



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**UMA REVISÃO DAS NOVAS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS E PRINCIPAIS
FORMULAÇÕES TÓPICAS UTILIZADAS NO TRATAMENTO DA CANDIDÍASE
VAGINAL**

Aluna: Júlia Conte

Florianópolis

2021

Júlia Conte

**UMA REVISÃO DAS NOVAS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS E PRINCIPAIS
FORMULAÇÕES TÓPICAS UTILIZADAS NO TRATAMENTO DA CANDIDÍASE
VAGINAL**

Trabalho de Conclusão de Curso
(TCC) apresentado como requisito
parcial para a obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Thiago Caon

Florianópolis
2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Conte, Julia

Uma revisão das novas alternativas terapêuticas e principais formulações tópicas utilizadas no tratamento da candidíase vaginal / Julia Conte ; orientador, Thiago Caon, 2021.

63 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Farmacotécnica. 3. Candidíase vaginal.
4. Tratamento local. I. Caon, Thiago. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Júlia Conte

Título: Uma revisão das novas alternativas terapêuticas e principais formulações tópicas utilizadas no tratamento da candidíase vaginal

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 13 de maio de 2021.

Prof^a. Dr^a. Mareni Rocha Farias
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Thiago Caon
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^a. Dr^a. Manoela Kluppel Riekes
Avaliadora
Universidade Estácio de Sá

Prof. Dr. Alexandre Luis Parize
Avaliador
Universidade Federal de Santa Catarina

RESUMO

A candidíase vulvovaginal é uma infecção fúngica oportunista e endógena causada pelo gênero *Candida*. É considerada a segunda infecção vaginal mais comum e causa prurido, disúria, dor na relação sexual, edema vulvar, fissuras e maceração da vulva. Casos de resistência antifúngica são comuns devido a formação de biofilmes e bombas de efluxo específicas. O tratamento da candidíase é realizado principalmente com fármacos da classe dos azóis e dos polienos, com administração local ou oral. A via oral ainda é a mais utilizada e apresenta maior aceitação entre as pacientes, porém, além de ser contraindicada para gestantes, resulta em diversos efeitos colaterais, toxicidade e interações medicamentosas. Assim, rotas de administração alternativas e tratamentos locais deveriam ser priorizados. Óleos essenciais, ácido bórico e probióticos aparecem como agentes terapêuticos alternativos em vários estudos. As formulações de ação local apresentam diversas vantagens em relação as orais, como facilidade de aplicação, controle da liberação, maior concentração local do fármaco, aumento da eficácia, maior probabilidade de adesão ao tratamento e evita os efeitos sistêmicos indesejáveis. Atualmente, no Brasil, as formulações disponíveis comercialmente para tratamento local incluem fármacos isolados ou combinados. Os azóis representam a classe preponderante e, em relação as formas farmacêuticas, existem poucas variações, predominantemente cremes vaginais. As principais limitações destas formulações incluem desconforto, falta de uniformidade da dose, aumento da frequência de administração, baixa biodisponibilidade e baixa adesão ao tratamento pela paciente. Assim, novas estratégias tecnológicas têm sido propostas, particularmente o preparo de hidrogéis e nanopartículas. Dependendo dos materiais selecionados, estas formulações podem aumentar o tempo de residência da formulação no canal vaginal, a solubilidade e biodisponibilidade de fármacos.

Palavras-chaves: candidíase vaginal; resistência antifúngica; tratamento local; óleos essenciais.

ABSTRACT

Vulvovaginal candidiasis is a fungal opportunistic and endogenous infection caused by the genus *Candida*. This disease is considered the second most common vaginal infection, which can cause pruritus, dysuria, pain during sexual intercourse, vulvar edema, fissures and maceration of the vulva. Antifungal resistance cases are common due to the formation of biofilms and specific efflux pumps. The treatment of vaginal candidiasis is carried out mainly by antifungals of the azoles and polyenes class, which can be administered orally or locally. The oral route is still the most used and has greater acceptance among patients; however, it is contraindicated for pregnant women and several side effects, toxicity and drug interactions may be observed. Essential oils, boric acid and probiotics appear as alternative therapeutic agents in several studies. Local action formulations have several advantages over the oral route, such as easy application, control of drug release, increased local concentration of the drug, increased efficacy, more chances of medication adherence and avoiding undesirable systemic effects. In Brazil, commercially available formulations for local treatment include isolated or combined drugs. Azole antifungal drugs represent the predominant class and few pharmaceutical dosage forms may be found, particularly vaginal creams. These formulations can cause discomfort, lack of dose uniformity, increased frequency of administration, low bioavailability and low adherence to treatment by the patient. Therefore, novel technological strategies have been purposed, particularly hydrogels and nanoparticles. Depending on the materials used, these systems can increase the residence time of formulations in the vaginal canal, the solubility and bioavailability of drugs.

Keywords: vaginal candidiasis; antifungal resistance; local treatment; essential oils.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 JUSTIFICATIVA	12
3 OBJETIVOS.....	14
3.1 OBJETIVO GERAL.....	14
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
4 METODOLOGIA.....	15
5 REVISÃO DA LITERATURA	16
5.1 EPIDEMIOLOGIA & FISIOPATOLOGIA.....	16
5.2 ESQUEMA TERAPÊUTICO.....	18
5.3 RESISTÊNCIA.....	20
5.3.1 Resistência aos fármacos.....	20
5.3.2 Biofilmes	21
5.4 FORMULAÇÕES DISPONÍVEIS COMERCIALMENTE	22
5.5 ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS	28
5.5.1 Óleos essenciais	28
5.5.2 Probióticos.....	34
5.5.3 Ácido Bórico	35
5.5.4 Equinocandinas	36
5.6 FORMULAÇÕES EM DESENVOLVIMENTO	36
5.6.1 Comprimidos vaginais bioadesivos.....	38
5.6.2 Supositórios vaginais bioadesivos.....	38
5.6.3 Lipossomas.....	39
5.6.4 Nano e microemulsões	40
5.6.5 Nanopartículas poliméricas	41
5.6.6 Nanopartículas lipídicas sólidas	42

5.6.7 Ciclodextrinas	43
5.6.8 Hidrogéis	44
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
REFERÊNCIAS	55

1 INTRODUÇÃO

Candidíases são infecções fúngicas causadas pelo gênero *Candida*, principalmente pela espécie *C. albicans*, mas também podem ser causadas por espécies não-*albicans* como *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. parapsilosis* (PFALLER & DIEKEMA, 2007).

São infecções oportunistas que causam inflamação, formação de pus e resposta granulomatosa. Acometem principalmente as mucosas orofaríngeas e vaginais, porém, podem atingir pele, pulmões, fígado, baço, rins, coração e trato gastrointestinal (PAPPAS *et al.*, 2006).

De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) norte-americano (2015), a candidíase é a segunda infecção vaginal mais comum. Aproximadamente 75% das mulheres apresentam pelo menos um episódio de candidíase vulvovaginal na vida. O quadro clínico da candidíase vulvovaginal inclui prurido, disúria, dor na relação sexual, edema vulvar, fissuras e maceração da vulva, corrimento branco e grumoso e placas brancas recobrendo a vagina e o colo uterino (BRASIL, 2020).

Os fungos causadores desta infecção fazem parte da microbiota natural dos tecidos. Quando há um desequilíbrio imunológico no hospedeiro, ocorre a multiplicação descontrolada destes microrganismos e posterior invasão tecidual. Em condições fisiológicas, a microbiota vaginal em mulheres com idade reprodutiva é caracterizada pela produção de ácido láctico por *Lactobacillus spp.*, que ajuda a manter o pH vaginal em condições ótimas e evita o crescimento de patógenos oportunistas. A multiplicação exacerbada de *Candida spp.* reduz o número de *Lactobacillus spp.*, facilitando ainda mais o desenvolvimento da infecção (JOHAL *et al.*, 2016).

A *C. albicans* é considerada a espécie mais patogênica para o ser humano, contém fatores de virulência que incluem adesão ao tecido, formação de hifas e pseudo-hifas, invasão tecidual e formação de biofilmes (CALDERONE & FONZI, 2001). Os biofilmes são descritos como matrizes poliméricas, imersas em meio líquido, aderidos em uma superfície sólida constituída de células microbianas e substâncias poliméricas extracelulares (LANGER *et al.*, 2018). Estas estruturas complexas restringem a penetração e circulação dos fármacos e do sistema imune do hospedeiro dentro da arquitetura do biofilme, além de conferirem mudanças na expressão de genes de resistência (AL-FATTANI & DOUGLAS, 2004).

Além da formação de biofilmes, outro desafio na terapia desta patologia é a resistência aos fármacos. O uso profilático, com exposições prolongadas e em baixas concentrações dos antifúngicos tem sido a causa deste problema (PONTÓN & QUINDÓS, 2006). Além disso, a superexpressão de genes que desenvolvem bombas de efluxo específica para alguns fármacos,

como os azóis, e a superexpressão dos alvos moleculares também contribuem para a resistência ao tratamento (LATTIF *et al.*, 2004).

A candidíase vaginal tem sido tratada com fármacos antifúngicos da classe dos azóis, que incluem os imidazóis (miconazol, clotrimazol e cetoconazol) e triazóis (fluconazol, itraconazol e voriconazol). Ainda, a classe dos polienos, representada pela anfotericina B e nistatina, também é considerada para fins terapêuticos (COSTA *et al.*, 2003). O tratamento pode ser realizado por via oral ou localmente, através de formulações como cremes e pomadas. A via oral ainda é a mais utilizada e apresenta maior aceitação entre as pacientes, porém, além de ser contraindicada para gestantes, a terapia oral resulta em diversos efeitos colaterais e toxicidade. O fluconazol, por exemplo, resulta em alta hepatotoxicidade e dores de cabeça, além de interações medicamentosas com diversos outros medicamentos (GILHOTA *et al.*, 2014).

Ainda, o tratamento das pacientes acometidas com candidíase vulvovaginal geralmente se inicia sem diagnóstico laboratorial e sem confirmação do agente etiológico, o que contribui para a falha terapêutica e é responsável pelo aumento dos casos de resistência fúngica (SOARES *et al.*, 2018).

Neste contexto, a busca por alternativas terapêuticas e tratamentos locais se faz necessária. As vantagens de desenvolver formulações de ação local, em relação a via oral, incluem: facilidade de aplicação, maior controle da liberação, maior concentração local do fármaco, aumento da eficácia, maior probabilidade de adesão ao tratamento e evita os efeitos sistêmicos indesejáveis (MACHADO *et al.*, 2015). As formulações vaginais tópicas devem proporcionar aumento da retenção do fármaco e distribuição no canal vaginal, solubilidade do fármaco no fluido vaginal, interação com o patógeno e recuperação da mucosa e do ambiente vaginal quando do término da ação (HUSSAIN & AHSAN, 2005).

As características físico-químicas dos fármacos e excipientes são determinantes para os perfis de liberação e absorção a serem alcançados. Lipofilicidade, perfil de ionização e massa molar são exemplos de propriedades relevantes (MACHADO *et al.*, 2015). Ao se considerar a administração local, outro fator essencial é a adesão da formulação no epitélio vaginal.

Atualmente, no Brasil, as formulações disponíveis comercialmente para tratamento local incluem fármacos isolados ou combinados. Os azóis representam a classe preponderante e, em relação as formas farmacêuticas (FF), existem poucas variações. Aproximadamente 66% das apresentações comerciais são cremes vaginais, as quais exigem tratamentos de longa duração e tem eficácia limitada. Outras FF convencionais, como géis, pomadas, supositórios e comprimidos também apresentam estes desafios, principalmente pelo baixo tempo de retenção na mucosa vaginal, além de apresentarem desconforto, falta de uniformidade da dose, aumento

da frequência de administração, baixa biodisponibilidade, baixa adesão ao tratamento pela paciente e extravasamento dos cremes e géis pelo canal vaginal (JOHAL *et al.*, 2016). Frente a isto, novas estratégias tecnológicas têm sido frequentemente exploradas a fim de contornar todas estas limitações. Hidrogéis, lipossomas, sistemas nanoparticulados e ciclodextrinas tem aparecido como candidatos promissores e serão abordados com mais detalhes ao longo deste trabalho.

2 JUSTIFICATIVA

Aproximadamente 75% das mulheres têm pelo menos um episódio de candidíase vulvovaginal na vida. Destas, 40-45% apresentam dois ou mais episódios da infecção e 10-20% desenvolvem candidíase vaginal recorrente, que é caracterizada por quatro ou mais episódios da doença ao longo de um ano. Segundo o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) norte-americano (2015), a candidíase é a segunda infecção vaginal mais comum e, estima-se, uma incidência anual global de 138 milhões de novos casos da infecção recorrente (DENNING *et al.*, 2018). Como o tratamento é geralmente iniciado sem diagnóstico do agente etiológico, apenas com autodiagnóstico ou diagnóstico clínico, em muitos casos, o tratamento se torna inadequado e inespecífico, aumentando os casos de resistência (SOARES *et al.*, 2018).

Para o tratamento, azóis são frequentemente administrados pela rota oral, porém, isto resulta em alta toxicidade (hepatotoxicidade e dores de cabeça) e vários efeitos colaterais indesejáveis aos pacientes. Conseqüentemente, as pacientes abandonam o tratamento, agravando os casos de resistência. Azóis também apresentam interações medicamentosas com hipoglicêmicos orais, anticoagulantes cumarínicos, ciclosporina, terfenadina, teofilina, fenitoína, rifampicina e astemizol (GILHOTA *et al.*, 2014). Ainda, no caso de polienos, a anfotericina B é altamente nefrotóxica para as pacientes (NENOFF *et al.*, 1999).

Devido a estas limitações da via oral, nos últimos anos, muitos pesquisadores têm se dedicado ao desenvolvimento de preparações locais. Apesar dos avanços científicos, a indústria farmacêutica ainda negligencia este mercado já que é restrito a mulheres e formulações pouco efetivas tem sido apresentadas. Com a superexpressão de genes codificadores de enzimas efluxadoras (CHEW & THAN, 2016) e formação de biofilmes (PALMEIRA-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2015), mecanismos de resistência aos azóis têm sido frequentemente observados e, com isto, novas infecções e reinfecções tem sido frequentes.

A substituição da rota de administração tem se mostrado insuficiente para contornar os problemas de resistência e, por esta razão, azóis tem sido frequentemente combinados com outros fármacos ou materiais bioativos. Os óleos essenciais aparecem como alternativas a estes casos de resistência em uma série de estudos, os quais são frequentemente combinados com os azóis. A baixa toxicidade e alta atividade tem sido a principal razão para a priorização destes materiais. A escolha da forma farmacêutica, embora não seja dada a devida atenção, representa outro aspecto que pode ter relação com os quadros de resistência. Formulações aplicadas localmente precisam ficar retidas por um tempo suficiente para a ação do fármaco e entregar os ativos de forma lenta e gradual, porém, em quantidade suficiente para eliminar todos os

microrganismos presentes. Cremes e géis convencionais têm sido atualmente utilizados para este propósito, porém, não cumprem estes requisitos. Assim, hidrogéis com e sem nanopartículas, contendo polímeros bioadesivos, têm mostrado ser mais promissores. Filmes poliméricos também têm sido preparados com a vantagem de permitirem um controle mais rigoroso da liberação do fármaco, porém, com a desvantagem de não poderem ser espalhados ao longo de toda a cavidade vaginal. Vantagens e desvantagens de cada sistema serão discutidas ao longo deste trabalho.

Assim, tendo em vista os efeitos adversos decorrentes da administração oral e os problemas de resistência microbiana, este trabalho visou promover uma discussão priorizando formulações locais destinadas ao tratamento da candidíase vaginal (tanto comerciais como em desenvolvimento). Este tipo de discussão no ambiente acadêmico é de extrema importância não só visando o desenvolvimento de formulações mais eficazes, mas também quando se considera a utilização delas (reconhecimento do tipo de forma farmacêutica que seria mais efetiva).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Estudar as principais formulações utilizadas no tratamento local da candidíase vaginal, tanto as comerciais quanto em desenvolvimento, vantagens e desvantagens e novas alternativas terapêuticas para os casos de resistência fúngica.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Apresentar a fisiopatologia e o quadro clínico da candidíase vaginal;
- Compreender os principais mecanismos de resistência de fármacos a *C. albicans*;
- Conhecer o tratamento atualmente preconizado pelo Ministério da Saúde;
- Identificar as principais formulações aplicadas localmente existentes no mercado, comparando-as do ponto de vista tecnológico (composição e forma farmacêutica);
- Apresentar as principais alternativas terapêuticas ao tratamento convencional;
- Pesquisar e analisar óleos essenciais com atividade antifúngica;
- Apresentar as formulações locais em pesquisa e desenvolvimento no campo científico;
- Apresentar as vantagens e desvantagens das diferentes formas farmacêuticas.

