UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
FACULDADE DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MICHELLE MARIA GONÇALVES BARÃO DE AGUIAR

DESENVOLVIMENTO DE NOVOS COMPRIMIDOS BUCAIS DE NISTATINA PARA O TRATAMENTO DA CANDIDÍASE ORAL

RIO DE JANIERO
2007

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

MICHELLE MARIA GONÇALVES BARÃO DE AGUIAR

DESENVOLVIMENTOS DE NOVOS COMPRIMIDOS BUCAIS DE NISTATINA PARA O TRATAMENTO DE CANDIDÍASE ORAL

Dissertação apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro como requisito para obtenção de Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadores: Carla Holandino Quaresma
Lúcio Mendes Cabral

RIO DE JANIERO
2007

Aguiar, Michelle Maria Gonçalves Barão de.

Desenvolvimento de Novos Comprimidos Bucais de Nistatina para o Tratamento da Candidíase Oral / Michelle Maria Gonçalves Barão de Aguiar; Orientadores: Carla Holandino Quaresma e Lúcio Mendes Cabral. – Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Farmácia, 2007.

146 p.: il.; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – UFRJ / Faculdade de Farmácia / Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. 2007.

Bibliografia: p. 136-146.

1. Comprimidos bucais mucoadesivos. 2. Nistatina. 3. Candidíase oral. I. Aguiar, Michelle Maria Gonçalves Barão de. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. III. Título.

MICHELLE MARIA GONÇALVES BARÃO DE AGUIAR

DESENVOLVIMENTO DE NOVOS COMPRIMIDOS BUCAIS DE NISTATINA PARA O TRATAMENTO DE CANDIDÍASE ORAL

Orientadores

Professora Dra. Carla Holandino Quaresma
Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Professor Dr. Lúcio Mendes Cabral
Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Banca Examinadora

Professora Dra. Elisabete Pereira dos Santos
Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dra. Sandra Regina Torres, Departamento de Patologia e Diagnóstico Oral,
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Sra. Dra. Daniela Sales Alviano, Instituto de Microbiologia Professor Paulo Góes,
Universidade Federal do Rio de Janeiro

DEDICATÓRIA

Ao grande e único amor da minha vida,

meu marido ***Ricardo Barão de Aguiar****.*

AGRADECIMENTOS

*Agradeço a **Deus** pela minha vida. Obrigada meu Senhor por estar ao meu lado todos os dias, por me dar força e coragem para vencer os desafios diários. Agradeço ainda por ouvir minhas súplicas e atender àquelas que seriam boas para mim, e negar-se a me dar aquilo que me faria mal. Obrigada pelas pessoas que colocou no meu caminho, que em cada momento foram importantes, mesmo aquelas que tentaram me desencorajar, fazendo com que eu tivesse mais gana para conseguir meus objetivos. Obrigada pela sabedoria e inteligência, que me permitiram alcançar mais uma vitória.*

*Agradeço ao **meu marido Ricardo** pelo amor incondicional, pela compreensão e pelos mimos. Obrigada, meu amor, por estar ao meu lado todos esses anos, me abraçando nos momentos de tristeza e comemorando nas alegrias. Por você, eu tenho uma razão para acordar todos os dias! Amo muito você!*

*Agradeço aos **meus pais Gina e Luiz** pela dedicação, carinho, compreensão, e por sempre acreditarem em mim. Minha mãe querida, obrigada pela comidinha gostosa, pelos abraços, pelo colo e pela alegria que vive a vida. Você é um grande exemplo de pessoa! Pai, obrigada pela preocupação, por me buscar quando saía tarde do laboratório e me tratar como sua eterna garotinha!*

*Agradeço ao **meu irmão Hugo** pelo bom humor, pela alegria, e por me emprestar seu computador!*

*Agradeço à **Professora Dra. Carla Holandino Quaresma** pela oportunidade e confiança. Você foi a primeira pessoa que apostou em mim e acreditou que eu podia chegar onde estou. Obrigada pelas broncas e pelos elogios e, principalmente por confiar no meu potencial como professora, criando uma aula na disciplina de farmacotécnica. Foram essas aulas que me fizeram tomar gosto pela docência.*

*Agradeço ao **Professor Dr. Lúcio Mendes Cabral** por abrir as portas do seu laboratório, onde apenas faria uma colaboração, e acabei permanecendo como aluna. Obrigada pela forma como conduziu sua orientação, me cobrando resultados, mas sempre disposto a tirar minhas dúvidas com bom humor e sabedoria. Você é um professor como poucos, presente e participante, procurando sempre ajudar cada um de seus alunos. Além de ser um pesquisador brilhante e inteligente, nos agraciando com pensamentos rápidos e soluções práticas. Obrigada por também perceber que problemas pessoais, algumas vezes, interferiram na minha postura profissional e acadêmica, mas que não foram capazes de fazê-lo desacreditar em mim. Agradeço ainda pelas palavras de incentivo e preocupação, acreditando que posso ir mais longe.*

*Agradeço aos **amigos de laboratório Camila, Daniel e Cide**. Vocês foram muito importantes no desenvolvimento deste trabalho. Obrigada Cami, pela sua amizade, carinho e por ser minha consultora de assuntos acadêmicos, farmacêuticos, profissionais, matrimoniais, pessoais e afins!*

*Agradeço às **amigas do curso de mestrado em ciências farmacêuticas Gláucia, Rachel e Vânia**, pela amizade, alegria e força.*

*Agradeço aos **amigos dos laboratórios de tecnologia industrial farmacêutica e multidisciplinar de ciências farmacêuticas** pela amizade e incentivo.*

*Agradeço às **Professoras Valéria Pereira de Souza e Elisabete dos Santos**, pelo incentivo acadêmico.*

*Agradeço à **colaboração com a Faculdade de Odontologia e o Instituo de Microbiologia Professor Paulo Góes**, em especial a Professora Sandra Regina Torres, a doutoranda Bárbara Regina Souza Braga, a Professora Celuta Sales Alvino e a Dra. Daniela Sales Alvino.*

*Agradeço ao **meu sogro Nelson** pelas palavras de incentivo, pela preocupação e amizade. Adoro você, Sogrinho!*

*Agradeço ao **amigo Renato**, por me fazer enxergar a vida de outra forma, o que me ajudou muito na conclusão deste trabalho.*

*Agradeço aos **amigos Lisane e Aldrey**, pela dedicação, amizade e palavras sábias que tanto me ajudaram nos momentos difíceis.*

*Agradeço aos **amigos da faculdade Vanessa, Rafael, Melissa, Adriana, Thaís e Fátima**. A convivência com vocês é maravilhosa!*

*Agradeço aos órgãos de fomento **CAPES** e **FAPERJ**.*

“ Há diversidades de dons, mas um só Espírito.
Os ministérios são diversos, mas um só é o Senhor.
Há também diversas operações, mas é o mesmo
Deus que opera tudo em todos.”

I Coríntios 12, 4-6

RESUMO

AGUIAR, Michelle Maria Gonçalves Barão de. **Desenvolvimento de Novos Comprimidos Bucais de Nistatina para o Tratamento da Candidíase Oral**. Rio de Janeiro, 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.

A nistatina é o fármaco de primeira escolha para o tratamento da candidíase oral, que acomete com maior freqüência os indivíduos imunocomprometidos. Este fármaco é veiculado apenas na forma de suspensão oral aquosa para esta finalidade. No entanto, a nistatina possui sabor desagradável, o que muitas vezes, prejudica a continuidade do tratamento pelo abandono do mesmo. Além disso, é descrito na literatura que o contato direto do fármaco com a mucosa oral, onde se encontra a *Candida* spp., agente causador dessa infecção, eleva o sucesso terapêutico. Este trabalho teve como objetivo desenvolver e avaliar diferentes formulações de comprimidos bucais de nistatina, investigando dos processos de preparação, a saber compressão direta e granulação por via úmida. As propriedades físicas e tecnológicas dos comprimidos desenvolvidos, bem como a capacidade de mascarar o sabor desagradável da nistatina, foram avaliadas. Foram desenvolvidas quinze formulações de comprimidos bucais contendo 500.000 UI de nistatina (Formulações A – O), as quais foram submetidas aos ensaios farmacopéicos: peso médio, friabilidade, dureza e desintegração. A melhor formulação obtida foi comparada com a formulação comercial disponível no mercado (suspensão oral de nistatina), através de ensaio clínico realizado com pacientes da Clínica de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Além disso, foi desenvolvida e validada uma nova metodologia para análise de teor e do percentual dissolvido de nistatina, através de espectrofotometria de absorção no ultravioleta.

ABSTRACT

AGUIAR, Michelle Maria Gonçalves Barão de**.** **Desenvolvimento de Novos Comprimidos Bucais de Nistatina para o Tratamento da Candidíase Oral**. Rio de Janeiro, 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.

Nystatin is the first choice drug for the treatment of oral candidiasis, which affects most frequently immunocompromised individuals. This drug is formulated only in aqueous oral suspension. However, nystatin has an unpleasant taste, which often affects the continuity of the treatment and its consequent therapeutical success. Moreover, it is described in the literature that the direct contact of the drug the with oral mucosa, where *Candida* spp., causative agent of this infection, is found, improves the therapeutical efficacy. The aim of this work was to develop and evaluate different buccal tablet formulations of nystatin for local use. The intention was to invastigate two preparation processes, namely direct compression and wet granulation. The technological and physical properties of the tablets, as well as their ability to mask the unpleasant taste of nystatin, were evaluated. Fifteen formulations were development of buccal tablets containing 500.000 UI of nystatin (formulations A-O), which were submited to the pharmacopeic tests required, namely weight, friability, hardness and disintegration. The best formulation obtained was compared with the formulation available on the commercial market (oral suspension of nystatin) with patients of the Clinic of Dentistry, Federal University of Rio de Janeiro. Furthermore, a new methodology was developed and validated for the analysis of dissolved nystatin through ultraviolet spectrophotometry.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura química da nistatina (adaptado de SILVA *et al*., 2003).

Figura 2 – Mecanismo de ação da nistatina, com detalhe para os poros formados na membrana plasmática e o fluxo de saída da célula de íons e moléculas importantes para sobrevida celular (adaptado de SIDRIM & MOREIRA, 1999).

Figura 3 – Tipos morfológicos da *Candida albicans*: levedura (3a), pseudohifas (3b) e hifas (3c) (adaptado SUDBERRY *et al*., 2004).

Figura 4 – Manifestação clínica da candidíase oral: candidíase pseudomembranosa aguda (adaptado de FARAH *et al*., 2000).

Figura 5 – Manifestação clínica da candidíase oral: estomatite ulcerosa por prótese (adaptado de FARAH *et al*., 2000).

Figura 6 – Manifestação clínica de candidíase oral: quelite angular (adaptado de FARAH *et al*., 2000).

Figura 7 – Esquema da administração dos comprimidos bucais (adaptado de www.drum.amedd.army.mil, acesso em 19 de outubro de 2007).

Figura 8 – Dissacarídeos que formam as carragenanas (adaptado de VAN VELDE, 2007).

Figura 9 – Reação para obtenção da carboximetilcelulose (adaptado de PUSHPAMALAR *et al*., 2006).

Figura 10 – Estrutura do quitosano (adaptado de GUIBAL, 2005).

