

TERAPIAS ANTIFÚNGICAS NA GESTAÇÃO: RISCOS E PERSPECTIVAS.

VANESSA CRISTIANE DE SANTANA AMARAL¹
SIMONE DE CÁCIA DOS SANTOS²
DIONE MARÇAL LIMA³
GUILHERMINO PEREIRA NUNES JUNIOR⁴

1 Farmacêutica, mestranda do Laboratório de Teratogênese Experimental do ICB/UFG.

2 Cirurgiã-dentista, mestranda do Laboratório de Teratogênese Experimental da ICB/UFG.

3 Farmacêutica, mestranda do Laboratório de Teratogênese Experimental da UFG e professora da Faculdade de Farmácia UFG.

4 Professor adjunto de Farmacologia e de Teratogênese e Fármacos teratogênese da UFG, doutor em Ciências – Psicobiologia - pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) / *Clarke Institute of Psychiatry*/Universidade de Toronto-Canadá. Coordenador do Curso de Especialização em Farmacologia para Farmacêuticos da UFG e coordenador do Laboratório de Teratogênese Experimental/UFG.
E-mail: gnunes@icb1.ufg.br

INTRODUÇÃO

As micoses são infecções causadas por fungos, microorganismos em geral de vida livre, abundantes na natureza (GOMPERTZ, 1991) e, em alguns casos, podem fazer parte da flora normal dos seres humanos (MITCHELL, 1995). As micoses são doenças muito antigas, sendo que um dos primeiros relatos das mesmas, em seres humanos, data do século V a.C., possivelmente feito por Eurípedes sobre uma mãe e três filhos que morreram, após comer um fungo (SEVERO & LONDERO, 1997).

Por serem as micoses doenças de notificação não obrigatória, não temos como obter informações exatas de sua incidência, mas sabe-se que estão entre as infecções mais comuns da humanidade (MITCHELL, 1995). Hoje em dia, o maior conhecimento desses parasitas e as doenças que provocam permitiu obter uma classificação das micoses, de acordo com os níveis teciduais inicialmente colonizados, podendo ser superficiais, profundas e oportunistas.

As primeiras acometem, principalmente, pelos, unhas e pele e, geralmente, são mais resistentes ao tratamento, mas, normalmente, não comprometem o estado geral do paciente. Porém, algumas vezes, estas micoses podem ter manifestações sistêmicas (JAWETZ *et al*, 1991), mesmo que sejam mínimas.

A figura 1 apresenta exemplos de manifestações cutâneas de micoses superficiais e sistêmicas.

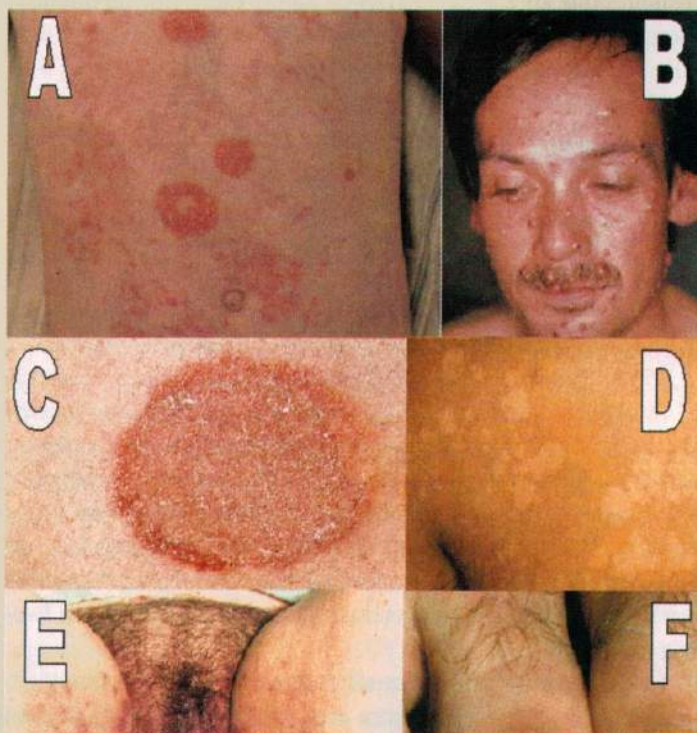


Figura 1 – (A) Tinea corporis, (B) Criptococose disseminada, (C) exemplo de lesão por dermatófitos, (D) Pitiríase versicolor, (E) candidíase – vulvite, (F) onicomicose