4 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, que se propõe a descrever as principais formulações utilizadas no tratamento local da candidíase vaginal.

A revisão da literatura tem o objetivo de identificar o conhecimento científico e quais lacunas podem ser exploradas sobre um assunto específico. A revisão narrativa é considerada a revisão tradicional ou exploratória. A seleção de artigos é realizada de forma arbitrária e o autor delimita suas fontes de acordo com seu viés (FERENHOF & FERNANDES, 2016).

O estudo foi motivado a partir das seguintes perguntas: Como é realizado o tratamento local das pacientes acometidas com candidíase vaginal? Qual a eficiência destes tratamentos? Quais são as formulações que estão sendo pesquisadas e desenvolvidas atualmente?

Para realizar este trabalho, foram utilizados bancos de dados como *Scopus*, *Scielo* e *Pubmed*, inserindo nos campos de busca as palavras-chaves “vulvovaginal candidiasis”, “local treatment”, “topical drug delivery system”, “vaginal infections”, “nanotechnology”, “essential oils”, “topical antifungal therapy”.

Os critérios para a seleção dos artigos foram data de publicação, priorizando-se artigos publicados nos últimos vinte anos, fator de impacto do periódico e presença das palavras-chaves acima mencionadas no título do artigo científico.

5 REVISÃO DA LITERATURA

5.1 EPIDEMIOLOGIA & FISIOPATOLOGIA

Candidíases são infecções fúngicas causadas pelo gênero *Candida*, principalmente pela espécie *C. albicans*, mas também podem ser causadas por espécies não-*albicans* como *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. parapsilosis* (PFALLER & DIEKEMA, 2007).

Representam infecções endógenas, de caráter oportunista, em que os processos patológicos incluem inflamação, formação de pus e resposta granulomatosa, acometendo principalmente as mucosas orofaríngeas e vaginais, porém, também pode atingir a pele, pulmões, fígado, baço, rins, coração e o trato gastrointestinal, tornando-se uma infecção sistêmica (PAPPAS *et al.*, 2006). Os sintomas também estão associados a diferentes graus de ansiedade, depressão, autoestima, qualidade de vida e afetam, negativamente, as relações sexuais (KARASZ & ANDERSON, 2003).

De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) norte-americano (2015), a candidíase é a segunda infecção vaginal mais comum. Aproximadamente 75% das mulheres apresentam pelo menos um episódio de candidíase vulvovaginal em sua vida, 40-45% apresentam dois ou mais episódios da infecção e 10-20% apresentam quadros complicados da doença, com quatro ou mais episódios anuais (a chamada candidíase vaginal recorrente).

Anualmente, em todo mundo, estima-se uma incidência de 138 milhões de novos casos de candidíase vulvovaginal recorrente, com maior prevalência na faixa etária de 24 a 35 anos (DENNING *et al.*, 2018). É considerada um problema de saúde pública, principalmente no âmbito hospitalar, já que responde por 60% dos custos com tratamento de infecções fúngicas sistêmicas (ALANGADEN, 2011).

Os fungos causadores desta patologia integram a microbiota natural dos tecidos, porém, quando há um desequilíbrio imunológico no hospedeiro, ocorre a multiplicação exacerbada dos fungos e sua posterior invasão nos tecidos. Fatores de risco tais como neutropenia, diabetes, hemodiálise, transplantes de órgãos, indivíduos imunocomprometidos, uso indiscriminado de antibióticos e corticóides podem contribuir para este desequilíbrio (PAPPAS, 2006).

Em condições fisiológicas, a microbiota vaginal em mulheres com idade reprodutiva é caracterizada predominantemente pela produção de ácido lático por *Lactobacillus* spp., que mantém o pH vaginal em condições ótimas (3,5-4,5) e, desta forma, evita o crescimento de patógenos oportunistas. Quando ocorrem desequilíbrios imunológicos, o crescimento

exacerbado de *Candida* spp. diminui o número de *Lactobacillus* spp. no meio e contribui ainda mais para o desenvolvimento da infecção (JOHAL *et al.*, 2016).

Os fungos do gênero *Candida* spp. podem apresentar-se como leveduras esféricas ou na forma de hifas. A transição de leveduras para hifas é afetada por várias condições ambientais incluindo temperatura, concentração de CO₂ e presença de fontes de carbono (ANVISA, 2010). A produção da forma unicelular, as leveduras, é estimulada por temperaturas mais baixas que 37°C, pH ácido e altas concentrações de glicose (WHITEWAY & BACHEWICH, 2007).

A característica dimórfica das espécies de *Candida* é responsável pela sua capacidade de infectar células e causar patogêneses denominadas candidíases. As leveduras permitem maior interação do fungo com o hospedeiro e formação de hifas, contribuem para a invasão da levedura para dentro da mucosa e evitam que as células de fungos sejam englobadas por macrófagos e neutrófilos (BURIK & MAGEE, 2001).

Os constituintes da parede celular das leveduras do gênero *Candida* como glucano, manoproteína e quitina não apresentam apenas a propriedade de dar a forma estrutural à célula, mas também são responsáveis por iniciar a interação entre o microrganismo e o meio ambiente. Junto às adesinas, proteínas existentes na parede celular do fungo, formam o primeiro mecanismo de patogenicidade, que futuramente ocasionarão a invasão tecidual pelo fungo e a infecção (CALDERONI & FONZI 2001).

A *C. albicans* é considerada a espécie mais patogênica para o ser humano por seus fatores de virulência. A adesão aos tecidos do hospedeiro é essencial para determinar o grau de virulência da espécie. A formação de hifas e pseudo-hifas (formas alongadas de crescimento das leveduras) permitem a invasão e penetração no tecido hospedeiro, bem como a formação de biofilmes. A infecção por esta espécie inclui a liberação de enzimas tais como proteinases e fosfolipases que auxiliam na invasão tecidual (CALDERONE & FONZI, 2001).

O processo de invasão tecidual por *Candida* spp. é representado na Figura 1. A adesão às células epiteliais da mucosa vaginal é o primeiro passo para a colonização e proliferação, envolvendo diversos grupos de proteínas e genes, como os genes associados às hifas, as proteínas integrinas de adesão ($\alpha_m \beta_2$, $\alpha_v \beta_3$ e $\alpha_v \beta_5$) e a família de genes ALS (sequência semelhante à aglutinina) a qual codifica glicoproteínas de superfície. O próximo passo inclui a migração para o epitélio vaginal, por endocitose ou penetração ativa. Por fim, ao ultrapassar o epitélio, o fungo causa danos ao tecido por apoptose ou necrose (JOHAL *et al.*, 2016).

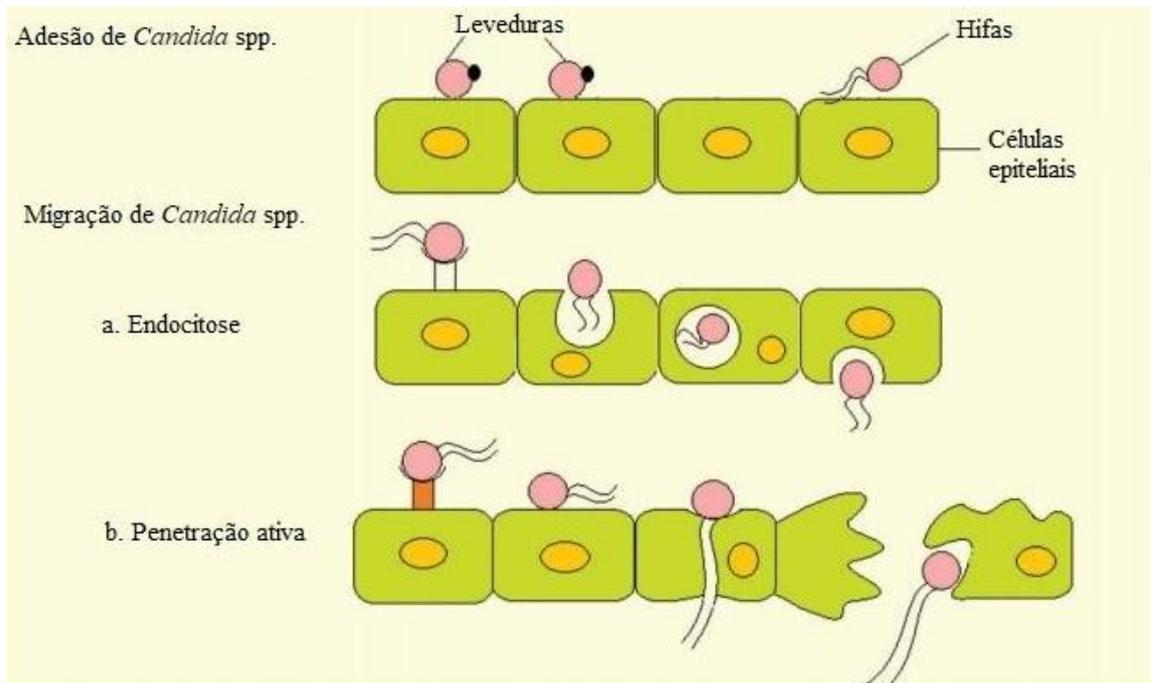


Figura 1. Processo de colonização por *Candida* spp. no tecido vaginal.
Traduzido de Johal *et al.* (2016)

O quadro clínico da candidíase vulvovaginal inclui prurido, disúria, dor na relação sexual, edema vulvar, fissuras e maceração da vulva, corrimento branco e grumoso e placas brancas recobrimo a vagina e o colo uterino (BRASIL, 2020). Visto que os sintomas clínicos não são específicos, o diagnóstico laboratorial se torna essencial para identificar a causa da infecção, o patógeno e espécie envolvidos para que se possa definir o tratamento mais apropriado. O diagnóstico é realizado pela detecção de leveduras e hifas em exame microscópico direto de fluido vaginal, ou ainda, cultura em ágar Sabouraud simples ou seletivo, com cicloheximida, a qual inibe algumas espécies não-*albicans* (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*). Com o objetivo de identificar ou diferenciar as espécies, são realizadas provas adicionais ou complementares, como teste da urease, indução de tubo germinativo, indução de clamidosporo terminal, cultivo em meio de cultura cromogênico e provas bioquímicas específicas (ANVISA, 2010).

5.2 ESQUEMA TERAPÊUTICO

Na maioria dos casos, o tratamento das pacientes acometidas de candidíase vulvovaginal inicia-se sem diagnóstico laboratorial e sem confirmação do agente etiológico causador da doença. O diagnóstico empírico é realizado muitas vezes por conta do incômodo relatado pelas pacientes, decorrente principalmente do prurido. Assim, o tratamento inadequado

e inespecífico é responsável pelo aumento do índice dos casos de resistência fúngica aos fármacos e falha terapêutica (SOARES *et al.*, 2018).

Em geral, a candidíase é tratada com fármacos antifúngicos das classes dos azóis, que incluem os imidazóis (miconazol, clotrimazol e cetoconazol) e triazóis (fluconazol, itraconazol e voriconazol). Estes fármacos atuam inibindo a síntese do ergosterol, essencial para a formação da parede fúngica. Ainda, a classe dos polienos, representada pela anfotericina B e nistatina, também é considerada para fins terapêuticos. Estes fármacos agem alterando a permeabilidade da parede fúngica (COSTA *et al.*, 2003).

Com relação as vias de administração, o tratamento pode ser realizado por via oral ou localmente através de formulações como cremes e pomadas. A via oral ainda é a mais utilizada e com resultados de eficácia mais evidentes, porém, a terapia oral de azóis resulta em alta toxicidade e efeitos colaterais. O fluconazol, ao ser administrado pela rota oral, resulta em alta hepatotoxicidade e dores de cabeça. Ainda, este fármaco tem interação medicamentosa com diversos outros medicamentos como hipoglicêmicos orais, anticoagulantes cumarínicos, ciclosporina, terfenadina, teofilina, fenitoína, rifampicina e astemizol (GILHOTA *et al.*, 2014). A terapia oral também é contraindicada para gestantes, sendo o tratamento local a única escolha.

O tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde inclui duas opções. A primeira prioriza o tratamento local da infecção através de cremes e pomadas. A segunda opção, por sua vez, é uma alternativa a possíveis falhas na opção anterior e indica que o tratamento seja realizado por via oral. Ainda, há um terceiro esquema terapêutico para casos de candidíase vulvovaginal recorrente, que inclui tratamento oral durante 6 meses.

Quadro 1. Tratamento para candidíase vaginal preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil.

Primeira opção	Segunda opção	Tratamento em gestantes	Casos recorrentes	Comentários
<p>Creme com 2% de miconazol, via vaginal, 5 g por dia, por 7 dias</p> <p>OU</p> <p>Nistatina 100.000 UI, via vaginal, uma aplicação por dia, por 14 dias</p>	<p>Fluconazol 150 mg, via oral, dose única</p> <p>OU</p> <p>Itraconazol 100 mg, via oral, 2x ao dia, por 1 dia</p>	<p>Durante a gravidez, o tratamento deve ser realizado somente por via vaginal</p> <p>O tratamento oral é contraindicado na gestação e lactação</p>	<p>Mesmas opções do tratamento da candidíase vaginal, por 14 dias</p> <p>OU</p> <p>Fluconazol 150 mg, via oral, 1x ao dia, dias 1, 4 e 7, seguido de manutenção: fluconazol 150 mg, via oral, 1x por semana, por 6 meses</p>	<p>As parceiras sexuais não precisam ser tratadas, exceto as sintomáticas.</p> <p>É comum durante a gestação, podendo apresentar recidivas pelas condições propícias do pH vaginal que se estabelecem neste período.</p>

Fonte: Brasil (2020).

5.3 RESISTÊNCIA

A resistência de um microrganismo aos agentes antimicrobianos é descrita como a persistência de uma infecção no hospedeiro mesmo quando o fármaco se encontra em uma máxima concentração no sítio ativo (PERFECT & COX, 1999). Diferentemente das bactérias, os fungos não transmitem os genes de resistência antifúngica de célula a célula, nem são capazes de modificar ou inativar os fármacos, portanto, os mecanismos de resistência mais importantes são bombas de efluxo e alteração ou superexpressão do alvo (ESPINEL-INGROFF, 2008).

A habilidade dos microrganismos de formarem complexos de matrizes extracelulares, conhecidos como biofilmes, é um fator importante na falha terapêutica contra as infecções fúngicas. As estruturas dos biofilmes conferem proteção ao fungo contra o sistema imune do hospedeiro e os agentes antifúngicos, portanto, contribuem para a persistência da infecção frente ao tratamento (PALMEIRA-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2015).

5.3.1 Resistência aos fármacos

A resistência aos antifúngicos da classe dos azóis tem sido atribuída ao uso profilático, com exposições prolongadas e baixas concentrações (PONTÓN & QUINDÓS, 2006). Além disso, pacientes imunossuprimidos, uso de quimioterápicos e resistência intrínseca das espécies de *Candida não-albicans* podem influenciar na suscetibilidade dos fungos frente aos derivados azólicos (LATTIF *et al.*, 2004).

O principal mecanismo de resistência aos azóis é resultante da superexpressão do gene ERG11, que codifica a enzima 14- α -desmetilase, responsável por converter lanosterol em ergosterol, principal constituinte da parede celular dos fungos. Assim, o mecanismo de resistência leva a produção excessiva da enzima e, portanto, necessidade de aumentar a concentração do fármaco no interior da célula para que ocorra o bloqueio da conversão e, conseqüentemente, alteração na permeabilidade das células fúngicas (CATALÁN & MONTEJO, 2006). Ainda, observa-se a superexpressão dos genes CDR1 e CDR2 (*Candida drug resistance*), os quais codificam bombas de efluxo específicas para o fluconazol, cetoconazol e itraconazol (ESPINEL-INGROFF, 2008; CHEW & THAN, 2016).