Figura 11 – Estrutura da hidroxipropilmetilcelulose (adaptado de LOPES *et al*., 2005).

Figura 12 – Espectro de absorção no UV de uma solução de nistatina 10 µg/mL.

Figura 13 – Varredura em espectrofotometria de absorção no ultravioleta de uma solução de nistatina 10 µg/mL, uma solução a partir de pastilhas a base de sorbitol e duas soluções de sorbitol (solvente: metanol).

Figura 14 – Estrutura química da sacarina.

Figura 15 – Curva de calibração média de nistatina para validação de metodologia analítica (linearidade).

Figura 16 – Estudo clínico piloto com pacientes com candidíase oral empregando suspensão oral e comprimidos bucais de nistatina (n = 12).

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Infecções por *Candida* spp. no homem (Adaptado de EGGIMANN *et al*., 2003).

Tabela 2 – Fatores predisponentes para infecção de candidíase oral (adaptado de EPSTEIN & POLSKY, 1998; FARAH *et al*., 2000; SHIP *et al*., 2007).

Tabela 3 – Tratamentos para candidáise oral (adaptado de NEVILLE *et al*., 2004).

Tabela 4 – Tratamentos para candidáise oral (adaptado de EPSTEIN & POLSKY, 1998; FARAH *et al*., 2000; NEVILLE *et al*., 2004).

Tabela 5 – Absorbância de soluções a partir de comprimido bucal placebo e de sacarina.

Tabela 6 – Valores médios de absorbância para a construção da curva de calibração média.

Tabela 7 – Resultados da análise de exatidão.

Tabela 8 – Resultados do ensaio de repetibilidade a 100%.

Tabela 9 – Resultados do ensaio de repetibilidade a 100% com outros analistas.

Tabela 10 – Descrição dos componentes das Formulações 1 e 2

Tabela 11 – Descrição dos componentes das Formulações A e B.

Tabela 12 – Caracterização dos comprimidos das Formulações A e B.

Tabela 13 – Estudo do sistema edulcorante para a Formulação C.

Tabela 14 – Estudo do sistema edulcorante para a Formulação D.

Tabela 15 – Caracterização dos comprimidos da Formulação D.

Tabela 16 – Descrição dos componentes da Formulação E.

Tabela 17 – Caracterização dos comprimidos das Formulação E.

Tabela 18 – Descrição dos componentes das Formulações F e G.

Tabela 19 – Descrição dos componentes das Formulações H e I.

Tabela 20 – Caracterização dos comprimidos das Formulações F e I.

Tabela 21 – Descrição dos componentes das Formulações J e K.

Tabela 22 – Caracterização dos comprimidos das Formulações J e K.

Tabela 23 – Descrição dos componentes das Formulações L e M.

Tabela 24 – Caracterização dos comprimidos das Formulações L e M.

Tabela 25 – Descrição dos componentes das Formulações N e O.

Tabela 26 – Caracterização dos comprimidos das Formulações N e O.

Tabela 27 – Avaliação de sabor da Formulação A.

Tabela 28 – Avaliação de sabor da Formulação B.

Tabela 29 – Avaliação de sabor da Formulação D.

Tabela 30 – Avaliação de sabor da Formulação E.

Tabela 31 – Avaliação de sabor da Formulação F.

Tabela 32 – Avaliação de sabor da Formulação I.

Tabela 33 – Avaliação de sabor da Formulação J.

Tabela 34 – Avaliação de sabor da Formulação K.

Tabela 35 – Avaliação de sabor da Formulação L.

Tabela 36 – Avaliação de sabor da Formulação M.

Tabela 37 – Avaliação de sabor da Formulação N.

Tabela 38 – Avaliação de sabor da Formulação O.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS – *Acquired Immunodeficiency Syndrome* / Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATCC – *American Type Culture Colection*

C – Concentração

CEP – Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

CMC – Carboximetilcelulose

CNS – Conselho Nacional de Saúde

DP – Desvio padrão

DPR – Desvio padrão relativo

Cps – Centipoise

EUA – Estados Unidos da América

F. BRAS. – Farmacopéia Brasileira

HIV – *Human Immunodeficiency Virus* / Vírus da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

HPMC – Hidroxipropilmetilcelulose

kgf – Quilograma-força

nm – Nanômetro

µm – Micrômetro

MS – Ministério da Saúde

N – Newton

pH – Potencial de hidrogênio iônico

%p/v – Concentração peso (g) por volume (mL)

%v/v – Concentração volume (mL) por volume (mL)

q.s.p. – Quantidade suficiente para

R – Coeficiente de correlação

rpm – Rotações por minuto

T1 – Uma semana, na qual os pacientes que fizeram uso de um medicamento (suspensão ou comprimidos) de nistatina

T2 – Duas semanas, na qual os pacientes que fizeram uso de um medicamento (suspensão ou comprimidos) de nistatina

UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro

UI – Unidades

USP – *The United States Pharmacopeia*

UV – Ultravioleta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 22

1.1 Nistatina 23

1.1.1 Características Gerais 23

1.1.2 Mecanismo de Ação e Aspectos Farmacológicos 25

1.1.3 Preparações Farmacêuticas contendo Nistatina 28

1.2 O Gênero *Candida* 30

1.3 Candidíases 33

1.3.1 Candidíase Oral 34

1.3.1.1 Fatores Predisponentes da Candidíase Oral 36

1.3.1.2 Manifestações Clínicas 40

1.3.1.2.1 Candidíase Pseudomembranosa Aguda 41

1.3.1.2.2 Candidíase Eritematosa Aguda 43

1.3.1.2.3 Estomatite Ulcerosa por Prótese 44

1.3.1.2.4 Quelite Angular 45

1.3.1.2.5 Candidíases Crônicas Hiperplásicas 47

1.4 Tratamento da Candidíase Oral 48

1.5 Comprimidos Bucais 50

1.5.1 Aspectos Gerais 50

1.5.2 Mucoadesivos ou Bioadesivos 55

1.5.2.1 Noveon AA1 ® 57

1.5.2.2 Carragenana 58

1.5.2.3 Carboximetilcelulose Sódica (CMC) 60

1.5.2.4 Quitosano 61

1.5.2 Matrizes Polissacarídeas ou Retardantes 62

1.5.2.1 Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) 64

1.6 Justificativa 66

2 OBJETIVOS 68

2.1 Objetivo Geral 69

2.2 Objetivos Específicos 69

3 MATERIAIS E MÉTODOS 70

3.1 Materiais 71

3.1.1 Matérias-primas 71

3.1.2 Reagentes 71

3.1.3 Equipamentos 72

3.2 Métodos 73

3.2.1 Desenvolvimento e Validação do Método de Análise da Nistatina 73

3.2.1.1 Especificidade 74

3.2.1.1.1 Análise de Teor de Nistatina Matéria-prima por Doseamento Microbiológico (USP 30, 2007) 74

3.2.1.1.1.1 Identificação da Nistatina Matéria-prima 74

3.2.1.1.1.2 pH 75

3.2.1.1.1.3 Teor de Nistatina Matéria-prima e Presente nos Comprimidos Bucais 75

3.2.1.2 Análise de Teor de Nistatina Matéria-prima por Espectrofotometria de 76

Absorção no UV

3.2.1.2 Linearidade 76

3.2.1.3 Exatidão 77

3.2.1.4 Repetibilidade 78

3.2.2 Produção dos Comprimidos Bucais de Nistatina 79

3.2.2.1 Desenvolvimento das Formulações 79

3.2.2.2 Escolha da Técnica de Preparação 80

3.2.2.2.1 Método de Compressão Direta 80

3.2.2.2.2 Método de Granulação Via Úmida 81

3.2.2.3 Caracterização dos Comprimidos Bucais 81

3.2.2.3.1 Peso Médio 82

3.2.2.3.2 Friabilidade 82

3.2.2.3.3 Dureza 83

3.2.2.3.4 Desintegração 83

3.2.3 Ensaio de Dissolução dos Comprimidos Bucais de Nistatina 83

3.2.3.1 Curva de Calibração 84

3.2.4 Ensaio para Ajuste de Sabor 85

3.2.5 Ensaio de Dissolução e Adesão dos Comprimidos Bucais na Cavidade Bucal (*in vivo)* 87

3.2.6 Ensaio Piloto Comparativo da Eficácia do Tratamento com Comprimidos Bucais e Suspensão Oral de Nistatina 87

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Desenvolvimento e Validação do Método de Análise da Nistatina 90

4.1.1 Especificidade 90

4.1.2 Linearidade 95

4.1.3 Exatidão 97

4.1.4 Repetibilidade 97

4.2 Produção dos Comprimidos Bucais de Nistatina 99

4.2.1 Escolha da Técnica de Preparação 99

4.2.2 Ajuste do Sabor 105

4.2.3 Avaliação da Influência dos Excipientes nas Formulações de Comprimidos Bucais de Nistatina 109

4.3 Avaliação de Sabor 122

4.4 Ensaio Clínico Piloto 131

5 CONCLUSÕES 133

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 136

1 INTRODUÇÃO

1.1 Nistatina

1.1.1 Características Gerais

A nistatina é um antifúngico extraído de culturas de *Streptomyces*, que foi descoberta em 1950 por Hazen e Brown, pesquisadoras dos Laboratórios de Pesquisas do Departamento de Saúde do Estado de Nova Iorque, EUA (TAVARES, 2001; GROESCHKE *et al*., 2006; HAC-WYDRO & DYNAROWICZ-LATKA, 2006a; HAC-WYDRO & DYNAROWICZ-LATKA, 2006b). A nistatina tem sido empregada na terapêutica por mais de 50 anos, porém seu uso recente está associado ao aumento número de casos de candidíases em pacientes com neoplasias, AIDS e outras desordens sistêmicas (CASIGLIA & WOO, 2000; DOROCKA-BOBKOWSKA *et al*., 2003; GROESCHKE *et al*., 2006; SHIP *et al*., 2007).

A nistatina pertence ao grupo dos polienos, classe de substâncias formadas por átomos de carbono com dupla ligação, e mais especificamente, do grupo dos tetraenos, que são polienos que apresentam quatro duplas ligações não-saturadas em seqüência (TAVARES, 2001; HAC-WYDRO & DYNAROWICZ-LATKA, 2006a; KATZUNG, 2006). Também é considerada um macrolídeo, já que possui uma estrutura química grande e cíclica (TAVARES, 2001; GILMAN *et al*., 2003). Devido à presença dos grupos carboxílicos e amino, que se encontram carregados em pH fisiológico, a nistatina é considerada uma molécula anfotérica, como liustrado na Figura 1 (CROY & KNOW, 2004; HAC-WYDRO & DYNAROWICZ-LATKA, 2006b).

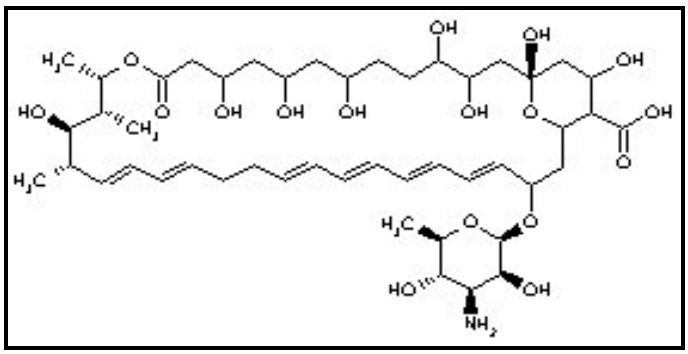

Figura 1 – Estrutura química da nistatina (adaptado de SILVA *et al*., 2003).

