mutations and upregulation are associated with increased fluconazole resistance in *Candida albicans* isolates from patients with vulvovaginal candidiasis. **Lett. Appl. Microbiol.**, [s.l.], v.70, n.2, p.95-101, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31705810/>.

GEPNEWS, Maceió, v.5, n.1, p.435-438, jan./mar. 2021

SHARMA, J. *et al.* Linking Cellular Morphogenesis with Antifungal Treatment and Susceptibility in Candida Pathogens. **Journal of fungi**, Basel, v.5, n.1 p.17, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6463059/>.

SOBEL, J. D.; SOBEL, R. Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant Candida species. **Expert Opin. Pharmacother**, [s.l.], v.19, n.9, p.971-977, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29932786/>.