No caso dos polienos, existem poucos relatos de resistência a estes antifúngicos e os mecanismos não são completamente conhecidos, porém, existem limitações no uso. A anfotericina B, amplamente utilizada no tratamento de candidíase invasiva por via endovenosa, pode causar nefrotoxicidade (NENOFF *et al.*, 1999).

É importante considerar que, apesar dos mecanismos de resistência desenvolvidos pelos fungos, a eficiência do tratamento depende também de fatores tais como penetração e

distribuição do agente antifúngico, dose apropriada, mecanismo de ação, interação com outros fármacos, estado imunológico do paciente e local da infecção (GUTIERREZ *et al.*, 1996; CANUTO & RODERO, 2002). Assim, destaca-se a importância de identificação do agente etiológico por ensaios laboratoriais, selecionando a agente antifúngico mais adequado para o tratamento.

5.3.2 Biofilmes

A formação de biofilmes está associada aos fatores de virulência das espécies de *Candida* bem como associação aos mecanismos de resistência que estes microrganismos adquirem frente aos antifúngicos (KRISHNASAMY *et al.*, 2020).

Os biofilmes são descritos como uma matriz polimérica, imersa em meio líquido, aderidos em uma superfície sólida constituída de células microbianas e substâncias poliméricas extracelulares (*extracellular polymeric substances – EPS*) (LANGER *et al.*, 2018). Podem se formar e aderir em superfícies não esterilizadas bióticas (tecidos humanos) ou abióticas (dispositivos médicos) (SOARES *et al.*, 2018).

As células do microrganismo, na forma de leveduras, podem ser aderidas em diversos tipos de células do hospedeiro dependendo da disponibilidade de carboidratos, temperatura, pH e produção de enzimas extracelulares. A adesão e formação dos biofilmes se dá, inicialmente, por células planctônicas, isto é, células livres e isoladas, que aderem no tecido do hospedeiro de forma aleatória ou por quimiotaxia, ou ainda, por ligações eletrostáticas e hidrofóbicas com a superfície. Na fase secundária, também chamada de adesão irreversível, as leveduras formam microcolônias que produzem as EPS e expressam genes diferenciais, que mudam a arquitetura da estrutura de leveduras para hifas. Por fim, a maturação do biofilme ocorre pela multiplicação e agregação de novos microrganismos; a matriz extracelular absorve as camadas de células, formando uma estrutura tridimensional (LANGER *et al.*, 2018).

A formação de biofilmes representa um grande desafio nos casos de resistência aos antifúngicos. As estruturas complexas e maduras restringem a penetração e circulação dentro da arquitetura dos biofilmes, assim, conferem proteção contra o sistema imune dos hospedeiros e aos fármacos. Além disso, os biofilmes maduros conferem mudanças fenotípicas das células microbianas e expressão de genes de resistência (AL-FATTANI & DOUGLAS, 2004).

O principal fator que transforma os biofilmes em um desafio são as EPS, porque além de funcionar como barreira física e química, impedem que as células sinalizadoras do hospedeiro reconheçam o patógeno, sem atingir o interior do biofilme e, mesmo quando é

atacado por agentes antifúngicos, uma fração de células latentes não é afetada e será o núcleo responsável pela reinfecção (LANGER *et al.*, 2018).

Assim, os antifúngicos utilizados atualmente, para serem eficientes em biofilmes, devem ser administrados em concentrações 1.000 vezes maiores da usual para células microbianas isoladas (LANGER *et al.*, 2018). Portanto, a busca por novas terapias e melhoria das alternativas terapêuticas disponíveis hoje é essencial, tanto no combate aos biofilmes quanto aos mecanismos de resistência específicos para cada classe de antifúngicos.

5.4 FORMULAÇÕES DISPONÍVEIS COMERCIALMENTE

As formulações disponíveis comercialmente, no Brasil, para o tratamento local de candidíase vulvovaginal incluem tanto fármacos isolados quanto combinações de fármacos (Quadros 2 e 3). No último caso, as formulações têm como objetivo atingir mais de um agente patogênico, como bactérias e *Trichomonas vaginalis*, além dos fungos do gênero *Candida*.

Os azóis representam os fármacos preponderantes, sendo todas as apresentações da classe de imidazóis e somente três formulações apresentam nistatina da classe dos poliênicos. Entre os imidazóis, o miconazol é o mais recorrente, seguido do clotrimazol, fenticonazol, isoconazol, butoconazol e tioconazol. O tioconazol apenas aparece em combinação com tinidazol, fármaco utilizado no tratamento de *Trichomonas vaginalis*. Além de ser antifúngico, o tioconazol é antibacteriano e antitricomoníásico.

Com relação as formas farmacêuticas, existem poucas variações já que a maior parte das apresentações comerciais são cremes vaginais (66%). Além disso, são encontrados óvulos e comprimidos vaginais. Os cremes vaginais são os mais aceitos pelas pacientes, porém, exigem um tratamento em longo prazo (7 a 14 dias). Embora os óvulos e os comprimidos sejam menos convenientes, são utilizados em dose única.

Para os cremes, forma farmacêutica mais frequente, a composição não varia muito entre as formulações. Excipientes clássicos são utilizados, com predominância de petrolatos como componentes da fase oleosa e eventualmente algum outro emoliente. Álcool cetosteárico aparece em várias formulações, o qual exerce um papel como emulsionante e modificador de viscosidade. Com uma função similar, o polissorbato é também encontrado em preparações, com um efeito de estabilização da emulsão. Polímeros aparecem em alguns sistemas a fim de modificar a viscosidade, com impactos diretos na estabilidade ou liberação do ativo.

Quadro 2. Formulações contendo fármacos utilizados no tratamento da candidíase disponíveis comercialmente no Brasil (apenas um fármaco).

Fármacos	Formulação	Posologia	Excipientes	Indicação	Reações Adversas	Fabricante
Clotrimazol 500 mg	Comprimido vaginal	Tratamento inclui uma única dose. O comprimido vaginal deve ser inserido na vagina o mais internamente possível, à noite	Lactato de cálcio, crospovidona, lactose monoidratada, estearato de magnésio, amido, hipromelose, celulose microcristalina, ácido láctico e dióxido de silício	Infecções da região genital (vaginite) e infecções fúngicas causadas por <i>Candida</i> spp.	Podem ocorrer dores abdominais, ardência, prurido, eritema	Bayer S/A
Clotrimazol 10 mg/g ou 20 mg/g	Creme vaginal	Aplicar o creme em camada fina, friccionado as áreas afetadas 2 a 3 vezes ao dia. O período normal de tratamento é de 1 a 2 semanas	Álcool benzílico, álcool cetosteárilico, polissorbato 60, octildodecanol, estearato de sorbitana, palmitato de cetila, água purificada	Infecções da região genital (vaginite) e infecções fúngicas causadas por <i>Candida</i> spp.	Podem ocorrer dores abdominais, ardência, prurido, eritema	Bayer S/A
Nistatina 25.000 UI/g	Creme vaginal	Em geral, utiliza-se uma aplicação diária (um aplicador cheio) por via intravaginal durante 14 dias consecutivos. Em casos mais graves, maiores quantidades podem ser necessárias (dois aplicadores cheios) dependendo da duração do tratamento e da resposta clínica e laboratorial	Metilparabeno, propilenoglicol, propilparabeno, sorbitol, petrolato líquido, hidróxido de alumínio, simeticona, álcool cetosteárilico polissorbato 60, água de osmose reversa	Candidíase vaginal	Irritação e sensibilidade da mucosa	Teuto Brasileiro S/A (similar)

Fármacos	Formulação	Posologia	Excipientes	Indicação	Reações Adversas	Fabricante
Nitrato de butoconazol 20 mg/g	Creme vaginal	Um aplicador pré- envasado (aproximadamente 5 g), por via intravaginal, em dose única	Monoisoeleostearato de glicerila, oleato de poliglicerila-4, sorbitol, petrolado líquido, dióxido de silício, edetato dissódico di- hidratado, metilparabeno, propilparabeno, fluido de silicone, cera microcristalina, água purificada.	Infecções micóticas vulvovaginais causadas por <i>Candida albicans</i> .	Podem ocorrer dor abdominal, prurido no órgão genital, queimação, corrimento e irritação vaginal	EMS S/A (similar)
Nitrato de fenticonazol 600 mg	Óvulo vaginal	O óvulo deve ser introduzido profundamente na vagina, com auxílio do aplicador, em dose única	Petrolato líquido, lecitina de soja, petrolato branco, gelatina, glicerol, dióxido de titânio, etilparabeno e propilparabeno	Candidíase vaginal	Ardor, irritação e prurido na mucosa	Aché S/A
Nitrato de fenticonazol 20 mg/g	Creme vaginal	O creme deve ser introduzido na vagina com o aplicador cheio (5 g). Deve-se utilizar um aplicador por dia, que deve ser descartado após o uso. O creme deve ser utilizado por 7 dias consecutivos	Propilenoglicol, lanolina hidrogenada, óleo de amêndoas, éster poliglicólico de ácidos graxos, álcool cetílico, monoestearato de glicerila auto- emulsionável, edetato dissódico di-hidratado e água purificada	Candidíase vaginal	Ardor, irritação e prurido na mucosa	Aché S/A

Fármacos	Formulação	Posologia	Excipientes	Indicação	Reações Adversas	Fabricante
Nitrato de isoconazol 10 mg/g	Creme vaginal	Introduzir uma dose diária (5 g) de nitrato de isoconazol durante 7 dias consecutivos, profundamente na vagina, com auxílio do aplicador	Polissorbato 60, estearato de sorbitana, álcool cetosteárico, petrolado líquido, vaselina branca e água purificada	Infecções fúngicas vaginais	Podem ocorrer prurido, ardor, eritema, formação de vesículas, reações alérgicas da mucosa ou da pele	Bayer S/A
Nitrato de isoconazol 600 mg	Óvulo vaginal	O tratamento é de dose única. O óvulo deve ser introduzido na porção mais interna da vagina	Base do óvulo, cera dura	Infecções fúngicas vaginais	Podem ocorrer prurido, ardor, eritema, formação de vesículas, reações alérgicas da mucosa ou da pele	Bayer S/A
Nitrato de miconazol 20 mg/g	Creme vaginal	Utilizar um aplicador completamente preenchido com aproximadamente 5 g, inserido o mais internamente possível na vagina, uma vez ao dia, ao deitar, durante 14 dias consecutivos	Álcool cetosteárico, petrolato líquido, petrolato branco, miristato de isopropila, cetomacrogol 1.000, metilparabeno, propilparabeno, butil-hidroxitolueno, lanolina, água purificada	Infecções vulvovaginais e perianais produzidas por <i>Candida</i> spp.	Pode ocorrer cefaleia, prurido genital feminino, ardência, irritação e corrimento vaginal	Prati-Donaduzzi (genérico)

Fonte: ANVISA (2020).

Quadro 3. Formulações contendo combinações de fármacos utilizados no tratamento da candidíase disponíveis comercialmente no Brasil.

Fármacos	Formulação	Posologia	Excipientes	Indicação	Reações Adversas	Fabricante
Benzoilmetronidazol 62,5 mg/g Nistatina 25.000 UI/g Cloreto de benzalcônio 1,25 mg/g	Creme vaginal	Introduzir um aplicador cheio (4 g), à noite, profundamente na vagina, durante 10 dias consecutivos	Álcool cetosteárico, cera emulsificante não-iônica, petrolato líquido, lanolina, metilparabeno, propilparabeno, água de osmose reversa	Vaginose bacteriana, candidíase vaginal e tricomoníase	Podem ocorrer corrimento vaginal, cefaleia, desconforto abdominal, diarreia, inapetência e náusea	Zodiac (similar)
Metronidazol 20 mg/g Nistatina 20.000 UI/g	Creme vaginal	Realizar 1 aplicação (5 g) diária, à noite, durante 10 dias	Cetomacrogol 1000, álcool cetosteárico, álcool cetílico, petrolato líquido, propilenoglicol, butil-hidroxitolueno, metilparabeno, propilparabeno, água purificada	Vaginites específicas por <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Candida albicans</i> ou associação de ambos	Queimação vaginal, náusea, vômito e diarreia	Prati-Donaduzzi (genérico)
Metronidazol 750 mg Nitrato de miconazol 250 mg	Óvulo vaginal	Deve-se aplicar um óvulo vaginal à noite, durante 7 dias	Base do óvulo de Witepsol® H-15	Candidíase vaginal, vaginose bacteriana e vaginite causada por <i>Trichomonas</i>	Corrimento vaginal, irritação vulvovaginal, desconforto pélvico	Exeltis LTDA

Fármacos	Formulação	Posologia	Excipientes	Indicação	Reações Adversas	Fabricante
Tinidazol 30 mg/g Nitrato de miconazol 20 mg/g	Creme vaginal	Aplicar o conteúdo de 1 aplicador cheio (aproximadamente 5 g), por via intravaginal, 1 vez por dia, antes de deitar, durante 7 dias consecutivos	Metilparabeno, butilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, fenoxietanol, edetato dissódico, metabissulfito de sódio, álcool cetosteárico, álcool cetosteárico etoxilado, estearato de sorbitana, miristato de isopropila, butilhidroxitolueno, álcool de lanolina, petrolato líquido, propilenoglicol, polissorbato 60, petrolato branco e água purificada	Vulvovaginites	Irritação local, sensação de queimação	Geolab S/A (genérico)
Tioconazol 20 mg/g Tinidazol 30 mg/g	Creme vaginal	Aplicar o conteúdo de 1 aplicador cheio (aproximadamente 5 g), à noite, durante 7 dias ou, alternativamente, 2 vezes ao dia, durante 3 dias	Álcool cetosteárico, monoestearato de glicerila, cetomacrogol 1000, miristato de isopropila, petrolato líquido, propilenoglicol, metilparabeno, propilparabeno, butilhidroxitolueno, ácido cítrico e água purificada	Infecções vaginais causadas por <i>Candida</i> , <i>Trichomonas</i> e <i>Gardnerella</i>	Reações alérgicas locais, sangramento vaginal, queimação vulvovaginal e urinária, efeitos colaterais gastrointestinais, distúrbios neurológicos e leucopenia	Laboratório Globo LTDA (genérico)

Fonte: ANVISA (2020).

5.5 ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

O tratamento disponível para candidíase vulvovaginal é relativamente seguro e efetivo para os casos da infecção em que não há complicações. Por outro lado, quando se observa resistência dos fungos aos fármacos, formação de biofilmes das cepas de *Candida* spp., efeitos colaterais e interações farmacológicas, os desafios clínicos são maiores e terapias alternativas se mostram necessárias.

O uso de plantas e seus óleos essenciais, ácido bórico e probióticos, por exemplo, têm sido considerados em vários estudos recentes (FELIX *et al.*, 2019; GONZÁLEZ *et al.*, 2019; GREGORIO *et al.*, 2020; MEHEDINTU *et al.*, 2019). Os probióticos tem mostrado um papel promissor na prevenção da candidíase vulvovaginal mediante recolonização da vagina por *Lactobacillus* spp. (FALAGAS *et al.*, 2006). As equinocandinas representam uma nova classe de antifúngicos e atualmente estão ganhando espaço na pesquisa por apresentarem ampla atividade antimicótica, principalmente frente a biofilmes e cepas resistentes de *Candida*. (CHEW & THAN, 2016).

5.5.1 Óleos essenciais

A busca por produtos naturais para tratar infecções é antiga e cada vez mais frequente, principalmente para substituir as terapias convencionais em casos de resistência aos fármacos. Em geral, produtos à base de plantas apresentam maior segurança que os sintéticos. Quando se consideram os diferentes grupos de metabólitos secundários, os óleos essenciais têm papel de destaque já que são ativos frente a vários microrganismos (PALMEIRA-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2015).