A nistatina é praticamente insolúvel em água (MARTINDALE, 1999; TAVARES, 2001; TALLURY *et al*., 2007), etanol, clorofórmio (MARTINDALE, 1999) e em saliva (TALLURY *et al*., 2007). Porém é bastante solúvel em dimetilformamida (MARTINDALE, 1999).

Esse polieno se apresenta como um pó higroscópico, de coloração amarela a marrom claro e de odor que se assemelha a cereais (MARTINDALE, 1999; GROESCHKE *et al*., 2006). O pH da suspensão aquosa a 3 %p/v está entre 6,0 e 8,0 (MARTINDALE, 1999; USP 30, 2007). Soluções e suspensões aquosas de nistatina começam a perder a atividade após a preparação. Calor, luz e presença de oxigênio aceleram a sua decomposição (INDEX MERK, 2006). Logo, o acondicionamento da nistatina deve ser em recipiente hermeticamente fechado, protegido da luz e a uma temperatura em torno de 2 a 8 ºC (MARTINDALE, 1999; GROESCHKE *et al*., 2006; USP 30, 2007). Após a abertura do recipiente, a nistatina deve ser armazenada no máximo a 25ºC e consumida no prazo de até 7 dias (GROESCHKE *et al*., 2006).

1.1.2 Mecanismo de Ação e Aspectos Farmacológicos

A nistatina é estruturalmente semelhante à anfotericina B, outro antifúngico polieno, e ambos possuem o mesmo mecanismo de ação. É efetiva contra a maioria das infecções causadas pelas espécies de *Candida* spp., porém na prática médica é empregada apenas na profilaxia e tratamento de candidíases superficiais de pele e mucosas (PATTON *et al*., 2001; TAVARES, 2001; GILMAN *et al*., 2003; CROY & KNOW, 2004; KATZUNG, 2006; SHIP *et al*., 2007), além de demonstrar atividades contra *Aspergillus*, *Cryptococcus* e outros fungos (CROY & KNOW, 2004; OFFNER *et al*., 2004).

A ação antifúngica da nistatina ocorre através da sua interação com ergosterol, esterol presente na membrana plasmática das células fúngicas, o que provoca uma desorganização funcional, devido à formação de canais transmembranares (TAVARES, 2001; HAC-WYDRO & DYNAROWICZ-LATKA, 2006a; SILVA *et al*., 2006). Por esses canais ocorre a saída de água e íons essenciais para a sobrevida celular, como potássio, amônio, magnésio, fosfato, além da perda de açúcares, ésteres de fosfato e nucleotídeos. Essas alterações levam à perda da permeabilidade seletiva das células fúngicas, que culmina em danos celulares, e posteriormente, na morte celular (TAVARES, 2001; DOROCKA-BOBKOWSKA *et al*., 2003; CROY & KNOW, 2004; GROESCHKE *et al*., 2006; SILVA *et al*., 2006).

Alguns autores propõem uma seqüência de três eventos para a ação da nistatina: (1) a ligação de um monômero do antibiótico com a membrana plasmática; (2) a formação de um oligomonômero e (3) a inserção deste na bicamada lipídica, gerando

um poro por onde ocorre o fluxo passivo de moléculas através da membrana, ilustrado na Figura 2. No entanto, ainda é controverso se o mecanismo de ação da nistatina leva realmente à formação de poros na membrana plasmática (SILVA *et al*., 2003; SILVA *et al*., 2006).

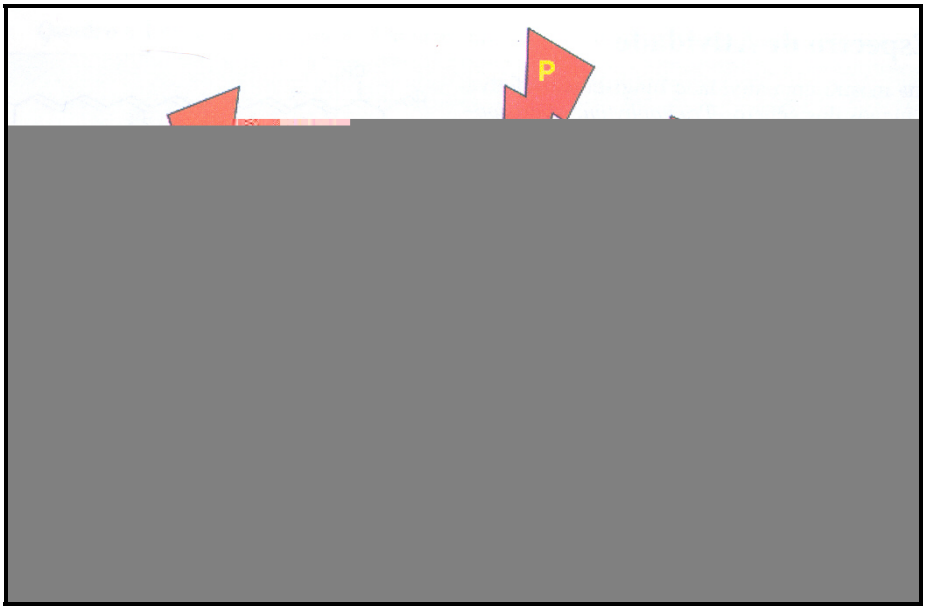

Figura 2 – Mecanismo de ação da nistatina, com detalhe para os poros formados na membrana plasmática e o fluxo de saída da célula de íons e moléculas importantes para sobrevida celular (adaptado de SIDRIM & MOREIRA, 1999).

A nistatina também se liga, mais fracamente, ao colesterol, outro tipo de esterol, presente na membrana plasmática das células de mamíferos. Essa ligação pode provocar efeitos adversos e tóxicos nessas células (TAVARES, 2001; SILVA *et al*., 2003; CROY & KNOW, 2004; HAC-WYDRO & DYNAROWICZ-LATKA, 2006a). Por essa razão, a nistatina é muito tóxica por via intramuscular e intravenosa, sendo capaz de causar hemólise, necrose e abscessos frios nos locais da injeção, devido à sua ligação

imediata com as membranas plasmáticas das hemácias, causando sua destruição (TAVARES, 2001; GILMAN *et al*., 2003; KATZUNG, 2006).

A nistatina é pobremente absorvida pela pele, mucosas ou trato gastrintestinal. Após a administração oral, a maior parte é encontrada inalterada nas fezes. Devido à sua alta toxicidez, ela não é empregada por via parenteral (TAVARES, 2001; ENCICLOPÉDIA DA SAÚDE, 2002; NEVILLE *et al*., 2004; SHIP *et al*., 2006).

De acordo com suas características farmacológicas, a nistatina é empregada para uso tópico, mesmo quando usada por via oral, desejando um efeito superficial na mucosa oral e digestiva (EPSTEIN & POLSKY, 1998; FARAH *et al*., 2000; TAVARES, 2001; KATZUNG, 2006; SHIP *et al*., 2006). No entanto, a apresentação de nistatina na forma lipossômica apresenta menores efeitos adversos, podendo ser administrada por via parenteral (PAUW, 2000; GILMAN *et al*., 2003; OFFNER *et al*., 2004; HAC-WYDRO & DYNAROWICZ-LATKA, 2006a).

Os efeitos adversos da nistatina, quando usada na forma tópica, são incomuns, podendo ocorrer episódios de náuseas, vômitos e diarréias. As reações alérgicas também são raras (TAVARES, 2001; AKPAN & MORGAN, 2002; GILMAN *et al*., 2003). Muitas vezes, as náuseas são relacionadas ao sabor extremamente desagradável da nistatina, o que pode limitar o uso pelo paciente, diminuindo a adesão ao tratamento (AKPAN & MORGAN, 2002; GILMAN *et al*., 2003; NEVILLE *et al*., 2004; MIMS & PARKER, 2006).

1.1.3 Preparações Farmacêuticas contendo Nistatina

Várias formas de apresentações farmacêuticas de nistatina são encontradas no mercado, destinadas à administração cutânea, vaginal ou oral. As infecções ungueais e as lesões cutâneas hiperqueratimizadas ou crostosas não respondem a esse fármaco (GILMAN *et al*., 2003; KATZUNG, 2006).

A nistatina para o tratamento da candidíase cutânea é encontrada em preparações farmacêuticas como pomadas, loções, cremes e pós, contendo 100.000 UI do fármaco por cada grama de medicamento (TAVARES, 2001; EVANS & GRAY, 2003; GILMAN *et al*., 2003). Na forma de pó é preferível o uso para lesões úmidas e deve ser aplicada 2 a 3 vezes ao dia, e pode estar associada a outros fármacos, como antibióticos e corticosteróides. Nas formas de creme, pomadas e loções, a nistatina deve ser administrada 2 vezes ao dia (GILMAN *et al*., 2003).

Para o tratamento da candidíase vaginal, a nistatina se apresenta na forma de creme, óvulos e comprimidos vaginais (TAVARES, 2001; GILMAN *et al*., 2003; DEVELOUX & BRETAGNE, 2005; McCATHIE, 2006). Os comprimidos vaginais contêm 100.000 UI de nistatina e devem ser introduzidos no canal vaginal 1 vez ao dia por 2 semanas (PATTON *et al*., 2001; GILMAN *et al*., 2003).

No tratamento da candidíase oral, orofaríngea e esofagiana, a nistatina se apresenta na forma de suspensão oral (TAVARES, 2001; GILMAN *et al*., 2003). A suspensão contém 100.000 UI de nistatina em cada mL, e deve ser administrada 3 a 4 vezes ao dia, bochechar o medicamento por alguns minutos e seguido de sua deglutição (TAVARES, 2001; GILMAN *et al*., 2003). Se o paciente não for corretamente instruído, pode expelir o medicamento, devido ao sabor amargo e não tratar a mucosa infectada.

Nesses casos, o sabor da nistatina pode ser disfarçado com sacarose. No entanto, esse excipiente pode provocar o desenvolvimento de cáries, principalmente as relacionadas à hipossalivação (EPSTEIN & POLSKY, 1998; AKPAN & MORGAN, 2002; GILMAN *et al*., 2003; NEVILLE *et al*., 2004).

Na candidíase oral e orofaríngea, além da suspensão oral, a nistatina ainda é encontrada nas formas farmacêuticas de pastilhas medicamentosas e comprimidos bucais. As pastilhas medicamentosas contêm 200.000 UI de nistatina. Devem se administrar 1 a 2 pastilhas, dissolvidas lentamente na cavidade oral, 4 a 5 vezes ao dia por 10 a 14 dias. Já os comprimidos bucais se apresentam na dose de 500.000 UI de nistatina e também devem dissolver lentamente na cavidade oral (TOMMASI, 1998; EPSTEIN & POLSKY, 1998; FARAH *et al*., 2000; PATTON *et al*., 2001; TAVARES, 2001; AKPAN & MORGAN, 2002; NEVILLE *et al*., 2004; BACCAGLINI *et al*., 2007; SHIP *et al*., 2007).