As micoses sistêmicas geralmente não apresentam sintomatologia inicial. Quando chega a apresentar sintomas, a infecção pode ter acometido qualquer órgão, conforme predileção de cada fungo. Não raramente estes fungos causam infecções disseminadas, levando ao óbito (JAWETZ et al, 1991).

Outros fungos, tradicionalmente considerados não patogênicos, podem determinar infecções ao homem, quando encontram algumas condições especiais que permitem o desenvolvimento da infecção fúngica. São infecções causadas pelos chamados fungos oportunistas, os quais encontram-se disseminados na natureza e, em alguns casos, podem ser membros da flora normal do organismo. Durante a corticoterapia crônica, a quimioterapia, a antibioticoterapia de largo espectro e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), o organismo encontra-se imunologicamente comprometido, permitindo que estes fungos tornem-se patogênicos. As infecções oportunistas mais comuns são determinadas por espécies de *Candida*, *Phycomycetes* e *Aspergillus* (MACHADO, 1998).

Porém, os fatores que determinam a imunossupressão descritos acima não são os únicos que contribuem para o desenvolvimento de micoses oportunistas. Durante a gestação, por exemplo, a mulher passa a ser alvo do desenvolvimento destes tipos de micoses. Assim, a gestação ou as alterações dos níveis de hormônios femininos que ocorrem, durante esse período, podem ser adicionadas como fatores determinantes para o desenvolvimento de infecções fúngicas oportunistas.

Neste artigo, abordaremos a problemática do tratamento das infecções fúngicas apenas no caso de pacientes gestantes. Contudo, devemos lembrar que as infecções fúngicas em gestantes podem ser provocadas não apenas por fungos oportunistas comuns (e.g. *Candida sp*) (MATHIAS et al, 1986), mas também por fungos tipicamente patogênicos, como o *Cryptococcus neoformans*, que, nesse caso, passa a ser oportunista e provoca uma infecção sistêmica.

Todavia, as micoses sistêmicas em gestantes parecem estar relacionadas com a SIDA (LINHARES et al, 1998). Então, as gestantes que apresentam SIDA ou algum outro tipo de imunossupressão parecem estar mais propensas ao desenvolvimento de micoses sistêmicas, durante a gestação, do que as gestantes sem imunossupressão. Uma provável explicação para isso, como será abordado com maiores detalhes, adiante, seria a presença de dois fatores no primeiro grupo: a gestação e a imunossupressão.

Micoses na gestação x opções terapêuticas

Durante a gravidez, temos um aumento da susceptibilidade de infecções por microorganismos patogênicos (MATTOS et al, 1993), principalmente de *Candida sp*, que chega a acometer 17 (Maffei, et al, 1997) a 31% (Laskus, et al., 1998) das gestantes, um valor considerado muito alto. A significativa incidência de vulvovaginites por *Candida* (figura 1E), durante a gravidez, é provavelmente decorrente do elevado nível de estrogênio, neste período. O estrogênio promove o aumento da quantidade de glicogênio disponível na mucosa vaginal, com isso, o pH do meio torna-se mais ácido, favorecendo o crescimento deste fungo (SALVATORE, 1980).

Apesar de raras, micoses sistêmicas, durante a gravidez, também acontecem (WIESINGER et al, 1996) e acometem principalmente pacientes com SIDA (LINHARES et al, 1998). Faltam-nos dados estatísticos que descrevam a prevalência desse tipo de infecção em gestantes e a provável causa parece ser a imunossupressão associada às alterações hormonais, durante a gestação,

como descrito anteriormente. Os tratamentos de alguns tipos de micoses, durante a gestação, não diferem muito do tratamento da mulher não gestante.