Os óleos essenciais são metabólitos secundários comumente extraídos de plantas por destilação por arraste de vapor, extração por solventes orgânicos, prensagem e extração por CO₂ supercrítico (SIMÕES *et al.*, 2007). São compostos por moléculas pequenas, voláteis e hidrofóbicas. Nas plantas, são responsáveis pela proteção contra predadores e patógenos. Já na indústria, são utilizados para aplicações nutricionais bem como preparo de cosméticos e medicamentos (MATOS *et al.*, 2019). Podem conter mais de 300 compostos em um único óleo, com variabilidade entre diversas classes químicas como álcoois, éteres, aldeídos, cetonas, ésteres, fenóis, terpenos e cumarinas (KARPIŃSKI, 2020).

O mecanismo de ação antimicrobiana dos óleos essenciais é multidirecional, causando desde perturbações de membrana até inibição da síntese proteica ou síntese de material genético. Compostos lipofílicos acessam a parede celular com maior facilidade e causam danos

a polissacarídeos, ácidos graxos e fosfolipídios, resultando no aumento da permeabilidade da membrana microbiana. Esse mecanismo causa um desequilíbrio nos cátions H^+ e K^+ , afetando o pH e, subsequentemente, o funcionamento das organelas. Ainda, os óleos podem inibir a síntese de DNA, RNA, proteínas e polissacarídeos dos fungos, bem como desintegrar a membrana mitocondrial (KARPIŃSKI, 2020).

Diversos óleos essenciais, de diferentes famílias de plantas, foram descritos quanto a sua atividade antifúngica, principalmente frente a cepas de *Candida*. O óleo essencial da *Melaleuca* spp., por exemplo, tem sua atividade frente a *Candida* spp. atribuída aos compostos majoritários terpinen-4-ol e 1,8-cineol (PALMEIRA-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2015). Ação sinérgica deste óleo com azóis também já tem sido descrita. Mirza e colaboradores (2013) observaram uma ação sinérgica do óleo de melaleuca com itraconazol após preparar nanoemulsões e testá-las em ratos infectados com *C. albicans*. Em testes *in vitro*, o óleo aumentou a permeação do itraconazol, sendo considerado um promotor de permeação.

O óleo essencial do tomilho (*Thymus* spp.) é descrito em vários estudos por ter atividade antifúngica frente a *Candida* spp., o que tem sido atribuído a seus compostos majoritários carvacrol e timol (KARPIŃSKI, 2020; NEVES, DAS *et al.*, 2009; PINA-VAZ *et al.*, 2004). Em estudos recentes de Jafri & Ahmad (2020), o óleo essencial da espécie *Thymus vulgaris* apresentou sinergismo com o fluconazol frente a *C. tropicalis* e o composto majoritário isolado timol apresentou uma ação sinérgica frente a *C. albicans*. Ainda, neste estudo, os óleos inibiram, *in vitro*, o desenvolvimento de biofilmes de *Candida*, impedindo a adesão ao tecido.

A espécie *Thymus capitatus* (*Thymbra capitata*), que também é caracterizada por alta concentração de carvacrol em seu óleo essencial, mostrou atividade anti-*Candida in vitro* tanto em células planctônicas como em biofilmes (PALMEIRA-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2013). Neste estudo, hidrogéis bioadesivos de quitosana de baixa massa molecular foram desenvolvidos associando-se óleos essenciais de *T. vulgaris* e *T. capitatus*. Os resultados demonstraram potencial deste sistema para o tratamento local da candidíase vulvovaginal, quando comparadas as concentrações inibitórias mínimas (CIM) do óleo essencial e da quitosana isolados e em combinação, frente as cepas de *C. albicans* e *C. glabrata*. Quando em associação, a CIM do óleo foi reduzida pela metade. O óleo essencial sozinho apresentou CIM de 0,32 mg/mL e, em combinação com a quitosana, reduziu para 0,16 mg/mL frente as duas espécies de *Candida*.

Recentemente, Karpiński (2020) estudou as CIM de óleos essenciais da família Lamiaceae frente a diversas espécies de fungos. No Quadro 4, encontram-se as CIM para as espécies de *Candida*. Mais da metade dos gêneros de plantas apresentaram uma atividade antifúngica expressiva (<1000 $\mu\text{g/mL}$) e, destes, os candidatos mais promissores apresentaram

CIM <100 µg/mL. Portanto, os gêneros com maior atividade antifúngica para cepas de *Candida* são *Clinopodium* spp. (exceto *C. nepeta* subsp. *glandulosum*), *Lavandula* spp., *Mentha* spp. (exceto *M. piperita*), *Nepeta ciliares*, *Salvia* spp. (exceto *S. fruticosa* e *S. sclarea*), *Thymbra* spp., *Thymus* spp. (exceto *T. bovei*), *Vitex agnus-castus* e *Ziziphora tenuior*.

Em alguns gêneros de plantas, existem variações significantes entre os valores de CIM, o que pode ser atribuído a diferentes metodologias empregadas nos ensaios antimicrobianos ou tem relação com a origem ou preparo da planta. Os óleos apresentam composições químicas que podem mudar dependendo da região, condições de cultivo, da estação do ano e local onde a planta foi coletada. Além disto, o método de obtenção do óleo também pode impactar na sua composição (KARPIŃSKI, 2020).

O encapsulamento de óleos essenciais em escalas micro- ou nanométricas é uma estratégia que promove maior estabilidade aos sistemas, por conta de seus compostos voláteis e também para proteger da degradação química. Essa estratégia também pode aumentar a solubilidade, biodisponibilidade e eficácia das formulações, ou ainda, promover uma liberação controlada dos compostos bioativos. Visando a administração tópica, sistemas nanoestruturados, assim como os mucoadesivos, ultrapassam as dificuldades encontradas nas formulações clássicas (MATOS *et al.*, 2019).

Quadro 4. Concentrações inibitórias mínimas de óleos essenciais com efeito antifúngico.

Fonte do óleo essencial	Fungo alvo	CIM (µg/mL;µl/mL)
<i>Aeollanthus suaveolens</i> Mart. Ex Spreng.	<i>Candida albicans</i>	1200-5000
	<i>Candida glabrata</i>	5000
	<i>Candida krusei</i>	2500
	<i>Candida parapsilosis</i>	2500
	<i>Candida tropicalis</i>	1200
<i>Agastache rugosa</i> (Fisch. e C.A.Mey.) Kuntze	<i>Candida albicans</i>	28-5000
	<i>Candida utilis</i>	5000
	<i>Candida tropicalis</i>	5000
<i>Clinopodium nepeta</i> subsp. <i>glandulosum</i>	<i>Candida albicans</i>	2500
<i>Clinopodium nepeta</i> (L.) Kuntze	<i>Candida albicans</i>	1,25-12,480
	<i>Candida guilliermondii</i>	1,25-2,5
	<i>Candida krusei</i>	1,25-2,5
	<i>Candida parapsilosis</i>	1,25-2,5
	<i>Candida tropicalis</i>	1,25-2,5
<i>Dracocephalum heterophyllum</i> Benth.	<i>Candida albicans</i>	625-1000
<i>Hymenocrater longiflorus</i> Benth.	<i>Candida albicans</i>	240

Fonte do óleo essencial	Fungo alvo	CIM ($\mu\text{g/mL}; \mu\text{l/mL}$)
<i>Hyssopus officinalis</i> L.	<i>Candida albicans</i>	128-1000
	<i>Candida glabrata</i>	512-1024
	<i>Candida krusei</i>	128-256
	<i>Candida parapsilosis</i>	256-512
	<i>Candida tropicalis</i>	512-1024
<i>Lavandula angustifolia</i> Mill.	<i>Candida albicans</i>	0,125-512
<i>Lavandula multifida</i> L.	<i>Candida albicans</i>	0,32
	<i>Candida guilliermondii</i>	0,32
	<i>Candida krusei</i>	0,64
	<i>Candida parapsilosis</i>	0,32
	<i>Candida tropicalis</i>	0,32
<i>Lavandula pedunculata</i> (Miller) Cav.	<i>Candida albicans</i>	2,5
	<i>Candida guilliermondii</i>	1,25
	<i>Candida krusei</i>	1,25-2,5
	<i>Candida parapsilosis</i>	2,5-5
	<i>Candida tropicalis</i>	1,25-2,5
<i>Lavandula stoechas</i> L.	<i>Candida albicans</i>	0,64-512
	<i>Candida guilliermondii</i>	1,25
	<i>Candida krusei</i>	2,5
	<i>Candida parapsilosis</i>	2,5
	<i>Candida tropicalis</i>	2,5
<i>Lavandula viridis</i> L'Her.	<i>Candida albicans</i>	1,25-2,5
	<i>Candida guilliermondii</i>	0,64-1,25
	<i>Candida krusei</i>	1,25-2,5
	<i>Candida parapsilosis</i>	1,25
	<i>Candida tropicalis</i>	1,25-2,5
<i>Lepechinia mutica</i> (Benth.) Epling	<i>Candida albicans</i>	>9000
<i>Melissa officinalis</i> L.	<i>Candida albicans</i>	30-313
<i>Mentha cervina</i> L.	<i>Candida albicans</i>	1,25-2,5
	<i>Candida guilliermondii</i>	1,25-2,5
	<i>Candida krusei</i>	1,25-2,5
	<i>Candida parapsilosis</i>	1,25-2,5
	<i>Candida tropicalis</i>	1,25-2,5
<i>Mentha × piperita</i> L.	<i>Candida albicans</i>	225-1125
	<i>Candida glabrata</i>	225
	<i>Candida tropicalis</i>	225-230
<i>Mentha pulegium</i> L.	<i>Candida albicans</i>	0,94-3,75
	<i>Candida bracarensis</i>	3,75
	<i>Candida guilliermondii</i>	1,25
	<i>Candida krusei</i>	0,94-1,25
	<i>Candida parapsilosis</i>	1,25
	<i>Candida tropicalis</i>	1,25

Fonte do óleo essencial	Fungo alvo	CIM ($\mu\text{g/mL}; \mu\text{l/mL}$)
<i>Mentha requienii</i> Benth.	<i>Candida albicans</i>	0,94-40
	<i>Candida bracarensis</i>	3,75
	<i>Candida krusei</i>	0,94
<i>Mentha spicata</i> L.	<i>Candida albicans</i>	1,25-625
	<i>Candida guilliermondii</i>	1,25
	<i>Candida krusei</i>	1,25
	<i>Candida parapsilosis</i>	1,25
	<i>Candida tropicalis</i>	1,25
<i>Mentha suaveolens</i> Ehrh.	<i>Candida albicans</i>	0,34-1250
	<i>Candida glabrata</i>	0,69-2,77
<i>Nepeta ciliaris</i> Benth.	<i>Candida albicans</i>	0,78
<i>Ocimum basilicum</i> L.	<i>Candida albicans</i>	30-625
<i>Ocimum</i> \times <i>africanum</i> Lour	<i>Candida guilliermondii</i>	3,125
<i>Ocimum campechianum</i> Mill.	<i>Candida albicans</i>	69
<i>Ocimum forskolei</i> Benth.	<i>Candida albicans</i>	35,3-8600
<i>Ocimum gratissimum</i> L.	<i>Candida albicans</i>	350-1500
	<i>Candida krusei</i>	750
	<i>Candida parapsilosis</i>	380
	<i>Candida tropicalis</i>	1500
<i>Ocimum tenuiflorum</i> L.	<i>Candida albicans</i>	0,1-300
	<i>Candida glabrata</i>	0,15-300
	<i>Candida krusei</i>	0,35-450
	<i>Candida parapsilosis</i>	0,25-500
	<i>Candida tropicalis</i>	0,1-300
<i>Origanum majorana</i> L.	<i>Candida albicans</i>	625
<i>Origanum vulgare</i> L.	<i>Candida albicans</i>	0,32-700
	<i>Candida glabrata</i>	350
	<i>Candida guilliermondii</i>	0,64-1,25
	<i>Candida krusei</i>	0,64-700
	<i>Candida parapsilosis</i>	0,64-170
	<i>Candida tropicalis</i>	0,32-700
<i>Pogostemon cablin</i> (Blanco) Benth.	<i>Candida albicans</i>	32-625
	<i>Candida krusei</i>	64-257
	<i>Candida tropicalis</i>	32-257
<i>Pogostemon heyneanus</i> Benth.	<i>Candida albicans</i>	6000
	<i>Candida glabrata</i>	6000
	<i>Candida tropicalis</i>	10.000
<i>Premna microphylla</i> Turcz.	<i>Candida albicans</i>	>500
<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	<i>Candida albicans</i>	30,2-1000
<i>Salvia fruticosa</i> Miller	<i>Candida albicans</i>	512
<i>Salvia mirzayanii</i> Rech. f. e Esfand	<i>Candida albicans</i>	0,5-2
	<i>Candida krusei</i>	1
	<i>Candida dubliniensis</i>	0,06-0,5
	<i>Candida glabrata</i>	0,06-1
	<i>Candida parapsilosis</i>	0,25-1
	<i>Candida tropicalis</i>	0,25-2

Fonte do óleo essencial	Fungo alvo	CIM ($\mu\text{g/mL}; \mu\text{l/mL}$)
<i>Salvia officinalis</i> L.	<i>Candida albicans</i>	2,5-2780
	<i>Candida guilliermondii</i>	1,25-2,5
	<i>Candida krusei</i>	2,5-5
	<i>Candida parapsilosis</i>	5
	<i>Candida tropicalis</i>	5
<i>Salvia sclarea</i> L.	<i>Candida albicans</i>	1250
<i>Satureja hortensis</i> L.	<i>Candida albicans</i>	200-400
<i>Satureja thymbra</i> L.	<i>Candida albicans</i>	25-128
<i>Stachys cretica</i> L.	<i>Candida albicans</i>	625
<i>Stachys officinalis</i> (L.) Trevis	<i>Candida albicans</i>	5000
<i>Teucrium sauvagei</i> Le Houerou	<i>Candida albicans</i>	>1000
<i>Thymbra capitata</i> (L.) Cav. ou <i>Thymus capitatus</i> (L.)	<i>Candida albicans</i>	0,16-128
	<i>Candida glabrata</i>	0,32
	<i>Candida guilliermondii</i>	0,16-0,32
	<i>Candida krusei</i>	0,32
	<i>Candida parapsilosis</i>	0,32
	<i>Candida tropicalis</i>	0,32
<i>Thymbra spicata</i> L.	<i>Candida albicans</i>	1,12-3750
	<i>Candida krusei</i>	1,12
	<i>Candida parapsilosis</i>	0,6-1,12
<i>Thymus bovei</i> Benth.	<i>Candida albicans</i>	250
<i>Thymus mastichina</i> (L.) L.	<i>Candida albicans</i>	1,25-2,5
	<i>Candida glabrata</i>	1,25-1,5
	<i>Candida guilliermondii</i>	1,25
	<i>Candida krusei</i>	1,25-2,5
	<i>Candida parapsilosis</i>	2,5-5
	<i>Candida tropicalis</i>	2,5-10
<i>Thymus pulegioides</i> L.	<i>Candida albicans</i>	0,32-0,64
	<i>Candida glabrata</i>	0,32-0,64
	<i>Candida guilliermondii</i>	0,32
	<i>Candida krusei</i>	0,32-0,64
	<i>Candida parapsilosis</i>	0,64
	<i>Candida tropicalis</i>	0,32-0,64
<i>Thymus schimperi</i> Ronninger	<i>Candida albicans</i>	0,16
<i>Thymus vulgaris</i> L.	<i>Candida albicans</i>	0,16-313
	<i>Candida glabrata</i>	0,16-0,32
	<i>Candida krusei</i>	0,08-0,16
	<i>Candida guilliermondii</i>	0,16
	<i>Candida parapsilosis</i>	0,16-0,32
	<i>Candida tropicalis</i>	0,16-0,32

Fonte do óleo essencial	Fungo alvo	CIM ($\mu\text{g/mL};\mu\text{l/mL}$)
<i>Thymus zygis</i> L.	<i>Candida albicans</i>	0,16-0,32
	<i>Candida glabrata</i>	0,32
	<i>Candida krusei</i>	0,16-0,32
	<i>Candida guilliermondii</i>	0,16
	<i>Candida parapsilosis</i>	0,32
	<i>Candida tropicalis</i>	0,16-0,32
<i>Vitex agnus-castus</i> L.	<i>Candida albicans</i>	0,53-512
	<i>Candida dubliniensis</i>	0,27
	<i>Candida famata</i>	2,13
	<i>Candida glabrata</i>	0,27
	<i>Candida krusei</i>	0,27
	<i>Candida lusitaniae</i>	2,13
	<i>Candida parapsilosis</i>	1,06
	<i>Candida tropicalis</i>	0,13
<i>Ziziphora tenuior</i> L.	<i>Candida albicans</i>	1,25
	<i>Candida guilliermondii</i>	1,25
	<i>Candida krusei</i>	1,25
	<i>Candida parapsilosis</i>	1,25
	<i>Candida tropicalis</i>	1,25

Fonte: Adaptado e traduzido de Karpiński (2020).