Na candidíase intestinal, o tratamento com nistatina pode ser realizado com a suspensão oral e com comprimidos, que devem ser deglutidos pelos pacientes (TAVARES, 2001; GILMAN *et al*., 2003).

AKPAN & MORGAN, 2002; SUDBERY *et al*., 2004). Na forma de levedura, as células se apresentam com formas esféricas ou ovais, e as hifas podem se estender em torno de 100 µm, compostas de filamentos longos e ramificados (FARAH *et al*., 2000).

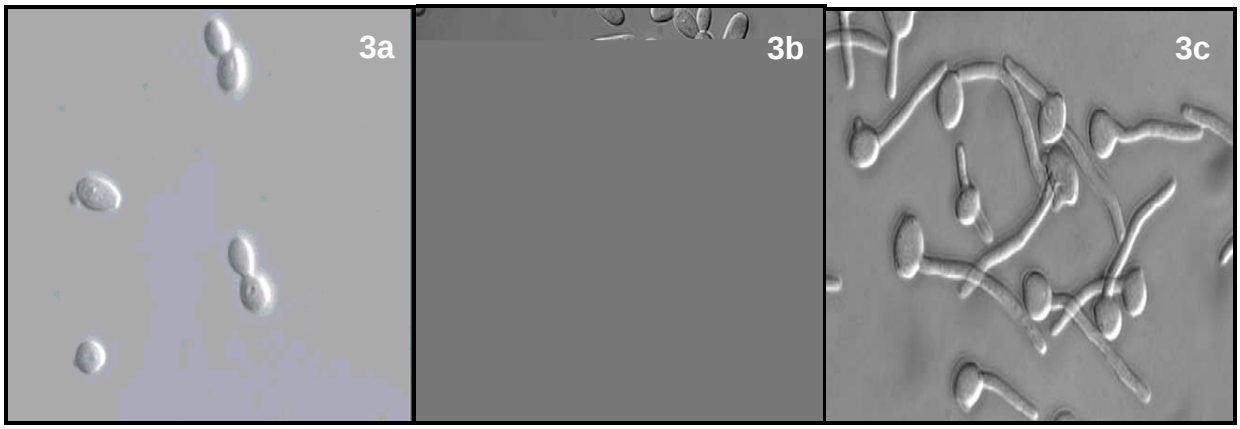

Figura 3 – Tipos morfológicos da *Candida albicans*: levedura (3a), pseudo-hifas (3b) e hifas (3c) (adaptado SUDBERRY *et al*., 2004).

A patogenia da espécie *Candida albicans* e de outras espécies do gênero está relacionada a alguns fatores de virulência, como a aderência às células epiteliais do hospedeiro, o dimorfismo (formação de micélio), a variabilidade fenotípica e a secreção de enzimas extracelulares (DOROCKA-BOBKOWSKA *et al*., 2003; EGGIMANN *et al*., 2003; SUDBERY *et al*., 2004; MENEZES *et al*., 2005; KADIR *et al*., 2007; SHIP *et al*., 2007).

A espécie *Candida albicans* produz um grupo de biomoléculas chamadas adesinas, que levam à adesão desse microrganismo às moléculas encontradas nas células do hospedeiro ou às próprias células. No hospedeiro, essa levedura pode ligar-se a proteínas extracelulares, como a fibronectina, a laminina, o fibrinogênio e colágenos do tipo 1 e 4 (CALDORONE & FONZI, 2001; WILLIS *et al*., 2001; DOROCKA-BOBKOWSKA *et al*., 2004;).

C*andida albicans* é capaz de alterar seu fenótipo, mudando de células leveduriformes unicelulares para formas de alongadas de crescimento, como pseudo-hifas e hifas. As formas de hifas e pseudo-hifas são invasivas, e esta propriedade proporciona a penetração nos tecidos do hospedeiro, sendo o primeiro estágio para a infecção do indivíduo (CALDORONE & FONZI, 2001; EGGIMANN *et al*., 2003; SUDBERRY *et al*., 2004; SHIP *et al*., 2007).

Além desses, outro fator de virulência encontrada nessa espécie é a produção de enzimas extracelulares, que têm sido relacionadas ás espécies não-*albicans*. Dentre as diversas enzimas produzidas, destacam-se as proteinases e as fosfolipases, capazes de promover a destruição nas membranas celulares das células do hospedeiro (CALDORONE & FONZI, 2001; EGGIMANN *et al*., 2003; MENEZES *et al*., 2005; SHIP *et al*., 2007). As fosfolipases degradam os fosfolipídios das membranas plasmáticas das células epiteliais do hospedeiro, que alteram as características da superfície dessas células, facilitando a aderência e, conseqüentemente, a infecção (KADIR *et al*., 2007). As proteinases são secretadas não só pela espécie *Candida albicans*, mas também por outras espécies, como *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. guillermondii* (CALDORONE & FONZI, 2001) e hidrolisam ligações peptídicas das proteínas presentes nas células do hospedeiro (CANDIDO *et al*., 2000; CALDORONE & FONZI, 2001; SHIP *et al*., 2007).

Em contrapartida, os hospedeiros saudáveis impedem o desenvolvimento da candidíase orofaríngea através de mecanismos. Dentre eles está à ação das glândulas salivares, impedindo a adesão do microrganismo e a produção de proteínas antifúngicas, como: lisozima, lactoferrina, histatinas, calprotectina e antileucoprotease. Além disso, a presença de linfócitos T que possuem hipersensibilidade por *Candida* spp.

e células fagocíticas, como neutrófilos e macrófagos, também são outras formas de impedir a invasão das leveduras patogênicas na mucosa oral (FARAH *et al*., 2000; AKPAN & MORGAN, 2002; SHIP *et al*., 2007).

1.3 Candidíases

As infecções fúngicas causadas pelo gênero *Candida* são conhecidas como candidíases. Também chamadas de candidoses, são causadas principalmente pela espécie *C. albicans* (TOMMANSI, 1998; NEVILLE *et al*., 2004; MENEZES *et al*., 2005). Porém, a infecção pode ser causada por outras espécies não-*albicans* (MENEZES *et al*., 2005; MENEZES & NEUFELD, 2006).

Normalmente, as espécies de *Candida* fazem parte da microbiota humana. Entretanto, uma vez rompido o equilíbrio biológico entre a microbiota e o organismo hospedeiro, as espécies de *Candida* têm a capacidade de provocar a infecção. Esse tipo de infecção é conhecida como oportunista (NEUFELD, 1999; AKPAN & MORGAN, 2002; MENEZES *et al*., 2005).

Essa patologia pode apresentar um quadro agudo, subagudo ou crônico, sendo ainda superficial ou profunda. Os processos patológicos produzidos são diversos e compreendem inflamação, formação de pus e resposta granulomatosa. Os locais mais acometidos são as mucosas orofaríngea e vaginal, pele e anexos, brônquios e pulmões e trato gastrintestinal, descritos na Tabela 1. Além disso, a doença pode se tornar sistêmica nas septicemias, endocardites, meningites, candidemias ou ainda candidíases disseminadas (NEUFELD, 1999; EGGIMANN *et al*., 2003; MENEZES & NEUFELD, 2006). Eggimann e colaboradores relatam um grande número de infecções induzidas por

Candida no homem, com prevalência para as infecções hematológicas, seguidas pelas superficiais e outras desordens (EGGIMANN *et al*., 2003).

Tabela 1 – Infecções por *Candida* spp. no homem (adaptado de EGGIMANN *et al*., 2003).

Infecções Hematológicas	Infecções Superficiais	Outras Desordens
Candidemia	Candidíase cutânea	Candidíase esofágica
Endoftalmites	Candidíase orofaríngea	Candidíase intestinal
Infecção do acesso vascular	Candidíase vaginal	Cistites
Tromboflebites séptica		Peritonites
Artrite		Bronquite
Osteomielite		
Espondilodiscites		
Meningites		
Pielonefrites		
Candidíase pulomonar		
Candidíase hepatosplênica		

1. 3.1 Candidíase Oral

A candidíase oral é a infecção bucal mais comum no homem, e se apresenta na forma de inúmeras manifestações clínicas, o que pode dificultar o seu diagnóstico (AKPAN & MORGAN, 2002; NEVILLE *et al*., 2004; DAVIES *et al*., 2006; SHIP *et al*., 2007).

Na cavidade oral, o gênero *Candida*, e mais comumente a espécie *Candida albicans*, é encontrado como pertencente à microbiota, sendo um microrganismo

comensal (EPSTEIN & POLSKY, 1998; TOMMANSI, 1998; FARAH *et al*., 2000, KADIR *et al*., 2007). Entre 30 a 80% das pessoas apresentam esse microrganismo na cavidade oral sem manifestar a infecção (EPSTEIN & POLSKY, 1998; AKPAN & MORGAN, 2002; NEVILLE *et al*., 2004).

A candidíase oral pode se manifestar em 20 a 80% das pessoas saudáveis, porém é mais comum em pacientes imunocomprometidos. O tecido oral é a principal porta de entrada para vários microrganismos oportunistas, inclusive *Candida* spp. Em indivíduos saudáveis, as defesas imunológicas limitam a proliferação de microrganismos patogênicos, diminuindo a ligação destes com os tecidos (KADIR *et al*., 2007; SHIP *et al*., 2007).

Essa infecção normalmente não causa maiores complicações, mas deve ser tratada para evitar uma infecção longa e crônica, ou ainda sistêmica. Também pode interferir na alimentação, causando perda do apetite e comprometimento das necessidades de hidratação e nutrientes (MENEZES *et al*., 2005; SHIP *et al*., 2007).

A incidência dessa infecção está relacionada com a idade, especialmente em pacientes neonatos e idosos (EPSTEIN & POLSKY, 1998; AKPAN & MORGAN, 2002; NEVILLE *et al*., 2004; SHIP *et al*., 2007). Sua manifestação clínica pode ocorre devido a três fatores: o estado imunológico do hospedeiro, o ambiente da mucosa oral e os fatores de virulência das espécies de *Candida* (CANDIDO *et al*., 2000; DOROCKA-BOBKOWSKA *et al*., 2003; NEVILLE *et al*., 2004).

1. 3.1.1 Fatores Predisponentes da Candidíase Oral

Embora, a transição do comensalismo para o desenvolvimento da infecção esteja associada às características de virulência do microrganismo, fatores predisponentes do hospedeiro são fundamentais para o surgimento da candidíase oral. Algumas espécies de *Candida* são extremamente patogênicas e levam à manifestação da patologia quando o paciente tem suas defesas imunológicas deficientes (FARAH *et al*., 2000; SOLL, 2002).

Outros fatores também predispõem a candidíase oral, como fatores locais na cavidade oral, algumas doenças sistêmicas, uso de medicamentos que diminuem a resposta imunológica da microbiota local, condições nutricionais, processos cirúrgicos invasivos e alterações hormonais, descritos na Tabela 2 (EPSTEIN & POLSKY, 1998; CASTRO *et al*., 2000; FARAH *et al*., 2000; REICHART & PHILIPSEN, 2000; AKPAN & MORGAN, 2002; DOROCKA-BOBKOWSKA *et al*., 2003; LU & WU, 2004; SHIP *et al*., 2007).

Dentre as patologias sistêmicas que predispõem a candidíase oral estão o diabetes não-tratado ou mal controlado, o neoplasia, a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e a imunossupressão (EPSTEIN & POLSKY, 1998; CASTRO *et al*., 2000; FARAH *et al*., 2000; DAVIES *et al*., 2006; SHIP *et al*., 2007).