As micoses superficiais presentes na pele, que são geralmente causadas por fungos dermatófitos (figuras 1A, 1C e 1D), podem ser tratadas, utilizando-se antifúngicos tópicos, como os poliênicos (anfotericina B e nistatina) e os derivados imidazóis (clotrimazol, econazol, miconazol e cetocozazol), que apresentam uma absorção mínima, através da pele íntegra, sendo considerados seguros para aplicação tópica (Tabela 1), oferecendo poucos riscos ao desenvolvimento fetal (KING et al, 1998).

As vulvovaginites, durante a gravidez (figura 1 E), que geralmente são ocasionadas por leveduras de *Candida*, podem ser satisfatoriamente tratadas, empregando-se formas farmacêuticas como cremes, pomadas ou óvulos (REED & EYLER, 1993), tanto em gestantes como em não gestantes. Os fármacos considerados seguros para aplicação intravaginal em gestantes, segundo o *Food and Drug Administration* (FDA), são a nistatina e os derivados imidazóis miconazol e clotrimazol (WEISBERG, 1986).

A absorção da nistatina, após aplicação tópica ou em mucosas, é insignificante. Além disso, não foram relatados casos de teratogenicidade em animais ou humanos, após o seu uso na gestação, não contra-indicando sua utilização, neste período (KING et al, 1998). Não foram encontrados relatos de teratogenicidade, após o uso destes imidazóis, quando usados localmente na vagina.

Porém, quando se trata de micoses sistêmicas (figura 1B), que exigem um tratamento com a administração de antifúngicos que resultam em concentrações plasmáticas que podem distribuir o fármaco para todo o organismo (administração por via oral ou parenteral), o tratamento da mulher gestante e não gestante passa a ser diferente. Apesar de existir atualmente um número limitado de publicações abordando experiências com antifúngicos sistêmicos, durante a gestação, o fator benefício para a mãe e o risco para o feto requer avaliação criteriosa por parte do prescritor (WIESINGER et al, 1996) e do farmacêutico. A utilização dos antifúngicos sistêmicos, durante este período, tem sido limitada a determinadas infecções fúngicas consideradas ameaçadoras à vida (KING et al, 1998).

Dentre os antifúngicos sistêmicos disponíveis, a anfotericina B tem sido o fármaco de escolha para uso durante a gestação. Contudo, apresenta efeitos colaterais nefrotóxicos graves para a mãe e/ou para o feto, mas com experiências sem atribuição de teratogenicidade (WIESINGER et al, 1996).

Muito pouco se sabe sobre o efeito do fluconazol, em gestação humana. Há evidências de que o fluconazol exiba efeitos teratogênicos dose-dependente, sendo seguro apenas em doses inferiores a 150 mg/dia (KING et al, 1998). Defeitos de ossificação craniofacial, fenda palatina e dilatação da pélvis renal foram algumas das anormalidades fetais descritas em animais (MASTROIACOVO et al, 1996 & PURSLEY et al, 1996). Anomalias congênitas em crianças provocadas pelo uso de fluconazol, no primeiro trimestre de gestação, foram também descritas. As crianças nasceram com malformações semelhantes às descritas em estudos com animais (PURSLEY et al, 1996).

O fluconazol tem sido classificado pelo seu fabricante na categoria C (segundo classificação do FDA), devido a efeitos adversos no feto em estudos em animais e ausência de estudos controlados em humanos, necessitando, portanto, de estudos mais conclusivos com relação ao seu uso, durante a gestação (MASTROIACOVO et al, 1996 & BRIGGS et al, 1998).

Tabela 1

Algumas características clínicas dos fármacos antifúngicos disponíveis, no Brasil, para uso na gestação.