5.5.2 Probióticos

Probióticos são definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios ao hospedeiro. Estão disponíveis no mercado como terapia complementar ou alternativa, porém, o uso ainda é relativamente baixo (CHEW & THAN, 2016).

As espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são as mais dominantes no ambiente vaginal de mulheres saudáveis na pré-menopausa. Estes microrganismos têm a capacidade de impedir o crescimento excessivo de patógenos, incluindo *Candida* spp., pela produção de ácido láctico e outros metabólitos que mantêm o pH vaginal ácido (CHEW & THAN, 2016). Outros mecanismos de proteção da flora vaginal incluem competição direta com patógenos por nutrientes e locais de adesão, produção de peróxido de hidrogênio, bacteriocinas e biosurfactantes (BORIS & BARBÉS, 2000).

Para a manutenção da viabilidade dos *Lactobacillus* durante o armazenamento, formas farmacêuticas devem apresentar um baixo teor de umidade. Assim, comprimidos, cápsulas, anéis vaginais e supositórios têm sido preferencialmente selecionados. Ao mesmo tempo, estes sistemas também permitem o desenvolvimento de estratégias para o controle da liberação dos microrganismos ou aumento da retenção na mucosa (MAGGI *et al.*, 2000). Gunawardana e

colaboradores (2014), de forma inovadora, propuseram um anel intravaginal carregado com 10 cápsulas (do inglês “pods”) de *Lactobacillus gasseri*, onde o sistema demonstrou liberação controlada *in vitro* do microrganismo por 21 dias após uma única administração.

Estudos recentes de Gregorio *et al.* (2020) indicam que biossurfactantes isolados de cepas de *Lactobacillus crispatus* são capazes de diminuir a adesão de *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei* e *C. glabrata* em células humanas epiteliais cervicais *in vitro*, quando comparado com o controle (sem biossurfactante), além de não apresentarem citotoxicidade. Neste estudo, foram realizados testes *in vivo* em ratas e os resultados demonstraram que a administração intravaginal do biossurfactante de *L. crispatus* corrobora com os ensaios *in vitro*; com potencial para reduzir os danos na mucosa vaginal por conta da inflamação causada pela infecção, já que diminuiu o influxo de leucócitos, como observado na avaliação histológica.

Os probióticos não mostram efeitos adversos como os antifúngicos convencionalmente usados, por usarem mecanismos diferentes, além de reduzirem as chances de mutações e resistência aos fármacos pelos microrganismos. Ainda, nas infecções por *Candida spp.*, os probióticos se apresentam como uma estratégia promissora de prevenção, principalmente nos casos recorrentes, e permitem a recuperação do tecido vaginal de forma mais rápida que a natural (CHEW & THAN, 2016).

5.5.3 Ácido Bórico

O ácido bórico é um ácido inorgânico fraco raramente utilizado como primeira opção durante o tratamento da candidíase vaginal. No entanto, sua utilização pode ser eficiente para pacientes infectados por *Candida não-albicans* ou nos casos de candidíase vulvovaginal recorrente, principalmente quando há falha no tratamento pelos fármacos convencionais (CHEW & THAN, 2016).

O mecanismo de ação do ácido bórico ainda não está completamente elucidado, porém, sabe-se que tem efeitos fungistáticos e, *in vitro*, demonstrou inibir alguns fatores de virulência da *C. albicans* como a formação de tubo germinativo (FELIX *et al.*, 2019).

De acordo com Sobel & Chaim (1997), o tratamento vaginal por 14 dias com 600 mg de ácido bórico (como cápsulas gelatinosas) é capaz de erradicar 77% dos episódios de infecção por *C. glabrata*. Supositórios vaginais de ácido bórico administrados durante 14 dias resultaram em maior taxa de cura em pacientes infectados por *C. glabrata* quando comparado com uma dose única de fluconazol oral (RAY *et al.*, 2007).

Recentemente, um estudo que incluiu 48 mulheres com diagnóstico de vulvovaginite avaliou o tratamento combinado de ácido bórico e probióticos por via intravaginal. O tratamento

consistiu em administração vaginal de 1 supositório diário por 6 dias, composto de 150 mg de ácido bórico e *Lactobacillus gasseri* (5×10^{10} UFC), *Lactobacillus rhamnosus* (5×10^{10} UFC) e inulina (25 mg). O grupo controle foi tratado com 1 supositório vaginal de clotrimazol 100 mg por 6 dias (uma administração a cada dia). Após o tratamento, a porcentagem de cura do primeiro grupo foi de 60,9% e do grupo controle 62,5%, portanto, conclui-se que a administração de ácido bórico e probióticos associados é tão efetiva quanto o tratamento local com azóis para candidíase vulvovaginal (GONZÁLEZ *et al.*, 2019).

5.5.4 Equinocandinas

As equinocandinas são uma nova classe de antifúngicos representada pelos fármacos caspofungina, anidulafungina e micafungina. Estes agentes têm ampla atividade antimicótica, são eficazes contra cepas resistentes à classe dos azóis e cepas formadoras de biofilmes. Atuam através da inibição não competitiva da enzima 1,3- β -glucano sintase, fundamental para o equilíbrio osmótico dos fungos, causando a lise da parede celular (ROBERT & KALIA, 2006).

É uma classe de fármacos que apresenta baixa toxicidade e interação medicamentosa com outros fármacos, sendo priorizada na candidíase invasiva. Apesar da alta eficácia e ação diferenciada, as equinocandinas são atualmente administradas apenas pela rota intravenosa. A pesquisa para novos sistemas de administração destes fármacos pode gerar resultados promissores na busca clínica por alternativas nos tratamentos fungicidas, principalmente naqueles envolvendo cepas que apresentam algum tipo de resistência, como as de *Candida spp.* (SAWANT & KHAN, 2017).

5.6 FORMULAÇÕES EM DESENVOLVIMENTO

Em geral, opta-se por pesquisar e desenvolver novas estratégias para formulações de ação local, já que as vantagens, em relação a via oral, incluem: facilidade de aplicação, maior controle da liberação, maior concentração local do fármaco, aumento da eficácia, maior probabilidade de adesão ao tratamento e a possibilidade de se evitarem efeitos sistêmicos indesejáveis (MACHADO *et al.*, 2015). Durante o desenvolvimento de novas formulações, deve-se considerar não apenas as propriedades físico-químicas do fármaco e da forma farmacêutica, como também aspectos anatômicos e o ambiente fisiológico (PALMEIRA-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2015).

As formulações vaginais tópicas devem proporcionar aumento da retenção do fármaco e distribuição no canal vaginal, solubilidade do fármaco no fluido vaginal, interação com o patógeno e recuperação da mucosa e do ambiente vaginal quando do término da ação. Quando

é desejável que o fármaco penetre as camadas celulares do tecido e atinja a circulação sistêmica, deve-se considerar os mecanismos de absorção envolvidos. A absorção dos fármacos pelo tecido vaginal pode ocorrer através de três rotas de transporte: (1) transcelular, dependente do gradiente de concentração e ocorre através das células; (2) paracelular, dependente do gradiente de concentração e ocorre através das junções entre as células e (3) transporte vesicular ou mediado por receptor, comum para materiais que apresentam maior massa molar tais como nanopartículas, peptídeos, aminoácidos, açúcares. O fármaco deve ser inicialmente dissolvido no lúmen vaginal para então atravessar a membrana (HUSSAIN & AHSAN, 2005).

As características físico-químicas dos fármacos e dos excipientes são determinantes para os perfis de liberação e absorção a serem alcançados. Lipofilicidade, perfil de ionização e massa molecular são exemplos de propriedades relevantes (MACHADO *et al.*, 2015). Além disso, quando se considera a administração local, outro fator essencial é a adesão da formulação no epitélio vaginal.

Formulações convencionais para tratamento local de candidíase vulvovaginal como cremes, géis, pomadas, supositórios e comprimidos apresentam eficácia limitada devido ao baixo tempo de retenção no epitélio vaginal. Além disso, outras desvantagens incluem desconforto, falta de uniformidade da dose exata na formulação, aumento da frequência de administração, baixa biodisponibilidade, baixa adesão ao tratamento pela paciente e extravasamento dos cremes e géis pelo canal vaginal (JOHAL *et al.*, 2016).

Frente a isto, diferentes estratégias para aumentar o tempo de residência no canal vaginal e aumentar a biodisponibilidade dos fármacos têm sido consideradas. Lipossomas, nanopartículas poliméricas, nanopartículas lipídicas e microemulsões têm sido priorizados em estudos mais recentes. A nanotecnologia tem sido empregada para aumentar a solubilidade de fármacos antifúngicos que frequentemente tem uma natureza mais lipofílica, evitar degradação, diminuir toxicidade, melhorar características organolépticas bem como aumentar a atividade farmacológica através da promoção de maior interação com as membranas do microrganismo, devido ao tamanho reduzido das tecnologias nanométricas (SILVA *et al.*, 2014).

Polímeros mucoadesivos, por sua vez, podem aumentar tanto o tempo de residência das formulações nas mucosas como controlar a liberação dos compostos bioativos. Podem ser incluídos tanto em formulações convencionais quanto inovadoras. Hidroxipropilcelulose, ácido poliacrílico, polímeros acrílicos e quitosana tem sido os mais utilizados (JOHAL *et al.*, 2016).

As tecnologias inovadoras em desenvolvimento nos últimos anos são apresentadas a seguir, assim como as suas vantagens e limitações (Quadro 5). No Quadro 6, é apresentado um resumo das estratégias locais destinadas ao tratamento da candidíase vulvovaginal.

5.6.1 Comprimidos vaginais bioadesivos

Os comprimidos vaginais apresentam os mesmos componentes dos comprimidos orais tais como aglutinantes, desintegrantes e outros excipientes. Embora a produção desta FF seja relativamente simples e podem ser facilmente inseridos no canal vaginal, apresentam baixa adesão ao epitélio, o que requer a incorporação de polímeros bioadesivos (JOHAL *et al.*, 2016).

Devido à alta concentração polimérica, os comprimidos adquirem características como hidratação lenta e formação de uma camada de gel na superfície, que evita perdas e aumenta a eficácia do tratamento (PALMEIRA-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2015). Parâmetros como índice de intumescimento, tempo de adesão e de residência são frequentemente avaliados para caracterizar o desempenho dos sistemas desenvolvidos (JOHAL *et al.*, 2016).

De forma geral, estas FFs diferenciam-se quanto a composição da matriz polimérica. Sharma e colaboradores (2006), por exemplo, desenvolveram comprimidos de clotrimazol com Carbopol 934P e alginato de sódio (2:1) que, além de propriedades bioadesivas, mostraram uma liberação do fármaco por 24 h. Patel & Patel (2010), por sua vez, desenvolveram comprimidos bioadesivos efervescentes de cetoconazol, os quais apresentaram alta atividade antifúngica *in vitro* para *C. albicans*, adesão a mucosa vaginal por mais de 12 h e uma liberação de 94% do fármaco em 10 h. Neste estudo, hidroxipropilmetilcelulose e quitosana (1:1) foram utilizados para a composição da matriz polimérica enquanto bicarbonato de sódio e ácido cítrico como sistemas efervescente (3:1). A inclusão do sistema efervescente explica a desintegração e liberação mais rápida em relação ao sistema anterior. Ao utilizar Eudragit RL-100, um copolímero metacrílico convencionalmente utilizado para o revestimento de comprimidos, Gupta e colaboradores (2013) obtiveram alta residência da formulação na mucosa e um perfil de liberação *in vivo* com liberação de 98% de clotrimazol após 24 h. De forma análoga ao primeiro estudo, este polímero também ampliaria o controle de liberação do ativo.

5.6.2 Supositórios vaginais bioadesivos

Os supositórios vaginais são desenvolvidos para se dissolver no canal vaginal, com a subsequente liberação do princípio ativo. Podem ser preparados pela técnica de moldagem manual ou moldagem por fusão, onde o fármaco é disperso na base do supositório. No caso de supositórios vaginais bioadesivos, os sistemas poliméricos são incluídos na etapa de fusão da base (HUSSAIN & AHSAN, 2005).

Polímeros bioadesivos tais como hidroxipropilmetilcelulose, policarbofila e sal de sódio hialurônico tem sido propostos durante o preparo de supositórios de triglicerídeos utilizando clotrimazol como modelo de fármaco. Os sistemas desenvolvidos foram comparados

a um supositório controle (sem polímeros mucoadesivos) e com supositórios preparados apenas com cada polímero. O polímero que apresentou maior adesividade *in vitro* em epitélio vaginal foi o policarbofila, seguido do sal de ácido hialurônico e hidroxipropilmetilcelulose. Os supositórios com polímeros mucoadesivos apresentam maior tempo de liquefação em relação ao controle, e se observou um aumento do tempo de liquefação com a concentração polimérica. Este comportamento pode ser explicado pela formação de rede tridimensional dos triglicerídeos semissintéticos na matriz e devido ao aumento da viscosidade. Estas características demonstram que o sistema desenvolvido pode ser utilizado para aplicações locais em mucosa vaginal com liberação controlada do fármaco (CESCHEL *et al.*, 2001).

5.6.3 Lipossomas

Lipossomas são vesículas esféricas constituídas de uma bicamada fosfolipídica capaz de isolar o meio interno aquoso do ambiente externo. São sistemas lamelares, anfifílicos, que podem variar em tamanho, composição lipídica superficial, volume e composição aquosa interna (SILVA *et al.*, 2014). São usados como carreadores de fármacos em diversas terapias devido a versatilidade estrutural e compatibilidade fisiológica (VANIĆ & ŠKALKO-BASNET, 2013).

Até 1990, os lipossomas eram usados apenas para administração tópica e parenteral, porém, devido à alta biocompatibilidade e possibilidade de preparar sistemas bioadesivos, passaram a ser estudados como candidatos para a administração vaginal. Os lipossomas podem ser carregados positivamente, o que permite uma interação com a mucina presente no muco vaginal, a qual tem carga negativa. Isto aumenta o tempo de residência da formulação na mucosa vaginal e, conseqüentemente, a eficácia do tratamento (KATARIA *et al.*, 2014). Ainda, os lipossomas podem aumentar a solubilidade e controle da liberação de fármacos (NING *et al.*, 2005).

Pavelic e colaboradores (1999) foram pioneiros no desenvolvimento de sistemas lipossomais para o tratamento local de infecções antifúngicas vaginais, considerando três tipos de fármacos (clotrimazol, metronidazol e cloranfenicol). Os fármacos foram incorporados em lipossomas e, posteriormente, em suspensões. A estabilidade dos lipossomas foi avaliada *in vitro* e *in situ*, em diferentes valores de pH (7,4, 5,9 e 4,5), durante 24 h. Os resultados indicaram que os lipossomas ainda continham fármaco suficiente para liberação após 1 dia. Entre os diferentes valores de pH, os sistemas foram menos estáveis em pH 4,5, o que corrobora com o esperado, visto que os fármacos sofrem dissociação constante para baixos valores de pH.

Lipossomas e niossomas (vesículas similares aos lipossomas, porém, com tensoativos não-iônicos) de clotrimazol foram também desenvolvidos e testados em modelos de ratas fêmeas infectadas com *Candida albicans* após serem incorporados em gel de Carbopol 2%. As formulações desenvolvidas demonstraram maior atividade antifúngica comparativamente a uma pomada comercial de clotrimazol. Após 7 dias de tratamento, os animais tratados com lipossomas e niossomas reduziram o número de unidades formadoras de colônias (UFC) a praticamente a metade (em relação aos controles). Ainda, as formulações mostraram-se seguras já que alterações histopatológicas no tecido vaginal não foram observadas (NING *et al.*, 2005).