Tabela 2 – Fatores predisponentes para candidíase oral (adaptado de EPSTEIN & POLSKY, 1998; FARAH *et al*., 2000; SHIP *et al*., 2007).

Fatores Locais	hipossalivação higiene oral uso de próteses dentárias mudanças na mucosa oral alterações na microbiota comensal oral
Alterações hormonais	diabetes não tratado hipotiroidismo hiperparatiroidismo
Patologias sistêmicas	AIDS neoplasias imunodeficiências síndrome de Sjögren
Agentes terapêuticos	antibióticos glicocorticóides quimioterápicos imunossupressores radioterapia (principalmente na região da cabeça e pescoço)
Nutrição	desnutrição nutrição enteral dieta rica em carboidratos deficiência nutricional de ferro e folato
Processos invasivos	cirurgias transplantes de órgãos

Os pacientes que apresentam o diabetes melito não-tratado ou mal controlado estão mais suscetíveis à candidíase oral (WILLIS *et al*., 2001; NEVILLE *et al*., 2004; SHIP *et al*., 2007). Isso pode ser explicado porque nos diabéticos há uma ocorrência maior de diversas espécies de *Candida*. No entanto, a relação entre o diabetes e a candidíase oral não está elucidada, apesar de ter sido demonstrado um aumento

significativo da adesão da *Candida* às células epiteliais destes pacientes, quando comparado às pessoas saudáveis (FARAH *et al*., 2000; WILLIS *et al*., 2001).

Além disso, Willis e colaboradores relatam que as interações entre as células epiteliais dos pacientes diabéticos e o microrganismo *Candida albicans* é complexa, porém alguns eventos podem ser sugeridos. Nas células do patógeno encontram-se moléculas CR-3-*like* e integrina-B1-*like,* tipos de adesinas, que se ligam a proteínas do hospedeiro que apresentam a seqüência de aminoácidos arginina-glicina-aspartato. Também são descritos componentes comuns de fribronectina, colágenos dos tipos 1 e 4 e laminina. Entretanto, esses fatores de virulência, que proporcionam adesão das células de *Candida* também podem ser encontrados em outros tipos de pacientes (WILLIS *et al*., 2001).

Já em pacientes acometidos por neoplasias, especialmente os tipos hematológicos (como leucemia e linfoma) e que fazem uso de quimioterapia sistêmica e radioterapia, principalmente na região da cabeça e pescoço, podem desenvolver a infecção por *Candida* (EPSTEIN & POLSKY, 1998; FARAH *et al*., 2000; DAVIES *et al*., 2006).

Também é percebido que pacientes que recebem a quimioterapia como tratamento de neoplasias podem desenvolver hipossalivação, o que pode ser explicado pela destruição das glândulas salivares, sendo mais um fator que predispõe a candidíase oral (EPSTEIN & POLSKY, 1998; FARAH *et al*., 2000; DAVIES *et al*., 2006; JHAM & FREIRE, 2006; SHIP *et al*., 2007). Somado a isso, a quimioterapia e a radioterapia podem causar uma desordem na integridade da mucosa oral, provocando um desequilíbrio com a microbiota bacteriana, o que favorece a colonização por *Candida* (EPSTEIN & POLSKY, 1998; JHAM & FREIRE, 2006; SHIP *et al*., 2007).

Os pacientes infectados pelo HIV freqüentemente desenvolvem a candidíase oral, pois possuem um ambiente favorável para o surgimento da infecção, devido ao seu comprometimento imunológico (CASIGLIA & WOO, 2000; BACCAGLINI *et al.*, 2007; SHIP *et al*., 2007). Esses pacientes, assim como os que fazem uso de terapias anticâncer, como quimioterapia e radioterapia, também são acometidos por uma hipofunção das glândulas salivares, contribuindo para o aparecimento dessa patologia oportunista (CEBALLOS-SALOBREÑA *et al*., 2004; BACCAGLINI *et al.*, 2007; SHIP *et al*., 2007).

A prevalência da candidíase oral ocorre em torno de 30% a 80% dos pacientes diagnosticados com AIDS (CASIGLIA & WOO, 2000; FARAH *et al*., 2000; SHIP *et al*., 2007). Essa infecção está presente em 40% dos pacientes infectados pelo HIV, quando a contagem de linfócitos $CD4^+$ é baixa (CASIGLIA & WOO, 2000; WINGETER *et al*., 2007). Sendo as células $CD4^+$ responsáveis pela defesa do organismo contra infecções por microrganismos, quanto menor seu número, maior a suscetibilidade de ser acometido por uma infecção (BACCAGLINI *et al*., 2007). Por outro lado, o uso da terapia antiretroviral pode diminuir drasticamente a prevalência de infecções oportunistas orais, incluindo a candidíase oral (FARAH *et al*., 2000; CEBALLOS-SALOBREÑA *et al*., 2004).

1. 3.1.2 Manifestações Clínicas

Clinicamente, a candidíase oral apresenta um amplo espectro de manifestações. Existem relatos de pacientes que se queixam de dor, perda do paladar, mudança na sensação do olfato, ardência ou sensação de como se a boca estivesse com revestimento, sensibilidade, desconforto oral e aversão à comida (EPSTEIN & POLSKY, 1998; PATTON *et al*., 2001; DAVIES *et al*., 2006).

A candidíase oral é encontrada em várias formas, com diversas manifestações clínicas e com muitos agentes que a predispõe. Esse fato leva a complicações para sua classificação quanto aos quadros agudos e crônicos, principalmente para pacientes portadores do HIV (EPSTEIN & POLSKY, 1998; FARAH *et al*., 2000; REICHART & PHILIPSEN, 2000; AKPAN & MORGAN, 2002).

A classificação das formas clínicas mais aceita é proposta por Lehner, que diferencia a candidíase oral em formas “agudas” e “crônicas”, da seguinte maneira (LEHNER, 1967; AXÉLL *et al*., 1997; TOMMASI, 1998; REICHART & PHILIPSEN, 2000):

- Formas agudas:
  -

– Hiperplásicas:

a) Candidíase bucal crônica

b) Candidíase leucoplásica

c) Candidíase associada a disfunções endócrinas

d) Candidíase cutâneo-mucosa localizada

e) Candidíase crônica difusa.

1. 3.1.2.1 Candidíase Pseudomembranosa Aguda

A candidíase pseudomembranosa é a forma clássica, mais reconhecida dessa infecção, ilustrada na Figura 4 (EPSTEIN & POLSKY, 1998; NEVILLE *et al*., 2004). É comumente conhecida como "*thrush*" ou "sapinho" (AKPAN & MORGAN, 2002; NEVILLE *et al*., 2004).

Esse tipo de candidíase se apresenta na forma de placas cremosas, brancas a amareladas, aderidas à mucosa jugal, ao palato duro e mole, ou à língua, e lembram queijo coalhado (EPSTEIN & POLSKY, 1998; FARAH *et al*., 2000; AKPAN & MORGAN, 2002; NEVILLE *et al*., 2004). As placas consistem em uma massa de hifas, leveduras, células epiteliais descamadas e fragmentos de tecido necrótico (FARAH *et al*., 2000; AKPAN & MORGAN, 2002; NEVILLE, 2004).

Figura 4 – Manifestação clínica da candidíase oral: candidíase pseudomembranosa aguda (adaptado de FARAH *et al*., 2000).

Estas placas podem ser removidas pela raspagem com um abaixador de língua ou pela fricção com uma compressa de gaze seca (NEVILLE *et al*., 2004). A mucosa adjacente pode estar normal ou apresentar uma inflamação eritematosa (FARAH *et al*., 2000; NEVILLE, 2004). Se ocorrer sangramento, provavelmente a mucosa terá sido afetada também por um outro processo, como o líquen plano ou pelo efeito de um quimioterápico para o tratamento de neoplasias (AKPAN & MORGAN, 2002; NEVILLE *et al*., 2004).

A candidíase pseudomembranosa também pode ser desenvolvida pela exposição do paciente a antibióticos de amplo espectro (eliminando bactérias competidoras) ou por comprometimento de seu sistema imunológico (EPSTEIN & POLSKY, 1998; FARAH *et al*., 2000; AKPAN & MORGAN, 2002; NEVILLE *et al*., 2004).

Freqüentemente, as disfunções imunológicas, encontradas em pacientes com doenças malignas (como leucemia e linfoma) e portadores de AIDS, estão associados à candidíase pseudomembranosa. Já os recém-nascidos e as crianças também podem

ser afetados, aparentemente pelo pouco desenvolvimento do seu sistema imune (EPSTEIN & POLSKY, 1998; FARAH *et al*., 2000; AKPAN & MORGAN, 2002; NEVILLE *et al*., 2004).

Normalmente, os sintomas são leves e consistem em sensação de queimação da mucosa bucal ou um gosto desagradável na boca, descrito como amargo ou salgado. Em outras situações, os pacientes se queixam de “bolhas”, que na verdade são placas elevadas, e não vesículas verdadeiras (NEVILLE *et al*., 2004).

1. 3.1.2.2 Candidíase Eritematosa Aguda

Diferentemente da forma pseudomembranosa, a candidíase eritematosa aguda não apresenta placas brancas ou outro componente branco (EPSTEIN & POLSKY, 1998; FARAH *et al*., 2000; NEVILLE *et al*., 2004). Está associada ao uso de corticosteróides e antibióticos de amplo espectro e em pacientes portadores de AIDS (EPSTEIN & POLSKY, 1998; FARAH *et al*., 2000; NEVILLE *et al*., 2004). Clinicamente, é caracterizada por áreas eritematosas no dorso da língua, palato ou mucosa oral. Também podem ser notadas lesões no dorso da língua e perda de papilas (EPSTEIN & POLSKY, 1998; FARAH *et al*., 2000; NEVILLE *et al*., 2004). Os pacientes acometidos com esse tipo de candidíase se queixam de sensação de queimação (NEVILLE *et al*., 2004).

Na candidíase eritematosa, a histopatologia é semelhante a outras formas de candidíase, apresentando pseudo-hifas e células epiteliais. A reação inflamatória é caracterizada por neutrófilos no epitélio e por infiltrado linfocítico (FARAH *et al*., 2000).

A candidíase eritematosa pode evoluir para um estado crônico, conhecida como candidíase atrófica crônica, nas formas de estomatite ulcerosa relacionada à prótese e quelite angular (TOMMASI, 1998; NEVILLE *et al*., 2004).

1. 3.1.2.3 Estomatite Ulcerosa por Prótese

Essa manifestação clínica é muito comum em pacientes que fazem uso de próteses, como sugere o seu nome (EPSTEIN & POLSKY, 1998; FARAH *et al*., 2000; NEVILLE *et al*., 2004; KADIR *et al*., 2007).

Esta condição é caracterizada pela apresentação variável de eritema, podendo ser acompanhada por petéquias hemorrágicas na mucosa do palato, limitado à área recoberta pela prótese total, demonstrada na Figura 5. A prótese cobrindo a mucosa do palato predispõe à proliferação de *Candida* spp. Geralmente não há dor, mas freqüentemente está associada à quelite aguda (EPSTEIN & POLSKY, 1998; FARAH *et al*., 2000; NEVILLE *et al*., 2004).