PRINCIPAL INDICAÇÃO	EXEMPLOS DE NOMES COMERCIAIS	USO NA GESTAÇÃO
Anfotericina B - infecções sistêmicas (meningite criptocócica, candidíase disseminada) e localizadas (vaginite). Nistatina - infecções mucocutâneas causadas por <i>Candida</i> (estomatite, vaginite)	Anfotericina B: Amphocil®, Fungizon® Nistatina: Nidazolin®, Micostatin-B®	Não há relatos de teratogenicidade
Griseofulvina - Infecções causadas por dermatófitos (Tineas)	Grifulvin V®, Fulcin®, Sporostatin®	Teratogênica
Flucitosina - Infecções sistêmicas e oportunistas causadas por patógenos como: <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Candida albicans</i>	Ancobon®, Ancotil®	Teratogênica
Ciclopirox - Infecções superficiais causadas por dermatófitos	Loprox®	Não teratogênica pela pouca absorção através da pele
Terbinafina e naftifina - Infecções superficiais causadas por dermatófitos e leveduras (<i>Tinea</i> e <i>Candida</i>)	Lamisil® Naftin®	Não existem relatos de teratogenicidade
Imidazóis tópicos: infecções orais, cutâneas e vaginais causadas por <i>Candida albicans</i> e dermatofitoses. Imidazóis sistêmicos: amplo espectro, dermatófitos, candidíases e micoses sistêmicas: <i>H. capsulatum</i> , <i>C. neoformans</i> etc. Triazóis sistêmicos: Fluconazol: amplo espectro de atividade no tratamento da aspergilose, criptococose, histoplasmose, candidíase Itraconazol: <i>H. capsulatum</i> , <i>C. immitis</i> e eficaz ainda nas dermatomicoses, pitiríases, candidíase oral e vaginal	clotrimazol: Clotrimix®, Canesten®, Dermobene® cetoconazol: Nizoral®, Cetonax® fluconazol: Fluconal®, Triazol®, Zoltec® itraconazol: Sporanox®, Traconal®	Imidazóis tópicos: não têm absorção significante, oferecendo pouco risco ao feto. Imidazóis sistêmicos: altamente teratogênicos. Triazóis sistêmicos: existem alguns relatos de teratogenicidade.

Foi demonstrado teratogenicidade e embriotoxicidade em ratos com outros fármacos antifúngicos sistêmicos, como cetoconazol e flucitosina (KING et al, 1998). O uso de cetoconazol 200mg/dia, durante as primeiras sete semanas da gestação, foi relacionado com aparecimento de hidropsia fetal, na 29ª semana de gestação; onde a criança apresentou cariotipagem normal (46XX), mas múltiplas anomalias dos membros (BRIGGS et al, 1998). Além da comprovação de sua teratogenicidade e embriotoxicidade, o cetoconazol tem sido descrito como inibidor da síntese de esteróides gonadais e adrenais em humanos. Esta inibição endócrina pode alterar a diferenciação dos órgãos sexuais do feto, já que as concentrações de testosterona encontram-se diminuídas no plasma (KING et al, 1998).

Diante da escassez de fármacos disponíveis para o tratamento de micoses, problemas com recidivas, o aparecimento de cepas resistentes e a significativa toxicidade materno-fetal, como as descritas acima, comprometem a eficácia da terapia com os agentes antifúngicos existentes.

Hipótese do mecanismo da teratogenicidade

O tratamento das micoses, durante a gestação, merece uma atenção especial por parte dos profissionais da área da

saúde, principalmente médicos e farmacêuticos. O motivo de tal atenção baseia-se na possibilidade de aparecimento de toxicidade materna e fetal e/ou anomalias no recém-nascido, quando é feito o tratamento farmacológico das micoses. Na realidade, a infecção por fungos oportunistas per se podem contribuir para a morbidade da mãe e até mesmo provocar mortalidade fetal (SHAREEF et al, 1999).

Porém, como o uso de medicamentos, durante a gestação é grande, os efeitos dos medicamentos com propriedades antifúngicas no recém-nascido podem somar-se aos efeitos de outros fármacos, também usados, durante a gestação, para outros fins. A probabilidade da adição de efeitos pode ser estimada pela prevalência do uso medicamentos por gestantes. Um estudo publicado na "Revista de Saúde Pública" mostra que 97,6% das gestantes usam pelo menos um medicamento, durante o período da gestação, sendo a média geral de 4,2 medicamentos por mulher, sendo que 33,5% deles por automedicação (GOMES et al, 1999).