Para melhorar a bioadesividade de lipossomas, formulações específicas têm sido propostas. O revestimento de lipossomas com quitosana de baixa massa molecular reduziu a penetração de clotrimazol no tecido vaginal, com uma maior retenção local e liberação prolongada do fármaco (BERNKOP-SCHNÜRCH & DÜNNHAUPT, 2012; JORAHOLMEN *et al.*, 2014).

5.6.4 Nano e microemulsões

As emulsões são definidas como sistemas compostos por fase aquosa, fase oleosa e um ou mais agente emulsionantes ou tensoativos. Podem ser classificadas em dispersões óleo em água (o/a) ou água em óleo (a/o) (SILVA *et al.*, 2014). As micro e nanoemulsões não diferem apenas em relação ao tamanho, como também em parâmetros tais como área de superfície, volume e perfil de liberação (KOHANE, 2007).

Esses sistemas se tornaram atrativos para administração intravaginal de fármacos devido ao fácil preparo já que empregam métodos de baixa energia (ex.: é possível obtê-los por emulsificação espontânea), possibilidade de escalonamento, proteção do fármaco frente a hidrólise e oxidação, controle do perfil de liberação e capacidade de solubilização de moléculas. Vários estudos têm desenvolvido micro- e nanoemulsões para carrear agentes antimicrobianos, incluindo a adição de polímeros e agentes gelificantes que possibilitam a retenção das emulsões no canal vaginal, evitando o extravasamento (VANIĆ & ŠKALKO-BASNET, 2013).

A incorporação do sertaconazol em sistemas microemulsionados e, posteriormente, em géis de Carbopol 940, permitiu a obtenção de um sistema com atividade *in vitro* frente a *C. albicans* maior que um gel comercial, quando analisado o diâmetro da zona de inibição do crescimento das cepas em ágar Sabouraud. O aumento da atividade antifúngica do sistema proposto foi atribuído a maior penetração do antimicrobiano nas membranas fúngicas, com a consequente inibição da síntese do ergosterol (PATEL & PATEL, 2012).

Em outro estudo também utilizando microemulsões veiculadas em gel, Bachlav e Patravale (2009) utilizaram o fluconazol como fármaco antimicrobiano. Produziram o gel microemulsionado com Capryol 90, Cremophor EL, álcool benzílico, clorocresol, Carbopol ETD 2020 e água. Após a formação da microemulsão por mistura e agitação dos componentes, o sistema foi inserido em uma suspensão de Carbopol para a formação de gel. Quando comparada ao gel comercial de clotrimazol (Candid-V[®]), a formulação desenvolvida mostrou maior atividade antifúngica frente a cepas de *C. albicans* em ensaio de difusão em ágar Sabourad (zona de inibição $3,0 \pm 0,15$ vs. $5,5 \pm 0,1$ mm) e apresentou um maior tempo de retenção na mucosa vaginal ($45 \pm 3,0$ min vs. $24 \pm 1,5$ min). Assim, estes resultados sugeriram que o gel microemulsionado desenvolvido é mais eficiente para tratamentos locais que o gel comercial.

5.6.5 Nanopartículas poliméricas

As nanopartículas poliméricas são sistemas de grande interesse no desenvolvimento de sistemas intravaginais e incluem nanocápsulas e nanoesferas. Nas nanocápsulas, o fármaco é adsorvido na fase oleosa interior ou na membrana polimérica. As nanoesferas, por sua vez, podem incluir o fármaco retido ou disperso na matriz polimérica (Figura 2) (SILVA *et al.*, 2014).

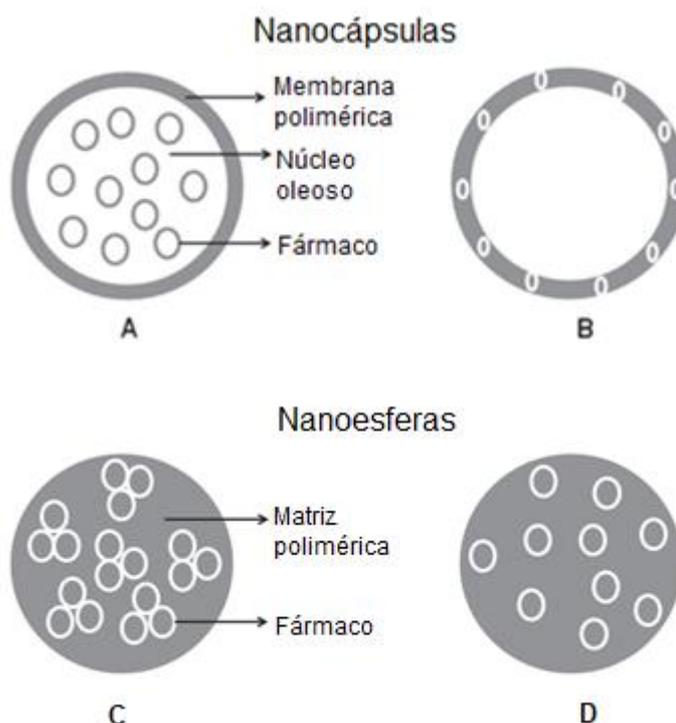


Figura 2. Representação esquemática de nanocápsulas e nanoesferas poliméricas. (A) Fármaco dissolvido no núcleo oleoso; (B) Fármaco adsorvido na membrana polimérica externa; (C) Fármaco retido no interior da matriz polimérica; (D) Fármaco disperso no interior da matriz polimérica. Traduzido de Silva e colaboradores (2014).

Estes sistemas podem ser preparados a partir de polímeros naturais ou sintéticos (VANIĆ & ŠKALKO-BASNET, 2013). Conferem maior estabilidade em fluidos biológicos e proporcionam um maior controle da taxa de liberação do fármaco em relação a outros sistemas como os lipossomas (SCHAFFAZICK *et al.*, 2003). Ainda, podem aumentar o tempo de residência no canal vaginal dependendo do polímero utilizado e protegem contra degradação enzimática (CU *et al.*, 2011).

Shim e colaboradores (2011) avaliaram as atividades citotóxicas e antifúngicas de nanopartículas poliméricas de anfotericina B, que é um antifúngico de alta toxicidade. As nanopartículas foram preparadas combinando policaprolactona, poli[(2-dimetilamino)etil metacrilato] e metoxipolietileno glicol através das técnicas de polimerização por abertura de anel e polimerização radicalar por transferência de átomo. A atividade antifúngica da nanopartícula foi similar ao composto livre, porém, o sistema desenvolvido apresentou citotoxicidade 10 vezes menor.

Gharib e colaboradores (2011) também desenvolveram nanopartículas poliméricas carregadas com anfotericina B, mais especificamente nanoesferas, para o tratamento de infecções por *C. albicans*. As nanoesferas foram desenvolvidas pelo método de nanoprecipitação. A partir de ensaios *in vitro* e *in vivo*, evidenciou-se que o fármaco incorporado em nanoesferas teve uma atividade antifúngica 4 vezes maior e toxicidade ao tecido 9,5 vezes menor que o fármaco livre.

5.6.6 Nanopartículas lipídicas sólidas

As nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) são partículas esféricas em escala nanométrica, constituídas de lipídios sólidos e agentes emulsionantes. São relevantes para a administração vaginal pois oferecem liberação controlada e direcionada de fármacos, biocompatibilidade, capacidade de carrear diversos fármacos diferentes e podem ser produzidos em escala industrial mais facilmente que os lipossomas (SAWANT & KHAN, 2017; VANIĆ & ŠKALKO-BASNET, 2013).

Khalil e colaboradores (2013) desenvolveram NLS de nistatina por homogeneização de alta pressão seguida de tratamento ultrassônico variando-se o tipo e concentração de tensoativos, concentração lipídica e de fármaco. No total, obtiveram-se 21 formulações, as quais foram caracterizadas e analisadas em ensaios *in vitro* de liberação do fármaco e estabilidade (2 e 4 meses). Os sistemas não apresentaram alteração no tamanho de partícula e eficiência de encapsulação 2 e 4 meses após o preparo, porém, observou-se alteração no perfil de liberação. Isto foi atribuído ao rearranjo da estrutura cristalina da matriz lipídica ao longo do tempo, o que leva a migração das moléculas do fármaco para a superfície da NLS. O tipo e concentração de

tensoativos e lipídios também impactou no perfil de liberação. Ao aumentar a concentração de tensoativo, a taxa de nistatina liberada foi menor provavelmente devido ao aprisionamento do fármaco nas micelas. O mesmo ocorre com o aumento da concentração lipídica na NLS. De posse destes resultados, os autores concluíram que NLS podem ser consideradas para o encapsulamento de nistatina, representando uma alternativa promissora para o tratamento antifúngico local.

5.6.7 Ciclodextrinas

As ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos caracterizados por apresentarem uma cavidade hidrofóbica e superfície hidrofílica. São capazes de formar complexos com os fármacos, aumentando a solubilidade, estabilidade aquosa, ou ainda, reduzir a toxicidade dos mesmos (PALMEIRA-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2015).

A ciclodextrinas α , β e γ são as mais utilizadas e contêm 6, 7 e 8 unidades de glicose, respectivamente. A β -ciclodextrina é a mais facilmente sintetizada e, por este motivo, é comercializada a um preço mais baixo. As ciclodextrinas podem formar complexos com outras moléculas sem estabelecer ligações covalentes, as quais podem ocorrer em solução ou estado sólido (SILVA *et al.*, 2014). A figura 3 representa como ocorre esse fenômeno em diferentes proporções.

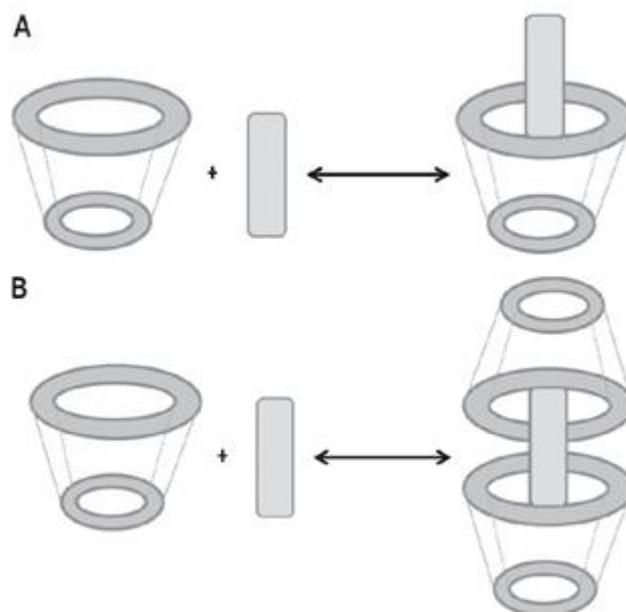


Figura 3. Representação esquemática de complexos fármaco-ciclodextrina. (A) 1:1 fármaco-ciclodextrina; (B) 1:2 fármaco-ciclodextrina. Traduzido de Silva e colaboradores (2014).

Assim como as nanopartículas, a complexação com ciclodextrinas representa sistemas intermediários que exigem a posterior incorporação em outro veículo. Cevher e colaboradores (2014), por exemplo, inicialmente obtiveram complexos de inclusão de itraconazol em sulfobutileter β -ciclodextrina, para posterior incorporação em comprimidos vaginais. Goma xantana, hidroxipropilmetilcelulose e Carbopol 934 foram empregados na composição final do sistema. Observou-se um aumento no tempo de residência em mucosa vaginal bovina, com um retardo na liberação do fármaco e redução no intumescimento do comprimido. A complexação do fármaco foi crucial para o aumento da solubilidade aquosa, visto que o itraconazol é um imidazol hidrofóbico e esta característica limita o uso terapêutico do fármaco.

Demirel *et al.* (2011) obtiveram complexos de inclusão de cetoconazol com β -ciclodextrina com objetivo de preparar supositórios vaginais e aumentar a solubilidade aquosa do fármaco. De fato, após ser complexado com β -ciclodextrina por liofilização, a solubilidade do cetoconazol aumentou em mais de 150 vezes (0,017 vs. 2,58 mg/mL). De acordo com os autores, isto poderia aumentar a disponibilidade local do fármaco, aumentando a eficiência.

Com o objetivo de aumentar a solubilidade do clotrimazol, diminuir a sua frequência de administração e os efeitos colaterais, Hani *et al.* (2015) propuseram complexos de inclusão com hidroxipropil- β -ciclodextrina, seguido de incorporação em comprimidos vaginais, os quais foram formulados com goma natural de *Anacardium occidentale* (cajueiro) e Carbopol 934P. Ao final de 10 h, comprimidos vaginais com e sem ciclodextrina resultaram em 80,2 e 45,6% de liberação do fármaco, respectivamente. Da mesma forma, os comprimidos vaginais com o complexo do fármaco foram mais ativos que aqueles sem a forma complexada frente as cepas de *Candida* no ensaio de difusão *in vitro* (diâmetro de inibição = 27,4 vs. 15,5 mm). Em linhas gerais, o estudo apontou que fármacos complexados podem trazer benefícios aos tratamentos locais, pois além de aumentarem a eficácia terapêutica, promovem aumento da solubilidade. A frequência de administração e os efeitos colaterais poderiam ser reduzidos como consequência da redução da dose (possível graças ao incremento de atividade).

5.6.8 Hidrogéis

Os hidrogéis podem ser definidos como redes poliméricas hidrofílicas tridimensionais reticuladas capazes de absorver uma quantidade significativa de água (10 a 20 vezes sua massa molecular) (SINGH *et al.*, 2010). A liberação de fármacos pode ocorrer de maneira controlada através de diferentes estímulos tais como temperatura, pH, enzimas, biomoléculas, força iônica e oxidação. Polímeros sintéticos são frequentemente utilizados devido ao maior controle das propriedades físico-químicas (ex.: perfil de liberação) e mecânicas. Polímeros naturais tais

como os polissacarídeos também podem ser utilizados e a alta biocompatibilidade tem sido o principal motivo para a seleção destes materiais (VILLANOVA *et al.*, 2010).

Hidrogéis com base polimérica de quitosana, ácido acrílico e ácido citracônico têm sido propostos para a liberação vaginal do fluconazol. Para a obtenção de um sistema reticulado no hidrogel, dimetilacrilato de etilenoglicol foi utilizado como agente de reticulação. O sistema proporcionou uma rápida liberação rápida do fármaco, o que foi atribuído a sua estrutura porosa, confirmada por microscopia eletrônica de varredura. Tendo em vista a alta taxa de liberação em ensaios de dissolução com simulação do ambiente vaginal (pH 3,5-4,0 e 37°C), os autores sugerem que a concentração terapêutica é alcançada rapidamente (PULAT & ASIL, 2009).

É bem comum que estes sistemas funcionem como veículo final para nanopartículas contendo fármacos. Carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) contendo clotrimazol, por exemplo, têm sido incorporados em hidrogéis de poloxâmeros para o tratamento local de candidíase vulvovaginal. O objetivo dos autores era evitar a toxicidade sistêmica do fármaco, impedindo a absorção da molécula. Em ensaios *ex vivo* realizados em células de difusão do tipo Franz observou-se que o clotrimazol a partir do hidrogel com CLN não foi transportado pela mucosa após 8 h de ensaio. A retenção do hidrogel com CLN na mucosa vaginal foi 10 vezes menor que a dos CLN isolados. Ainda, a atividade dos hidrogéis foi testada *in vitro* frente a *C. albicans* cultivadas em ágar Sabouraud através do método de microdiluição. O hidrogel desenvolvido apresentou valores de CIM quatro vezes menor que aqueles dos CLN e também quatro vezes menor que uma suspensão comercial de anfotericina B utilizada para fins comparativos. Além da formulação ser segura e eficaz contra as cepas de *Candida*, o hidrogel se mostrou um excelente sistema e a formulação foi considerada inovadora e efetiva para liberação local de clotrimazol na mucosa vaginal (RAVANI *et al.*, 2013).

Quadro 5. Vantagens e desvantagens das tecnologias farmacêuticas utilizadas no tratamento da candidíase vaginal.