Os pacientes acometidos por esse tipo de candidíase admitem usar as dentaduras continuamente, removendo somente para limpeza (EPSTEIN & POLSKY, 1998; NEVILLE *et al*., 2004; KADIR *et al*., 2007). Outros fatores, como o acúmulo de bactérias, a redução de saliva e a irritação mecânica, podem estar relacionados à estomatie por prótese. Essa manifestação é encontrada em 50% dos pacientes que fazem uso de prótese (FARAH *et al*., 2000). Também está relacionada a pacientes HIV positivos (SHIP *et al*., 2007).

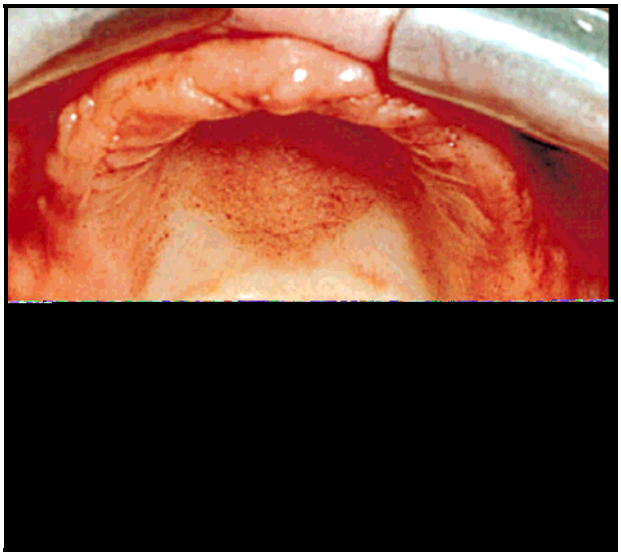

Figura 5 – Manifestação clínica da candidíase oral: estomatite ulcerosa por prótese (adaptado de FARAH *et al*., 2000).

Em amostras de biopsia de estomatite por prótese dificilmente são encontradas hifas de *Candida* spp. penetrando verdadeiramente a camada queratinizada do epitélio do hospedeiro. Logo, o critério de diagnóstico de invasão do tecido do hospedeiro não pode ser empregado para evidenciar esse tipo de patologia (FARAH *et al*., 2000; NEVILLE *et al*., 2004).

1. 3.1.2.4 Quelite Angular

A quelite angular é o envolvimento dos ângulos da boca (nas comissuras labiais), caracterizada por eritema, fissuração e descamação, apresentada na Figura 6 (EPSTEIN & POLSKY, 1998; FARAH *et al*., 2000; AKPAN & MORGN, 2002; NEVILLE *et al*., 2004). A infecção por *Candida* spp. pode estar associada a *Staphylococcus aureus* (EPSTEIN & POLSKY, 1998; NEVILLE *et al*., 2004).

É freqüente em pacientes idosos, com dimensão vertical reduzida e sulcos nos cantos da boca, onde a saliva tende a se acumular, retendo umidade, o que propicia a infecção por *Candida* spp. (NEVILLE *et al*., 2004; AZUL & TRANCOSO, 2006).

Normalmente, a quelite angular não se estende à pele perioral. Porém a manutenção da umidade das comissuras da boca (através do hábito de morder os lábios, por exemplo) pode provocar queilocandidose, que se apresenta na forma de lesões exfoliativas da pele perioral (NEVILLE *et al*., 2004).

Figura 5 – Manifestação clínica de candidíase oral: quelite angular (adaptado de FARAH *et al*., 2000).

A anemia ferropriva ou deficiência de vitamina B12 são fatores predisponentes para o aparecimento desse tipo de candidíase (FARAH *et al*., 2000; AKPAN & MORGN, 2002, LU & WU, 2004) e está associada a pacientes HIV positivos (SHIP *et al*., 2007).

1. 3.1.2.5 Candidíases Crônicas Hiperplásicas

Alguns pacientes podem apresentar manifestações clínicas na forma de placas brancas não removíveis. Quando este fato ocorre, são denominadas de candidíases crônicas hiperplásicas. Essas formas de candidíases são menos comuns (NEVILLE *et al*., 2004).

Clinicamente, se apresentam na forma de lesões crônicas, com discreta elevação, que variam para lesões pequenas, palpáveis, translúcidas, de coloração esbranquiçada (FARAH *et al*., 2000; NEVILLE *et al*., 2004; AZUL & TRANCOSO, 2007). As lesões se apresentam na língua, na mucosa jugal e no palato (FARAH *et al*., 2000; NEVILLE *et al*., 2004).

A candidíase cutâneo-mucosa é um tipo de candidíase bucal grave, considerada como um componente de um grupo raro de desordens imunológicas. Diversas condições imunológicas têm sido identificadas e relacionadas à infecção por *Candida* spp. Normalmente, os casos não são freqüentes, mas o problema imunológico, quando detectado, se desenvolve durante os primeiros anos de vida, juntamente quando também ocorre a infecção por *Candida* spp. (NEVILLE *et al*., 2004).

Outro tipo de candidíase hiperplásica é a candidíase associada a disfunções endócrinas. Essa manifestação clínica de candidíase oral, como o nome sugere, está relacionada a desordens endócrinas e também a anemia ferropriva (LU & WU, 2004; NEVILLE *et al*., 2004). Os distúrbios endócrinos envolvidos podem ser o diabete melito, o hipotiroidismo, o hipoparatireoidismo e a doença de Addison (NEVILLE *et al*., 2004).

1.4 Tratamento da Candidíase Oral

O tratamento da candidíase oral deve ser específico para cada paciente, de acordo com o seu estado de saúde, a apresentação clínica e a gravidade da infecção, a probabilidade de cooperação, dor bucal e a capacidade de usar um agente tópico (SILVERMAN *et al*., 2004).

Na candidíase oral, uma das formas de tratamento é a higienização e o emprego de agentes tópicos (AKPAN & MORGAN, 2002).

A higienização envolve a limpeza dos dentes, da cavidade oral, da língua, das próteses, quando presentes, diariamente. As próteses devem desinfectadas e removidas à noite ou por pelo menos seis horas por dia. A desinfecção deve ser feita com uma solução anti-séptica, como clorexidina, que é mais eficaz que a escovação. Isso se deve à presença de superfícies irregulares e porosas nas próteses, onde microrganismos podem aderir facilmente. Quando são empregados antifúngicos tópicos, a prótese deve ser retirada para proporcionar um contato direto entre o fármaco e a mucosa oral (AKPAN & MORGAN, 2002; KADIR *et al*., 2007).

A clorexidina atua no controle da colonização de *Candida* spp. e pode auxiliar no tratamento inicial da candidíase oral, embora seja comercializada para o controle da placa dental (AKPAN & MORGAN, 2002; SILVERMAN *et al*., 2004; KADIR *et al*., 2007). Além disso, o emprego concomitante de clorexidina com nistatina inativa ambos os fármacos. Logo, essa combinação terapêutica deve ser evitada (AKPAN & MORGAN, 2002; SILVERMAN *et al*., 2004).

O tratamento tópico é recomendado como a primeira opção no tratamento da candidíase oral sem complicações, e após a terapia sistêmica dos casos mais graves

dessa enfermidade (ELLEPOLA & SAMARANAYAKE, 2000; AKPAN & MORGAN, 2002). A terapia tópica é reservada àqueles casos em que as lesões são bem delimitadas (ELLEPOLA & SAMARANAYAKE, 2000), sendo empregada para evitar os efeitos adversos causados pelo tratamento sistêmico e a ocorrência de interações medicamentosas (TAVARES, 2001; AKPAN & MORGAN, 2002).

Na terapia tópica, os agentes terapêuticos empregados são os polienos (nistatina e anfotericina B) e os azóis (itraconazol, miconazol e clotrimazol) (AKPAN & MORGAN, 2002; GILMAN *et al*., 2003; NEVILLE *et al*., 2004), que estão disponíveis sob a forma de soluções e suspensões para bochechos, pastilhas medicamentosas, comprimidos bucais e cremes e géis de uso oral, descritos na Tabela 3 (TOMMASI, 1998; EPSTEIN & POLSKY, 1998; FARAH *et al*., 2000; PATTON *et al*., 2001; TAVARES, 2001; AKPAN & MORGAN, 2002; NEVILLE *et al*., 2004; SIDRIM & MORERIRA, 2004; BACCAGLINI *et al*., 2007; SHIP *et al*., 2007).

Os antifúngicos azóis, diferentemente dos polienos, inibem a biossíntese de ergosterol, bloqueando a enzima 14-alfa demetilase, presente no citocromo P-450 da célula fúngica, e, por conseguinte, impedindo a dimetilação do precursor lanosterol em ergosterol. Essa propriedade dos azóis altera a função da membrana celular, aumentando a sua permeabilidade (NEVILLE *et al*., 2004; SILVERMAN *et al*., 2004).

O tratamento sistêmico é apropriado para pacientes refratários ao tratamento tópico ou que apresentem alto risco de desenvolvimento de infecção sistêmica (AKPAN & MORGAN, 2002; SIDRIM & MORERIRA, 2004). Esse tratamento utiliza a anfotericina B e os azóis cetoconazol, fluconazol, e itraconazol (EPSTEIN & POLSKY, 1998; NEVILLE *et al*., 2004).

Tabela 3 – Tratamentos para candidíase oral (adaptado de EPSTEIN & POLSKY, 1998; FARAH *et al*., 2000; NEVILLE *et al*., 2004).

Fármacos Antifúngicos	Tratamento tópico	Tratamento sistêmico	Formas Farmacêuticas
Nistatina	X	-	Suspensão, pastilhas e comprimidos bucais
Anfotericina B	X	X	Suspensão, pastilhas
Cetoconazol	-	X	
Clotrimazol	X	-	Pastilhas
Miconazol	X	-	Creme, pastilhas
Fluconazol	-	X	Cápsulas, comprimidos
Itraconazol	-	X	Solução

1.5 Comprimidos Bucais

1.5.1 Aspectos Gerais

Sabe-se que a eficácia da nistatina está relacionada com seu tempo de contato com a mucosa oral, onde se encontra o agente causador da infecção. Dessa forma, se faz necessário o uso de várias doses do fármaco durante o dia (PATTON *et al*., 2001; ENCICLOPÉDIA DA SAÚDE, 2002; GILMAN *et al*., 2003; NEVILLE *et al*., 2004). Somado a isso, o tratamento tópico da candidíase oral causa menos efeitos adversos e aumenta a concentração do fármaco na cavidade oral, o que pode proporcionar o sucesso terapêutico (CODD & DEASY, 1998).

Nesse contexto, observa-se a necessidade do desenvolvimento de formas farmacêuticas orais que possibilitem o contato mais direto e prolongado da nistatina com a mucosa oral, com a liberação gradual do fármaco, diminuindo a necessidade de repetidas doses durante o dia (PATTON *et al*., 2001; NEVILLE *et al*., 2004). No entanto, no Brasil a nistatina para o tratamento da candidíase oral apenas se apresenta na forma

de suspensão oral, que possui poder residual pequeno, pois é administrada na forma de bochechos com sua posterior deglutição (GILMAN *et al*., 2003; AKSUNGUR *et al*., 2004).