Os mecanismos de ação dos antifúngicos (tabela 2) parece estar relacionado com o aparecimento de anomalias fetal. Isso, porque o sistema enzimático do fungo que é afetado pelo antifúngico é semelhante ao nosso. Para compreender melhor essa explicação, é necessário entender o mecanismo de ação dos antifúngicos.

Tabela 2

Classificação e mecanismo de ação dos principais antifúngicos em uso, no Brasil.

CLASSE (OU FÁRMACO)	MECANISMO DE AÇÃO
Antibióticos poliênicos: anfotericina B, nistatina	Ligam-se aos esteróides da membrana fúngica, alterando a permeabilidade seletiva.
Azóis: a) Imidazóis: tópicos (clotrimazol, tioconazol, terconazol, econazol, oxiconazol); sistêmicos (cetoconazol e miconazol) b) Triazóis: sistêmicos (fluconazol e itraconazol)	Através do nitrogênio, na posição 3 (imidazóis), ou do nitrogênio, na posição 4 (triazóis), eles se ligam ao ferro contido no heme do citocromo P-450 e assim inibem a desmetilação da 14a-metilesteróis em ergosterol.
Alilaminas: terbinafina, naftifina	Inibem a epoxidase do esqualeno.
Griseofulvina	Liga-se a microtúbulos dos fungos; impede a divisão celular.
Flucitosina	Inibe a síntese fúngica de pirimidinas e de RNA.
Ciclopirox olamina	Interfere no transporte de precursores para a síntese de macromoléculas.

Resumidamente, o mecanismo da ação antifúngica baseia-se na interferência do fármaco com a membrana celular fúngica, que constitui o principal alvo dos agentes antifúngicos. Sendo a constituição dessa membrana predominantemente lipídica e o ergosterol o principal esteróide de membrana, a inibição da síntese de ergosterol promove alterações significativas na permeabilidade desta membrana. O aumento da permeabilidade da membrana conduz à perda de elementos essenciais à célula fúngica, implicando em inibição do crescimento e replicação do fungo. Porém, o ergosterol tem como precursor o lanosterol.

A reação de formação do ergosterol envolve a desmetilação do lanosterol pela enzima C-14 a desmetilase, uma enzima pertencente ao complexo enzimático do citocromo P-450 dos fungos. A inibição desta enzima conversora leva a uma depleção dos níveis de ergosterol da membrana, resultando em interrupção do crescimento fúngico. Essa interferência na composição lipídica da membrana do fungo feita por inibição de enzimas acaba inibindo também enzimas humanas importantes para a manutenção da homeostase, por falta de seletividade da inibição enzimática.

A inibição enzimática nos microssomas humanos levaria a uma interferência na produção de esteróides importantes para o feto, o que levaria ao aparecimento de malformações fetais. Essa seria uma hipótese para o mecanismo das anomalias provocadas por antifúngicos que afetam a síntese de membrana plasmática.

Fármacos que afetariam essa membrana por outros mecanismos não teriam o potencial de provocar anomalias. A anfotericina B, que exerce sua ação aumentando a permeabilidade da membrana fúngica, a partir da formação de poros na mesma, ao ligar-se aos esteróides de membrana sem, contudo, afetar a síntese de ergosterol, não provoca anomalias fetais. Diferentemente da anfotericina B, os azóis (cetoconazol, fluconazol, itraconazol) que alteram a permeabilidade da membrana fúngica por meio de um mecanismo de inibição enzimá-

tica, provocam anomalias. Porém, é importante enfatizar que, mesmo sendo conhecidos os mecanismos de ação dos fármacos antifúngicos, ainda não se conseguiu comprovar se o mecanismo da teratogenicidade é o mesmo explicado acima.