Forma farmacêutica ou tecnologia farmacêutica	Vantagens	Desvantagens/limitações
Comprimidos vaginais	<ul style="list-style-type: none"> -Produção simples; -Fácil inserção no canal vaginal; -Podem incorporar promotores de permeação e polímeros bioadesivos. 	<ul style="list-style-type: none"> -Alcançam uma pequena área da mucosa vaginal; -Problemas de desintegração da FF podem resultar em redução de eficácia; -Requerem uso de materiais bioadesivos para promover retenção na mucosa.
Supositórios vaginais	<ul style="list-style-type: none"> -Fácil inserção no canal vaginal; -Produção relativamente simples; -Podem incorporar promotores de permeação e polímeros bioadesivos 	<ul style="list-style-type: none"> -Dificuldade de controlar a liberação; -Necessidade de refrigeração em regiões de altas temperaturas; -Requerem uso de materiais bioadesivos para promover retenção na mucosa.
Lipossomas	<ul style="list-style-type: none"> -Versatilidade estrutural; -Alta biocompatibilidade; -Possibilidade de se obter lipossomas catiônicos e, desta forma, aumentar interação com a mucina; -Aumento da solubilidade de fármacos lipofílicos; -Possibilidade de se controlar a liberação de fármacos. -Permite incorporar fármacos hidrofílicos ou lipofílicos. 	<ul style="list-style-type: none"> -Instabilidade físico-química (ex.: processos oxidativos – requerem uso de agentes antioxidantes/atmosfera livre de oxigênio); -Necessidade de incorporação em outros sistemas (não representam as FFs finais).
Nano- e microemulsões	<ul style="list-style-type: none"> -Fácil produção quando do uso de métodos de baixa energia; -Fácil escalonamento (ex.: uso de homogeneizador de alta pressão); -Proteção do fármaco frente a hidrólise e oxidação; -Aumento da solubilidade de fármacos; - Possibilidade de se controlar a liberação de fármacos. 	<ul style="list-style-type: none"> -Composições clássicas apresentam reduzido efeito bioadesivo; -Necessidade de incorporação em outros sistemas (não representam as FFs finais); -A estabilidade físico-química pode ser alterada pela temperatura e pH.

Forma farmacêutica ou tecnologia farmacêutica	Vantagens	Desvantagens/limitações
Nanopartículas poliméricas	<ul style="list-style-type: none"> -Permite um maior controle da liberação de fármacos em relação aos outros sistemas nanoestruturados; -Aumentam o tempo de residência vaginal dependendo do polímero selecionado; -Protegem o fármaco contra degradação enzimática; -Podem carrear mais de um ativo diferente. 	<ul style="list-style-type: none"> -Necessidade de incorporação em outros sistemas (não representam as FFs finais); -Requer seleção de polímeros que apresentem baixo potencial irritativo (mucosa vaginal é muito sensível).
Nanopartículas lipídicas sólidas	<ul style="list-style-type: none"> -Permite controlar a liberação de fármacos; -Produção em escala industrial; -Alta eficiência de encapsulação de fármacos lipofílicos. 	<ul style="list-style-type: none"> -Por conta da matriz lipídica, não são adequadas para carrear fármacos hidrofílicos -Necessidade de incorporação em outros sistemas (não representam as FFs finais).
Ciclodextrinas	<ul style="list-style-type: none"> -Aumentam a solubilidade de fármacos; -Podem reduzir toxicidade; -Podem proporcionar aumento da biodisponibilidade; -A complexação pode ocorrer em solução ou estado sólido. 	<ul style="list-style-type: none"> -Necessidade de incorporação em outros sistemas (não representam as FFs finais).
Hidrogéis	<ul style="list-style-type: none"> -Alta biocompatibilidade; -Modulação do perfil de liberação; -Permite a incorporação de sistemas intermediários (nano e micropartículas); -Permite modular propriedades bioadesivas. 	<ul style="list-style-type: none"> -Podem dissolver ou escoar prematuramente no local de aplicação; -Por conta da alta concentração de água e dos poros, pode resultar em uma liberação relativamente rápida dos fármacos.

Fonte: A autora

Quadro 6. Formulações inovadoras em desenvolvimento para o tratamento local de candidíase vulvovaginal.

Tipo de formulação	Composição	Perfil de liberação	Testes de atividade antifúngica	Outras considerações/achados do estudo	Referência
Comprimido vaginal bioadesivo	Clotrimazol (100 mg), Carbopol 934P e alginato de sódio ou carboximetilcelulose sódica	Liberação de 99% do fármaco em 24 h	Não realizado	A FF foi estável e com propriedades de bioadesão ótimas. Foi sugerida a administração diária de um comprimido como regime posológico.	Sharma <i>et al.</i> (2006)
Comprimido vaginal bioadesivo com ciclodextrina	Itraconazol, sulfobutileter β -ciclodextrina, goma xantana, hidroxipropilmetilcelulose, Carbopol 934	Liberação de 82 a 100% do fármaco em 36 h (varia com a composição) Liberação retardada	Não houve melhora da atividade antifúngica em função da presença da ciclodextrina (ensaio da concentração inibitória mínima)	Aumento da solubilidade do fármaco e do tempo de residência na mucosa vaginal.	Cevher <i>et al.</i> (2014)
Comprimido vaginal bioadesivo com ciclodextrina	Clotrimazol, hidroxipropil- β -ciclodextrina, goma natural de <i>Anacardium occidentale</i> e Carbopol 934P	Liberação de 80,2% de clotrimazol em 10 h	No ensaio de difusão <i>in vitro</i> , o comprimido com ciclodextrina apresentou maior atividade antifúngica em relação ao controle (diâmetro de inibição = 27,4 vs. 15,5 mm)	Estudos <i>in vivo</i> em coelhos mostraram que o comprimido adere à mucosa vaginal por 10 h. A presença da ciclodextrina aumentou a solubilização do fármaco.	Hani <i>et al.</i> (2015)
Comprimido vaginal bioadesivo com microesferas	Clotrimazol (100 mg), hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, Carbopol; Eudragit RL-100	Liberação de 98% do fármaco em 24 h Liberação retardada	A zona de inibição <i>in vitro</i> do comprimido desenvolvido foi maior que o controle (18,6 vs. 13,4 mm) em placas contendo cepas de <i>C. albicans</i>	A concentração de polímeros afetou a liberação do fármaco. A força e o tempo de adesão da FF na mucosa sugerem alta bioadesão.	Gupta <i>et al.</i> (2013)

Tipo de formulação	Composição	Perfil de liberação	Testes de atividade antifúngica	Outras considerações/achados do estudo	Referência
Comprimido vaginal bioadesivo efervescente	Cetoconazol (400 mg), hidroxipropilmetilcelulose, quitosana, bicarbonato de sódio e ácido cítrico	Liberação de 94% do fármaco em 10 h	A FF proposta apresentou maior zona de inibição que um comprimido e um gel vaginal comerciais frente a cepas de <i>C. albicans</i> cultivadas em ágar Sabouraud.	A FF apresentou adesão a mucosa vaginal por mais de 12h. Não ocorreram mudanças na FF em estudos de estabilidade. O sistema efervescente aumentou a desintegração e liberação do fármaco	Patel & Patel (2010)
Gel com lipossomas e niossomas	Clotrimazol, lecitina, éster de sorbitano, colesterol, Carbopol 934, glicerol	50% de fármaco liberado em 24 h Liberação prolongada	Após 7 dias de tratamento, os animais infectados com <i>C. albicans</i> reduziram o número de UFC pela metade em relação aos controles	A FF apresentou-se estável nas condições de armazenamento (4°C, 25°C e 37°C) Não foram observadas alterações histopatológicas no tecido vaginal após o tratamento.	Ning <i>et al.</i> (2005)
Gel com microemulsão	Sertaconazol; ácido oleico, Tween 80, propilenoglicol; Carbopol 940	Liberação de 99% do fármaco em 8 h	FF desenvolvida resultou em uma zona de inibição em cepas de <i>C. albicans</i> significativamente maior que um gel comercial (Candid-V Gel®).	A concentração polimérica e de tensoativos afeta a liberação do fármaco. A força de bioadesão depende da natureza e concentração dos polímeros. A FF permitiu alcançar uma liberação controlada do fármaco e alta retenção na mucosa.	Patel & Patel (2012)

Tipo de formulação	Composição	Perfil de liberação	Testes de atividade antifúngica	Outras considerações/achados do estudo	Referência
Gel com microemulsão	Fluconazol, Capryol 90, Cremophor EL, álcool benzílico, clorocresol, Carbopol ETD 2020	Não realizado	O gel microemulsionado mostrou maior atividade antifúngica frente a cepas de <i>C. albicans</i> quando comparado com gel comercial (zona de inibição 3,0 vs. 5,5 mm)	O aumento no tempo de retenção na mucosa foi atribuído a força bioadesiva do agente gelificante. A FF mostrou ser biocompatível em estudos <i>in vivo</i> em coelhos já que não foram observados eritemas e edemas.	Bachlav & Patravale (2009)
Hidrogel	Fluconazol, quitosana, ácido acrílico, ácido citracônico, dimetilacrilato de etilenoglicol	Liberação de 100% do fármaco em 5 e 25 h para o hidrogel com e sem ácido citracônico, respectivamente.	Não realizado	Nos ensaios de liberação, após 1 h, a quantidade de fármaco liberada foi suficiente para o efeito terapêutico (20 µg/mL). A liberação rápida foi atribuída a estrutura porosa da rede polimérica reticulada dos hidrogéis.	Pulat & Asil (2009)
Hidrogel termossensível com carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN)	Clotrimazol, Poloxâmero P407 e P188, estearina, triglicérido de ácido cáprico	Não realizado	A FF desenvolvida apresentou CIM 4 vezes menor que os CLN isolados e suspensão comercial de anfotericina B (Fungizone®).	A FF proposta apresentou alta biocompatibilidade em ensaios <i>in vitro</i> com células HeLa. O hidrogel manteve comportamento termossensível em temperatura e pH corporais e em contato com fluido vaginal simulado.	Ravani <i>et al.</i> (2013)

Tipo de formulação	Composição	Perfil de liberação	Testes de atividade antifúngica	Outras considerações/achados do estudo	Referência
Nanopartícula lipídica sólida	Nistatina, Compritol® 888 ATO (behenato de glicerila); Poloxâmero 188, Tween 80 e álcool polivinílico	O aumento da concentração de tensoativos e lipídios diminuiu a taxa de liberação da nistatina	Não realizado	Em estudos de estabilidade (2 e 4 meses), as NLS não apresentaram alteração no tamanho de partícula e eficiência de encapsulação, porém, observaram-se alterações no perfil de liberação.	Khalil <i>et al.</i> (2013)
Nanopartículas poliméricas	Anfotericina B, policaprolactona, poli [(2-dimetilamino)etil metacrilato], metoxipolietilenoglicol	Observou-se uma relação inversa entre concentração de fármaco e quantidade liberada (60-80% em 24 h)	A atividade antifúngica (método de microdiluição) da nanopartícula foi similar àquela do composto livre.	A nanopartícula polimérica apresentou uma citotoxicidade 10 vezes menor que o fármaco livre.	Shim <i>et al.</i> (2011)
Supositório vaginal bioadesivo	Clotrimazol, hidroxipropilcelulose, policarbofila, sal de ácido hialurônico, triglicerídeos sólidos semissintéticos	Perfil de liberação não foi afetado pelos polímeros	Não realizado	Policarbofila proporcionou maior bioadesão que outros polímeros. O tempo de permanência do fármaco na mucosa vaginal aumentou. Em comparação com supositórios sem polímeros mucoadesivos, a FF desenvolvida obteve aumento do tempo de liquefação.	Ceschel <i>et al.</i> (2001)

Tipo de formulação	Composição	Perfil de liberação	Testes de atividade antifúngica	Outras considerações/achados do estudo	Referência
Supositório vaginal com ciclodextrina	Cetoconazol, β -ciclodextrina, PEG 6000, 1000 e 4000	Liberação mais rápida que controle (formulação comercial)	Não realizado	A solubilidade do fármaco aumentou em mais de 150 vezes após a complexação com ciclodextrina.	Demirel <i>et al.</i> (2011)

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A administração tópica de fármacos utilizados no tratamento da candidíase vaginal se torna vantajosa em relação a via oral por proporcionar maior controle da liberação e concentração local do fármaco, aumento da eficácia, maior probabilidade de adesão ao tratamento, facilidade de aplicação e a possibilidade de evitar efeitos sistêmicos indesejáveis.

No Brasil, ainda existem poucas formulações de ação local para esta patologia que são efetivas, particularmente nos casos de resistência fúngica. Além disto, as composições disponíveis não diferem muito entre si e a maioria dos tratamentos são longos (7 a 14 dias; podendo alcançar seis meses nos casos de resistência). Outros problemas para as formulações locais atualmente comercializadas incluem um baixo tempo de retenção na mucosa, desconforto para o paciente, problemas de uniformidade de dose, alta frequência de administração, baixa biodisponibilidade e reduzida adesão da paciente ao tratamento.

Além da substituição da rota de administração, a combinação de fármacos e materiais bioativos pode ser alternativamente considerada nos casos em que se observa falha terapêutica devido à resistência microbiana. Como já mencionado, os óleos essenciais têm mostrado um papel promissor neste contexto, pois são capazes de proporcionar não só um incremento da atividade como redução da toxicidade. Devido a uma ação sinérgica com antimicrobianos de atividade conhecida, é possível uma redução da dose administrada, o que torna as FFs ainda mais seguras. Probióticos poderiam ser considerados sob uma perspectiva de prevenção.

Novas tecnologias como hidrogéis e nanopartículas têm sido priorizadas nos últimos anos com o objetivo de aumentar o tempo de residência e distribuição de fármacos no canal vaginal. Ainda, a nanotecnologia pode aumentar a solubilidade de antifúngicos que tem uma natureza mais lipofílica, evitar degradação, reduzir toxicidade e aumentar a atividade.

Apesar dos benefícios que podem ser alcançados com estes sistemas, a indústria farmacêutica brasileira ainda prioriza formulações clássicas, com inovações incrementais (pequenas mudanças em excipientes das formulações) ao invés de inovações radicais. No entanto, como já demonstrado, o combate a candidíase exige preparações com composições (ex.: inclusão de polímeros ou materiais bioadesivos) e tecnologias diferenciadas. A inclusão de ativos naturais certamente resultaria em formulações mais eficientes e seguras; no entanto, ainda há o impasse dos custos de muitos destes ativos (a maioria ainda é obtida por isolamento de plantas e não há rotas de síntese a partir de outros precursores) e aspectos relativos à estabilidade. Ao mesmo tempo que a indústria farmacêutica precisa de disposição para incorporar novas plantas ou linhas produtivas, o governo deve entender que precisa subsidiar

este tipo de desenvolvimento já que a indústria não tem interesse na criação de medicamentos destinados a públicos mais restritos.

REFERÊNCIAS

ALANGADEN, G.J. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 25, p. 201-225, 2011.

AL-FATTANI, M.A.; DOUGLAS, L.J. Penetration of Candida Biofilms by Antifungal Agents. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 48, n. 9, p. 3291–3297, 2004.

ANVISA. Manual de microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde. Módulo 8: Detecção e Identificação de Fungos de Importância Médica. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa**, v. 1, p. 154, 2010.

ANVISA. Consulta a Medicamentos e Hemoderivados, 2020. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/consultas>> Acesso em: 22 de jun. de 2020.

BACHLAV, Y.G.; PATRAVALE, V.B. Microemulsion based vaginal gel of fluconazole: Formulation, in vitro and in vivo evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 365, p. 175–179, 2009.

BERNKOP-SCHNÜRCH, A.; DÜNNHAUPT, S. Chitosan-based drug delivery systems. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 2012.

BORIS, S.; BARBÉS, C. Role played by lactobacilli in controlling the. **Microbes and Infection**, v. 2, p. 543–546, 2000.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). **Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis**, n. 0014125063, p. 1–248, 2020.

BURIK, J. VAN; MAGEE, P.T. ASPECTS OF FUNGAL PATHOGENESIS IN HUMANS. **Annual Reviews of Microbiology**, v. 55, p. 743–772, 2001.