Dentre as formas farmacêuticas orais que se dissolvem lentamente na cavidade bucal encontram-se as pastilhas, os pirulitos medicamentosos e os comprimidos bucais (CODD & DEASY, 1998; ANSEL *et al*., 2000; CHOI & KIM, 2000; GIUNCHEDI *et al*., 2001; HOWELL *et al*., 2002; SCHACHTEL *et al*., 2002; KHURSHUDIAN, 2003; LANGOTH *et al*., 2005). Todavia, os pirulitos medicamentosos são apresentações farmacêuticas que têm sua produção industrial proibida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), restringindo sua preparação ao ambiente magistral.

Em contrapartida, as pastilhas são formas farmacêuticas sólidas de maior aceitação pelo paciente e produtividade compatível com a escala industrial. No entanto, as pastilhas tradicionais, por possuírem grande quantidade de açúcar, são mais suscetíveis à contaminação microbiana. Esse problema pode ser contornado pela utilização de derivados deste excipiente, como o sorbitol, o maltitol, a maltose e similares. A produção de pastilhas medicamentosas é realizada por moldagem ou por compressão, empregando-se máquina de compressão (ANSEL *et al*., 2000; LACHMAN *et al*., 2001).

Os comprimidos bucais são formas farmacêuticas sólidas e são produzidos por compressão, procedimento empregado para a produção dos vários tipos de comprimidos (DUCHÊNE & PONCHEL, 1997; ANSEL *et al*., 2000; LACHMAN *et al*., 2001). Esse método de fabricação, largamente empregado pela indústria farmacêutica, é bem conhecido e reprodutível, sendo uma grande vantagem o uso desta apresentação farmacêutica, pois garante precisão na dosagem (ANSEL *et al*., 2000; LACHMAN *et al*., 2001; AULTON, 2005).

A compressão é um método de fabricação de comprimidos que pode ser realizado através de 3 tipos de procedimentos: a compressão direta, a granulação por via úmida e a granulação por via seca (ANSEL *et al*., 2000; LACHMAN *et al*., 2001).

A compressão direta é a forma mais simples, pois consiste na mistura de pós e sua posterior compressão. No entanto, muitos fármacos não são diretamente compressíveis, o que limita o uso desse método de fabricação. Para contornar essa situação, a indústria farmacêutica emprega excipientes que se permitem comprimir diretamente (ANSEL *et al*., 2000; LACHMAN *et al*., 2001; KLEINEBUDDE, 2004).

A granulação por via úmida é a forma mais comumente empregada na produção de comprimidos. Consiste na (1) pesagem e mistura de pós, que compõe a fase interna do comprimido, (2) umedecimento da mistura de pós com um líquido de granulação, (3) formação de grânulos ou grãos, (4) secagem destes grânulos, (5) calibração do granulado, (6) mistura dos grânulos aos pós, que compõem a fase externa e (7) compressão dessa mistura (ANSEL *et al*., 2000; LACHMAN *et al*., 2001; CURY *et al*., 2007).

Por fim, na granulação por via seca ocorre a formação de granulado, porém, como o próprio nome sugere, sem a adição de um líquido de granulação. Esse método consiste numa (1) pré-compactação de uma mistura de pós, que levam à produção de comprimidos grandes, (2) fragmentação desses comprimidos, (3) granulação, (4) calibração do granulado e (5) compressão. Por esse método, o fármaco ou o diluente precisa ter propriedades coesivas para formação dos comprimidos (ANSEL *et al*., 2000; LACHMAN *et al*., 2001; KLEINEBUDDE, 2004).

Os comprimidos bucais são tipos de comprimidos que ficam retidos na boca, destinados a dissolver lentamente na cavidade oral, onde liberam o fármaco. Esse pode

apresentar efeito farmacológico no local da administração (uso tópico) ou ser absorvido através da mucosa oral, causando efeito sistêmico (uso sistêmico) (DUCHÊNE & PONCHEL, 1997; ANSEL *et al*., 2000; LACHMAN *et al*., 2001; AULTON, 2005).

Os fármacos que possuem efeito sistêmico e são administrados em comprimidos bucais atravessam a mucosa oral, chegam aos vasos que irrigam a região jugal (bochechas) e, posteriormente à circulação sistêmica, sem passar pelo sistema porta. Por outro lado, os fármacos administrados em comprimidos comuns, que são absorvidos no trato gastrintestinal, alcançam à circulação mesentérica, passando pelo fígado através do sistema porta (LACHMAN *et al*., 2001).

Dessa forma, os fármacos que são veiculados em comprimidos bucais e que causam efeito sistêmico não sofrem efeito hepático de primeira passagem. Logo essa forma farmacêutica é extremamente interessante no emprego de fármacos que sejam lábeis às enzimas hepáticas, aumentando sua biodisponibilidade (DUCHÊNE & PONCHEL, 1997; REMUÑÁN-LÓPEZ *et al.*, 1998; LACHMAN *et al*., 2001; ÌKINCI *et al.*, 2004; LANGOTH *et al*., 2005). Além disso, os comprimidos bucais podem veicular fármacos degradados pelo meio gástrico ou que apenas estão disponíveis apenas em preparações parenterais (REMUÑÁN-LÓPEZ *et al*., 1998; ANSEL *et al*., 2000; LACHMAN *et al*., 2001; LANGOTH *et al*., 2005; CAPPELO *et al*., 2006).

Os comprimidos normalmente são pequenos e planos, porque devem ficar alojados entre a bochecha e os dentes, como ilustrado na Figura 7 (ANSEL *et al*., 2000; LACHMAN *et al*., 2001; SUDHAKAR *et al*., 2006). No entanto, seu tamanho é uma de suas limitações, já que devem apresentar um contato íntimo com a mucosa oral (AULTON, 2005; SUDHAKAR *et al*., 2006).

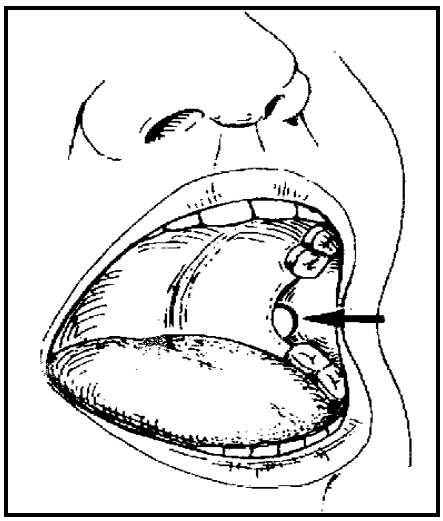

Figura 7 – Esquema da administração dos comprimidos bucais (adaptado de www.drum.amedd.army.mil, acesso em 19 de outubro de 2007).

Já os fármacos de efeito local são usados no tratamento de patologias da cavidade oral, como antibióticos, antifúngicos e anti-sépticos, para o tratamento de doenças periorais, infecções fúngicas, estomatites e anestesia local (DUCHÊNE & PONCHEL, 1997; GIUNCHEDI, *et al*., 2001; LLABOT *et al*., 2004; SUDHAKAR *et al*., 2006).

Os comprimidos bucais são isentos de desintegrantes, excipiente farmacêutico empregado para a promoção da desestruturação dos comprimidos em partículas menores após a administração, pois seu objetivo é a dissolução lenta na boca, que pode ocorrer num período de 15 a 30 minutos (ANSEL *et al*., 2000; LACHMAN *et al*., 2001). Também podem conter edulcorantes, outro tipo de excipiente farmacêutico que auxilia no mascaramento do sabor desagradável de certos fármacos, a exemplo da nistatina (LACHMAN *et al*., 2001; GILMAN *et al*., 2003).

Esses comprimidos são freqüentemente acrescidos de mucoadesivos e matrizes retardantes (ou polissacarídeas), que modificam a liberação de fármacos (LOPES *et al*., 2005; NERURKAR *et al*., 2005; SMART *et al*., 2005; SUDHAKAR *et al*., 2006). Os mucoadesivos são excipientes que elevam a adesão entre a forma farmacêutica e a mucosa oral, garantindo um contato mais íntimo. A adesão ocorre na presença de saliva, que leva à formação de filme viscoso e adesivo (DUCHÊNE & PONCHEL, 1997; SUDHAKAR *et al*., 2006). Já as matrizes polissacárideas são adjuvantes farmacêuticos empregados com objetivo de prolongar a liberação de fármacos, devido às suas propriedades de intumescimento (LOPES *et al*., 2005; NERURKAR *et al*., 2005).

1.5.2 Mucoadesivos ou Bioadesivos

A bioadesão é definida como a capacidade de um material aderir a um substrato biológico, e foi empregada pela primeira vez como uma ferramenta na área de tecnologia farmacêutica há 25 anos atrás (DUCHÊNE & PONCHEL, 1997; SALAMAT-MILLER *et al*., 2005; SMART *et al*., 2005; SUDHAKAR *et al*., 2006). Quando esse substrato é uma mucosa, esse fenômeno é conhecido como mucoadesão (SALAMAT-MILLER *et al*., 2005; SUDHAKAR *et al*., 2006). Pode ser vantajosa para aumentar absorção de fármacos através de diversas vias de administração, como a nasal, ocular, intestinal, vaginal e oral. Naturalmente, as formas farmacêuticas correspondentes devem ser adaptadas para esse fim (DUCHÊNE & PONCHEL, 1997; SMART *et al*., 2005).

Os mucoadesivos são polímeros, um termo genérico para macromoléculas com inúmeras subunidades estruturais repetidas, conectadas por ligações químicas covalentes. As subunidades, ou monômeros, dos polímeros podem ser idênticas,

similares ou subunidades moleculares complementares. Os monômeros são pequenas moléculas de peso molecular baixo a moderado, que se ligam durante uma reação de polimerização. Os tipos de monômeros garantem as propriedades químicas dos polímeros que formam, como flexibilidade, solubilidade e força. Podem de ser de origem sintética ou natural (MANO & MENDES, 1999; WAN *et al*., 2002; SUDHAKAR *et al*., 2006).

Os mucoadesivos empregados em comprimidos bucais são polímeros solúveis em água. Formam líquidos viscosos quando hidratados com água (presente na saliva), aumentando seu tempo de retenção com a mucosa oral, resultando em interações adesivas (SMART *et al*., 2005; SUDHAKAR *et al*., 2006). Possuem características físico-químicas como hidrofilicidade, devido aos numerosos grupos que fazem ligação hidrogênio, flexibilidade para interpenetração com o muco e o tecido epitelial, e propriedades viscoelásticas (SALAMAT-MILLER *et al*., 2005; SMART *et al*., 2005; SUDHAKAR *et al*., 2006).

Nos comprimidos bucais, os mucoadesivos se comportam numa seqüência de eventos. Primeiro, é necessário um contato íntimo entre o comprimido e a mucosa oral, que é mais fácil de obter quando comparado a outras mucosas, como por exemplo, a mucosa vaginal. Na boca, um bom contato pode ser obtido, exercendo uma ligeira pressão sobre a mucosa. Esse contato é necessário para permitir um umedecimento adequado do polímero mucoadesivo contido no comprimido bucal pela saliva (DUCHÊNE & PONCHEL, 1997; SALAMAT-MILLER *et al*., 2005).