Perspetivas futuras

Tendo compreendido a problemática do uso de antifúngicos na gestação, torna-se necessário analisar alternativas terapêuticas para contornar essa situação delicada. A grosso modo, é possível estabelecer dois caminhos para solucionar o problema. O primeiro deles indica para uma compreensão melhor do mecanismo da toxicidade e do aparecimento das anomalias para poder, de alguma forma, fazer uma intervenção precoce, como em tratamentos profiláticos, na tentativa de tratar ou reverter a toxicidade e o aparecimento de anomalias fetais. O segundo caminho, não menos árduo do que o primeiro, indica para o desenvolvimento de novos fármacos antifúngicos isentos de toxicidade e de potencial teratogênico.

Alguns laboratórios de pesquisa farmacológica têm-se interessado por esse problema e estão procurando entender melhor o mecanismo da teratogenicidade para, futuramente, apontar uma solução para o problema. Outros estão preocupados com a segunda alternativa. Na Universidade Federal de Goiás, alguns laboratórios estão procurando princípios ativos antifúngicos extraídos de plantas do cerrado e os resultados têm sido promissores. Extratos dos frutos de *Solanum lycocarpum* produziram uma inibição *in vitro* do crescimento de leveduras de *Paracoccidioides brasilienses* (FARIA *et al*, 1997). A fungitoxicidade do extrato bruto das folhas secas de *Annona crassiflora* para linhagens de *Cryptococcus neoformans* também já foi descrita (SILVA *et al*, 1998).

Óleos essenciais de plantas do gênero *Eugenia* também apresentaram atividade antimicrobiana. A *Eugenia uni-*

flora, popularmente conhecida como pitanga, apresentou atividade contra bactérias e fungos, destacando-se atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* e *Trichophyton mentagrophytes*. O óleo essencial da *Eugenia dysenterica*, popularmente conhecida como cagaita, apresentou atividade contra oito cepas de *Cryptococcus neoformans* na concentração de 1000 µg/L (COSTA *et al.*, 2000).