CALDERONE, R.A.; FONZI, W.A. Virulence factors of Candida albicans. **Trends in Microbiology**, v. 9, n. 7, p. 327-25, 2001.

CANUTO, M.; RODERO, F. Antifungal drug resistance to azoles and polyenes. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 2, n. 9, p. 550-563, 2002.

CASTÓN-OSORIO, J.J.; RIVERO, A.; TORRE-CISNEROS, J. Epidemiology of invasive fungal infection. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 32, n. 2, p. S103-S109, 2008.

CATALÁN, M.; MONTEJO, J.C. Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 23, n. 1, p. 39–49, 2006.

Centers for Disease Control and Prevention. Vulvovaginal candidiasis, 2015. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/std/tg2015/candidiasis.htm>> Acesso em: 02 de jun. de 2020.

CESCHEL, G.C.; MAFFEI, P.; BORGIA, S. Development of a Mucoadhesive Dosage Form for Vaginal Administration. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 27, n. 6, p. 541–547, 2001.

CEVHER, E.; SINANI, G.; AKSU, B.; ZLOH, M. Bioadhesive tablets containing cyclodextrin complex of itraconazole for the treatment of vaginal candidiasis. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 69, p. 124–136, 2014.

CHEW, S.Y.; THAN, L.T.L. Vulvovaginal candidosis: Contemporary challenges and the future of prophylactic and therapeutic approaches. **Mycoses**, v. 59, n. 5, p. 262–273, 2016.

COSTA, M.; FERNANDES, O.F.L.; SILVA, M.R.R. Candidíase vulvovaginal: aspectos clínicos, tratamento oral com azólicos e suscetibilidade in vitro. **Revista de patologia tropical**, v. 32, n. 2, p. 145–162, 2003.

CU, Y.; BOOTH, C.J.; SALTZMAN, W.M. In vivo distribution of surface-modified PLGA nanoparticles following intravaginal delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 156, n. 2, p. 258–264, 2011.

DEMIREL, M.; YURTDAS, G.; GENÇ, L. Inclusion complexes of ketoconazole with beta-cyclodextrin: Physicochemical characterization and in vitro dissolution behaviour of its vaginal suppositories. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, p. 437–445, 2011.

DENNING, D.W.; KNEALE, M.; SOBEL, J.D.; RAUTEMAA-RICHARDSON, R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 11, p. 339-347, 2018.

ESPINEL-INGROFF, A. Mechanisms of resistance to antifungal agents: yeasts and filamentous fungi. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 25, n. 2, p. 101-6, 2008.

FALAGAS, M.E.; BETSI, G.I.; ATHANASIOU, S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 58, p. 266–272, 2006.

FELIX, T.C.; BRITO, D.V.D.R.; SANTOS, R.P. Alternative and complementary therapies for vulvovaginal candidiasis. **Folia Microbiologica**, v. 64, n. 2, p. 133–141, 2019.

FERENHOF, H.A.; FERNANDES, R.F. Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: método SFF. **Revista ACB**, v. 21, n. 3, p. 550–563, 2016.

GHARIB, A.; FAEZIZADEH, Z.; MOHAMMAD, A.H. Preparation and antifungal activity of spray-dried amphotericin B-loaded nanospheres. **DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 19, n. 5, p. 351–355, 2011.

GILHOTA, R.M.; IKRAM, M.; SRIVASTAVA, S.; GILHOTA, N. A clinical perspective on mucoadhesive buccal drug delivery systems. **Journal of Biomedical Research**, v. 28, n. 2, p. 81–97, 2014.

GONZÁLEZ, J.A.T.; JUAN, P.; ESTEBAN, N. Boric acid and probiotics in bacterial and fungal vulvovaginitis as an effective therapeutic option. **Progresos de Obstetricia y Ginecología**, v. 62, n. 3, p. 221–229, 2019.

GREGORIO, P.R.; PAROLIN, C.; ABRUZZO, A. Biosurfactant from vaginal *Lactobacillus crispatus* BC1 as a promising agent to interfere with *Candida* adhesion. **Microbial cell factories**, v. 19, n. 1, p. 133, 2020.

GUNAWARDANA, M.; MULLEN, M.; YOO, J. Sustained Delivery of Commensal Bacteria from Pod-Intravaginal Rings. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 4, p. 2262–2267, 2014.

GUPTA, N.V.; NATASHA, S.; GETYALA, A.; BHAT, R.S. Bioadhesive vaginal tablets containing spray dried microspheres loaded with clotrimazole for treatment of vaginal Candidiasis. **Acta Pharmaceutica**, v. 63, p. 359–372, 2013.

GUTIERREZ, F.; WALL, P.G.; COHEN, J. An audit of the use of antifungal agents. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 37, p. 175-185, 1996.

HANI, U.; KRISHNA, G.; SHIVAKUMAR, H.G. Design and optimization of clotrimazole–hydroxypropyl- β -cyclodextrin bioadhesive vaginal tablets using Anacardium occidentale gum by 32 factorial design. **The Royal Society of Chemistry**, v. 5, p. 35391–35404, 2015.

HUSSAIN, A.; AHSAN, F. The vagina as a route for systemic drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 103, p. 301–313, 2005.

JAFRI, H.; AHMAD, I. Thymus vulgaris essential oil and thymol inhibit biofilms and interact synergistically with antifungal drugs against drug resistant strains of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. **Journal de Mycologie Medicale**, v. 30, n. 1, p. 10091, 2020.

JOHAL, H.S.; GARG, T.; RATH, G.; GOYAL, A.K. Advanced topical drug delivery system for the management of vaginal candidiasis. **Drug Delivery**, v. 23, n. 2, p. 550–563, 2016.

JORAHOLMEN, M.W.; VANIC, Ž.; THO, I. Chitosan-coated liposomes for topical vaginal therapy: Assuring localized drug effect. **International Journal of Pharmaceutics**, 2014.

KARASZ, A.; ANDERSON, M. The vaginitis monologues : women’s experiences of vaginal complaints in a primary care setting. **Social Science & Medicine**, v. 56, p. 1013–1021, 2003.

KARPIŃSKI, T.M. Essential oils of lamiaceae family plants as antifungals. **Biomolecules**, v. 10, n. 1, 2020.

KATARIA, K.; SHARMA, A.; GARG, T. Novel Technology to Improve Drug Loading in Polymeric Nanofibers. **Drug Delivery Letters**, v. 4, p. 79–86, 2014.

KHALIL, R.; KASSEM, M.; ELBARY, A.A.; RIDI, M.E.; ABOUSAMRA, M. Preparation and characterization of Nystatin-loaded Solid Lipid Nanoparticles for Topical delivery. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 4, n. 6, p. 2292–2300, 2013.

KOHANE, D.S. Microparticles and Nanoparticles for Drug Delivery. **Biotechnology and Bioengineering**, v. 96, n. 2, p. 203–209, 2007.

KRISHNASAMY, L.; RUBINI, D.; SENTHILGANESH, J.; SAIKUMAR, C.; KUMARAMANICKAVEL, G.; ARUNI, A.W.; NITHYANAD, P. Phylogenetic characterization of biofilm forming multidrug resistant *Candida albicans* and Non *albicans* *Candida* causing vulvovaginal candidiasis. **Gene Reports**, v. 19, n. February, p. 100644, 2020.

LANGER, L.T.A.; STAUDT, K.J.; CARMO, R.L.; ALVES, I. A. Biofilmes in infection by *Candida*: a review of the literature. **Revista Interdisciplinar em Ciências da Saúde e Biológicas**, v. 2, n. 2, p. 1–15, 2018.

LATTIF, A.A.; BANERJEE, U.; PRASAD, R.; BISWAS, A.; WIG, N.; SHARMA, N.; HAQUE, A.; GUPTA, N.; BAQUER, N.Z.; MUKHOPADHYAY, G. Susceptibility Pattern and Molecular Type of Species-Specific *Candida* in Oropharyngeal Lesions of Indian Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 42, n. 3, p. 1260–1262, 2004.

MACHADO, R.M.; PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, A.; GASPAR, C.; MARTINEZ-DE-OLIVEIRA, J.; PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, R. Studies and methodologies on vaginal drug permeation. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 92, p. 14–26, 2015.

MAGGI, L.; MASTROMARINA, P.; MACCHIA, S. Technological and biological evaluation of tablets containing different strains of lactobacilli for vaginal administration. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 3, p. 389–395, 2000.

MATOS, S.P.; TEIXEIRA, H.F.; LIMA, A.A.N.; VEIGA-JUNIOR, V.F.; KOESTER, L.S. Essential oils and isolated terpenes in nanosystems designed for topical administration: A review. **Biomolecules**, v. 9, n. 4, p. 1–19, 2019.

MEHEDINTU, C.; BRATILA, E.; CIRSTOIU, M. Evaluation of effectiveness and tolerability of boric acid in the treatment of vaginal infection with *Candida* species. **Revista de Chimie**, v. 70, n. 7, p. 2375–2378, 2019.

MIRZA, M.A.; AHMAD, S.; MALLICK, M.N.; MANZOOR, N.; TALEGAONKAR, S.; IQBAL, Z. Development of a novel synergistic thermosensitive gel for vaginal candidiasis: An in vitro, in vivo evaluation. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 103, p. 275–282, 2013.

NENOFF, P.; OSWALD, U.; HAUSTEIN, U. In vitro susceptibility of yeasts for fluconazole and itraconazole. Evaluation of a microdilution test *in vitro*. **Mycoses**, v. 639, p. 629–639, 1999.

NEVES, J.; PINTO, E; AMARAL, A. Antifungal activity of a gel containing *Thymus vulgaris* essential oil against *Candida* species commonly involved in vulvovaginal candidosis. **Pharmaceutical Biology**, v. 47, n. 2, p. 151–153, 2009.

NING, M.; GUO, Y.; PAN, H.; CHEN, X.; GU, Z. Preparation, in Vitro and in Vivo Evaluation of Liposomal/Niosomal Gel Delivery Systems for Clotrimazole. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, n. 12, p. 375–383, 2005.

PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, A.; PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, R.; GASPAR, C.; SALGUEIRO, L.; CAVALEIRO, C.; MARTINEZ-DE-OLIVEIRA, J.; QUEIROZ, J.A.; RODRIGUES, A.G. Association of *Thymbra capitata* essential oil and chitosan (TCCH hydrogel): a putative therapeutic tool for the treatment of vulvovaginal candidosis. **Flavour and Fragrance Journal**, 2013.

PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, R.; PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, A.; MARTINEZ-DE-OLIVEIRA, J. New strategies for local treatment of vaginal infections. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 92, p. 105–122, 2015.

PAPPAS, P.G. Invasive candidiasis. **Infectious Diseases Clinics of North America**, v. 20, n. 3, p. 485-506, 2006.

PAPPAS, P.G.; ANDES, D.; SCHUSTER, M.; HADLEY, S.; RABKIN, J.; MERION, R.M.; KAUFFMAN, C.A.; HUCKABEE, C.; CLOUD, G.A.; DISMUKES, W.E.; KARCHMER, A.W. Invasive fungal infections in low-risk liver transplant recipients: a multi-center prospective observational study. **American Journal of Transplantation**, v. 6, n. 2, p. 386-91, 2006.

PATEL, A.; PATEL, J. Mucoadhesive Microemulsion Based Prolonged Release Vaginal Gel for Anti-Fungal Drug. **American Journal of PharmTech Research**, v. 2, n. 4, 2012.

PATEL, G.M.; PATEL, A.P. A novel effervescent bioadhesive vaginal tablet of ketoconazole: formulation and invitro evaluation. **International Journal of PharmTech Reseach**, v. 2, n. 1, p. 656–667, 2010.

PAVELIC, Z.; ŠKALKO-BASNET, N.; JALSENJAK, I. Liposomes containing drugs for treatment of vaginal infections. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 8, p. 345–351, 1999.

PERFECT, J.R.; COX, G.M. Drug resistance in *Cryptococcus neoformans*. **Drug Resistance Updates**, v. 2, n. 4, p. 259-269, 1999.

PFALLER, M.A; DIEKEMA, D.J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. **Clinical Microbiology Reviews**, v.20, n. 1, p. 133-63, 2007.

PINA-VAZ, C; RODRIGUES, A.; PINTO, E. Antifungal activity of Thymus oils and their major compounds. **European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 18, p. 73–78, 2004.

PONTÓN, J.; QUINDÓS, G. Mechanism of resistance to antifungal therapy. **Medicina clínica**, v. 126, n. 1, p. 56-60, 2006.

PULAT, M.; ASIL, D. Fluconazole Release Through Semi-Interpenetrating Polymer Network Hydrogels Based on Chitosan, Acrylic Acid, and Citraconic Acid. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 113, p. 2613–2619, 2009.

RAVANI, L.; ESPOSITO, E.; BORIES, C.; MOAL, V.; LOISEAU, P.; DJABOUROV, M.; CORTESI, R.; BOUCHEMAL, K. Clotrimazole-loaded nanostructured lipid carrier hydrogels : Thermal analysis and in vitro studies. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 454, n. 2, p. 695–702, 2013.

RAY, D.; GOSWAMI, R.; BANERJEE, U; DADHWAL, V.; GOSWAMI, D.; MANDAL, P.; SREENIVAS, V.; KOCHUPILLAI, N. Prevalence of *Candida glabrata* and Its Response to Boric Acid Vaginal Suppositories in Comparison With Oral Fluconazole in Patients With Diabetes and. **Diabetes Care**, v. 30, n. 2, 2007.

ROBERT, M.E.M.; KALIA, Y.N. New developments in topical antifungal therapy. **American Journal of Drug Delivery**, v. 4, n. 4, p. 231–247, 2006.

SAWANT, B.; KHAN, T. Recent advances in delivery of antifungal agents for therapeutic management of candidiasis. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 96, p. 1478–1490, 2017.

SCHAFFAZICK, S.R.; GUTERRES, S.S.; FREITAS, L.L.; POHLMANN, A.R. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 726–737, 2003.

SHARMA, G.; JAIN, S.; TIWARY, A.K.; KAUR, G.. Once daily bioadhesive vaginal clotrimazole tablets: Design and evaluation. **Acta Pharmaceutica**, v. 56, p. 337–345, 2006.

SHIM, Y.H.; KIM, Y.; LEE, H.; BOUGARD, F.; DUBOIS, P.; CHOI, K.; CHUNG, C.; KANG, D.; JEONG, Y. Amphotericin B Aggregation Inhibition with Novel Nanoparticles Prepared with Poly (ϵ -caprolactone)/Poly (N,N-dimethylamino-2-ethyl methacrylate) Diblock Copolymer. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 21, n. 1, p. 28–36, 2011.

SILVA, P.B.; RAMOS, M.; BONIFÁCIO, B.V.; NEGRI, K.; SATO, M.R.; BAUAB, T.M.; CHORILLI, M. Nanotechnological strategies for vaginal administration of drugs - A review. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 10, n. 9, p. 2218–2243, 2014.

SIMÕES, C.M. O. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6ª ed. [S.l.]: [s.n.], 2007.

SINGH, A.; SHARMA, P.; GARG, V. HYDROGELS : A REVIEW. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 4, n. 2, p. 97–105, 2010.

SOARES, D.M.; LIMA, E.O.; SOARES, D.M.M.; SILVA, N.F.; COSTA, N.G.M.; FARIA, F. S.E.D.V.; RODRIGUEZ, A.F.R. Vulvovaginal candidiasis: A literature review with a approach to *Candida albicans*. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 25, n. 1, p. 28–34, 2018.

SOBEL, J.D.; CHAIM, W. Treatment of *Torulopsis glabrata* Vaginitis: Retrospective Review of Boric Acid Therapy. **Clinical Infectious Diseases**. v. 24, n. 4, p. 649–65, 1997.

VANIĆ, Ž.; ŠKALKO-BASNET, N. Nanopharmaceuticals for improved topical vaginal therapy: Can they deliver? **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n. 1, p. 29–41, 2013.

VILLANOVA, J.C.O.; ORÉFICE, R.L.; CUNHA, A.S. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, 2010. v. 20, n. 1, p. 51–64, 2010.

WHITEWAY, M.; BACHEWICH, C. Morphogenesis in *Candida albicans*. **Annual Review of Microbiology**, v. 61, n. 1, p. 529–553, 2007.