Uma vez determinada a atividade antifúngica dos extratos de plantas do cerrado, seria necessário investigar quais as substâncias que estão presentes nesses extratos que apresentam atividade antifúngica e, adicionalmente, testar o potencial teratogênico, tanto dos extratos como também das substâncias antifúngicas isoladas. Isso requer um grande investimento na área de pesquisa e, infelizmente, os recursos estão cada vez mais escassos, em nosso País, por causa dos constantes cortes no orçamento destinado à pesquisa feito pelos governos Federal e Estadual. A parceria com laboratórios farmacêuticos interessados no desenvolvimento dessa nova abordagem terapêutica poderia contribuir para a melhoria do tratamento de micoses em gestantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRIGGS, G.G.; FREEMAN, R.K.; YAFFE, S.J. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 5th ed. U.S.A.: Lippincott Williams e Wilkins, 1998.
- COSTA, T.R.; FERNANDES, O.F.L.; SILVA, M.R.R.; SANTOS, S.C.; OLIVEIRA, C.M.A.; LIÃO, L.M.; FERRI, P.H.; PAULA, J.R.; FERREIRA, H.D.; SALES, B.H.N. Antifungal activity of volatile constituents of *Eugenia dysenterica* leaf oil. *Journal of Ethnopharmacology*, 2000.
- FARIA, E.A.; LEMES, G.F.; TEIXEIRA, G.; DE MIRANDA, E.G.; AZEVEDO, N.R.; SANTOS, S.C.; FERRI, P.H.; CAMPO, F.C.; SILVA, D.A.; PEREIRA, M.; SOARES, C.M.A.; JESUÍNO, R.S.A.; FERREIRA, H.D.; SILVA, M.R.R.; SILVA, S. Anais III Jornada de Plantas Mediciniais. Campinas. Campinas, 1997. p.34.
- GOMES, K.R.O.; MORON, A.F.; SILVA, R.S.; SIQUEIRA, A.A.F. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez e relações com as características maternas. *Revista de Saúde Pública*, v.33, n.3, p.246-54, 1999.
- GOMPertz, O.F. Micologia especial e clínica. In: TRABULSI, L.R. *Microbiologia*. 2 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1991. p.261-285.
- JAWETZ, E.; MELNICK, J. L.; ADELBERG, E. A.; BROOKS, G. F.; BUTEL, J. S.; ORNSTON, L. N. *Microbiologia Médica*. 18 ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1991. Cap.30: Micologia médica, p.253-270.
- KING, C.T.; ROGERS, P.D.; CHAPMAN, S.W. Antifungal therapy during pregnancy. *Clinical Infection Diseases*, v.5, n.27, p.1151-60, 1998.
- LASKUS, A; MENDLING, W; RUNGE, K; SCHMIDT, A. Is *Candida* septicemia in premature infants a nosocomial infection? *Mycoses*, v.41, s.2 p.37-40, 1998.
- LINHARES IM; BAGNOLI UR; HALBI, HW. Vaginose bacteriana, candidíase e tricomoníase. In: HANS WOLFGANG HALBE. *Tratado de Ginecologia*. 2 ed. São Paulo : Roca, 1998. 998pp.
- MACHADO, A.R.L. Antifúngicos. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. *Farmacologia Clínica*. 2 ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1998. p.281-292.
- MAFFEI, C.M.; PAULA, C.R.; MAZZOCATO, T.S.; FRANCESCHINI, S. Phenotype and genotype of *Candida albicans* strains isolated from pregnant women with recurrent vaginitis. *Mycopathologia*, v.137 n. 2 p. 87-94, 1997.
- MASTROIACOVO, P.; MAZZONE, T.; BOTTO, L.D.; SERAFINI, M.A.; FINARDI, A.; CARAMELLI, L.; FUSCO, D. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, p.1645-50, 1996.
- MATTOS, A.H.S.; BONOMIGO, C.; PINA, L.A.V.; SILVA, J.R.M. Prevalência de levedura de gênero *Candida* em secreção vaginal. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v.15, n.4, p.163-166, 1993
- MITCHELL, T.G. Principios de las enfermedades causadas por hongos. In: JOKLIK, W.K.; WILLET, H.P.; AMOS, D.B.; WILFERT, C.M. *Zinsser Microbiologia*. 20 ed. Buenos Aires : Médica Panamericana, 1995. p.1441-1453.
- PURSLEY, T.J.; BLOMQUIST, I.K.; ABRAHAM, J.; ANDERSEN, H.F.; BARTLEY, J.A. Fluconazole induced congenital anomalies in three infants. *Clinical Infections Disease*, v.22, p.336-340, 1996.
- REED, B.D.; EYLER A. Vaginal infections: diagnosis and management. *American Family Physician*, v.47, n.8, p.1805-1818, June 1993.
- SALVATORE, C.A. Candidíase vulvovaginal. In: LACAZ, C.S. *Candidíases*. São Paulo: EDUSP-Universidade de São Paulo, 1980. p.113-120.
- SEVERO, L.C.; LONDERO, A.T. Micoses. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. *Tratado de Infectologia*. São Paulo : Atheneu, 1997. p.1015-42.
- SHAREEF, M.J.; MYERS, T.F.; MATHEWS, H.L.; WITEK-JANUSEK, L. Reduced capacity of neonatal lymphocytes to inhibit the growth of *Candida albicans*. *Biology of the Neonate*, v.75, p.31-39, 1999.
- SILVA, M. V.; SILVA, M. R.; SILVA, G. A.; CIRILO, H. N. C.; LIÃO, L. M.; SILVA, M. R. R. Anais XV Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. Águas de Lindóia, 1998. p.128.
- WEISBERG, M. Treatment of vaginal candidiasis in pregnant women. *Clinical Therapeutics*, v.8, n.5, p.563-567, 1986.
- WIESINGER, E.C.; MAYERHOFER, S.; WENISCH, C.; GRANINGER, W. Fluconazole en *Candida albicans* sepsis during pregnancy: Case report and review of the literature. *Infection*, v.24, p.236-60, 1996.