Nesse momento, um segundo fenômeno está ocorrendo: o intumescimento do polímero biodesivo, disponibilizando as cadeias do polímero, levando a interpenetração do polímero com as cadeias do muco. Os polímeros carregados são mais interessantes

para o intumescimento, pois as cargas no interior do polímero levam a uma concentração iônica da trama polimérica, criando uma pressão osmótica que facilita a entrada de água no interior desta malha. O terceiro fenômeno é a criação de ligações interfaciais entre as cadeias interpenetradas (DUCHÊNE & PONCHEL, 1997).

Essas ligações são interações entre os mucoadesivos e a mucosa oral, e ocorrem através de forças intermoleculares repulsivas ou atrativas, como forças eletrostáticas, que nesse caso possuem menor contribuição, forças repulsivas estéricas, interações hidrofóbicas, ligações covalentes e forças de hidratação (SMART *et al*., 2005; SUDHAKAR *et al*., 2006). As interações atrativas compreendem forças fracas, como interação de Van der Waals, interações eletrostáticas, ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas, e interações fortes, como ligações covalentes. Já as interações repulsivas ocorrem através das interações eletrostáticas ou interações estéricas (SMART *et al*., 2005; SUDHAKAR *et al*., 2006).

Dentre os inúmeros polímeros mucoadesivos disponíveis para o desenvolvimento de formas farmacêuticas bucais, foram empregados o noveon AA1 ®, o quitosano comercial, a carragenana e a carboximetilcelulose (SMART *et al*., 2005; SUDHAKAR *et al*., 2006).

1.5.2.1 Noveon AA1 ®

Noveon AA1 ® é o nome comercial do policarbofil, um polímero ácido poliacrílico que possui ligações cruzadas com divinil glicol. Por ser insolúvel em água, é considerado um hidrogel. A viscosidade de uma solução aquosa a 1 %p/v varia de 2.000

a 2.500 cps (TAMBURIC & CRAIG, 1995; SLOVIN & ROBINSON, 1997; GUPTA *et al*., 2001; SILVA *et al*., 2002; KOCKISH *et al*., 2005; SUDHAKAR *et al*., 2006).

Esse polímero possui massa molar média ponderal em torno de 2,2 x 10^5, é sintetizado com 0,5 %p/p de divinil glicol e o seu intumescimento depende do pH, aumentando de acordo com o aumento do pH (SLOVIN & ROBINSON, 1997; SUDHAKAR *et al*., 2006).

A propriedade mucoadesiva do noveon AA1 ® se deve a presença de grupamentos de ácido carboxílico não-ionizados, que interagem com o muco através das ligações do tipo hidrogênio (KOCKISCH *et al*., 2005; SUDHAKAR *et al*., 2006).

1.5.2.2 Carragenana

Carragenana é o nome genérico para uma família de galactanas sulfatadas, um tipo de polissacarídeo, extraídas de certas espécies de algas marinhas vermelhas (GUPTA *et al*., 2001; VAN VELDE, 2007). São compostas de subunidades alternando (→3)-β-D-galactopiranose (G-unidade) e (→4)-α-D-galactopiranose (D-unidade) ou 3,6-anidro-α-D-galactopiranose (DA-unidade), formando dissacarídeos de unidades repetidas, como ilustrado na Figura 8 (GUPTA *et al*., 2001; VAN VELDE, 2007).

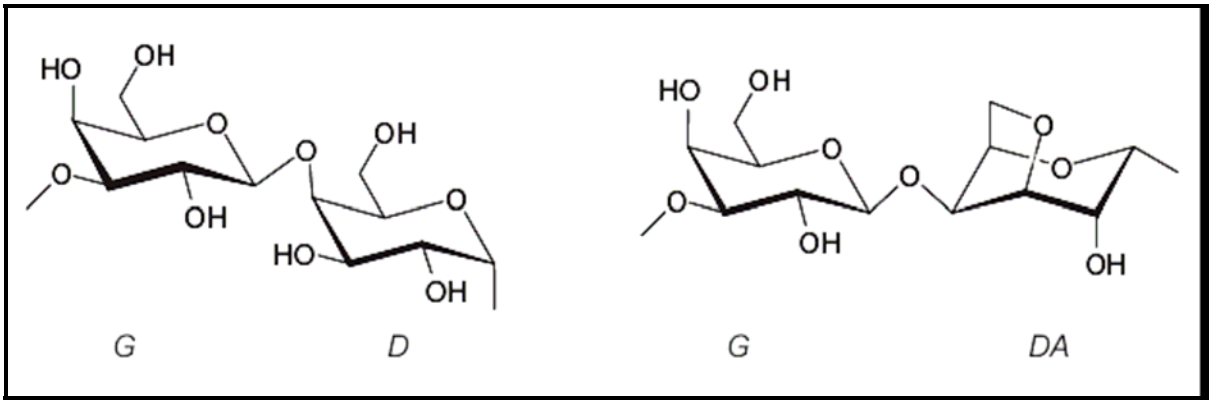

Figura 8 – Dissacarídeos que formam as carragenanas (adaptado de VAN VELDE, 2007).

As carragenanas comerciais são classificadas em 3 tipos: *iota*-carragenana, *lambda*-carragenana e *kappa*-carragenana. A *iota*-carragenana apresenta a subunidade G sulfatada no carbono quatro e a subunidade DA sulfatada no carbono dois, enquanto a *lambda*-carragenana apresenta a subunidade G sulfata no carbono dois e a subunidade D sulfatada nos carbonos dois e seis. Já a *kappa*-carragenana apresenta a subunidade G sulfatada no carbono quatro e a subunidade DA sem substituições (SUDHAKAR *et al*., 2006; VAN VELDE, 2007).

Empregadas na indústria de alimentos como agente suspensor, de gelificação e estabilização, têm sua segurança comprovada (GUPTA *et al*., 2001). Por apresentarem diferentes dissacarídeos, cada tipo apresenta propriedades distintas, como a reologia e a solubilidade (SUDHAKAR *et al*., 2006).

São carregadas positivamente e podem se apresentar ligadas a sódio, potássio, cálcio e magnésio. Todas as soluções dos 3 tipos de carragenanas são pseudoplásticas e apresentam viscosidade reversível com aumento da temperatura. As soluções são mais estáveis na faixa de pH entre 6 e 10 (NERURKAR *et al*., 2005; SUDHAKAR *et al*., 2006).

1.5.2.3 Carboximetilcelulose (CMC)

A carboximetilcelulose é um polímero aniônico, derivado da celulose. Mais precisamente, é um tipo de éter de celulose, obtida a partir da reação química da celulose e com o hidróxido de sódio, e subseqüente reação do produto com o ácido monocloroacético, ilustrado na Figura 9. Possui aplicações nas indústrias têxtil, farmacêutica, alimentícia e de papéis (PUSHPAMALAR *et al*., 2006; SUDHAKAR *et al*., 2006).

A carboximetilcelulose apresenta massa molar média ponderal de 9×10^4 a 7×10^5 e as soluções a 1 %p/v apresentam 1.200 cps de viscosidade. É encontrada na forma de pó, com coloração de branco a creme, higroscópica, isenta de aglomerações, inodora, insípida, possuindo uma ampla faixa de viscosidade, com ótima solubilidade em água fria ou quente. Nas concentrações usuais, não interfere nas propriedades organolépticas do produto a ser adicionado; é fi

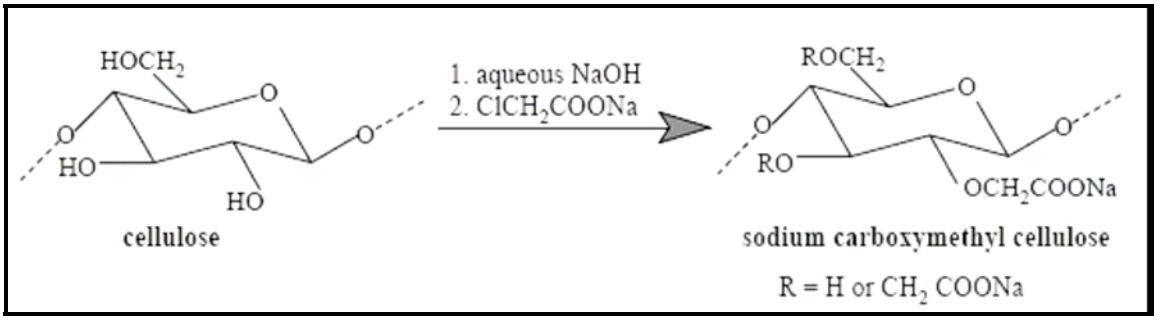

Figura 9 – Reação para obtenção da carboximetilcelulose (adaptado de PUSHPAMALAR *et al*., 2006).

1.5.2.4 Quitosano

O quitosano é um biopolímero polissacarídeo muito abundante, obtido a partir da quitnia, por desacetilação alcalina. A quitina é encontrada em exoesqueleto de crustáceos, na cutícula de insetos e na parede celular de células fúngicas (GUIBAL, 2005; SUDHAKAR *et al*., 2006).

O quitosano é carregado positivamente e contém unidades glicosaminas e acetilglucosamina, conforme a Figura 10. Apresenta grupos amino que conferem suas características de comportamento catiônico em solução ácida e afinidade a íons metálicos (GUIBAL, 2005; SUDHAKAR *et al*., 2006). Além disso, apresenta caráter hidrofílico devido à presença de inúmeros grupos hidroxilas (GUIBAL, 2005). Logo, a mucoadesão desse polímero pode ocorre através de interações de ligações de hidrogênio e interações iônicas com ácido siálico presente na mucosa (GIUNCHEDI *et al*., 2001; GUIBAL, 2005; SUDHAKAR *et al*., 2006).

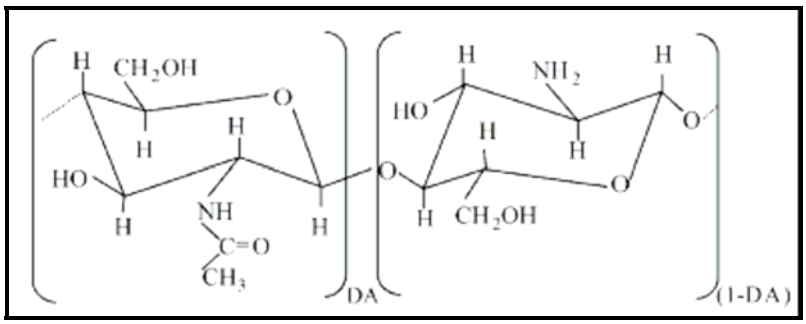

Figura 10 – Estrutura do quitosano (adaptado de GUIBAL, 2005).

Esse polímero é bioadesivo, biodegradável e biocompátivel, podendo ser encontrado em diferentes formas, como flocos, esponjas, fibras e carreado em materiais inertes (sílica ou alumina). Também é encontrado em diversos tamanhos, dependo do grau de desacetilação da quitina. Essa variação de tamanho influencia na viscosidade e na solubilidade das soluções de quitosano (GUIBAL, 2005; PUSHPAMALAR *et al*., 2006).

1.5.3 Matrizes Polissacarídeas ou Retardantes

O interesse de modificar a liberação de fármacos ou substâncias bioativas a partir de formas farmacêuticas sofreu um grande crescimento nas últimas décadas. Uma variedade de sistemas buscando condicionar a velocidade e o local de liberação de fármacos tem sido alvo de estudos na área de tecnologia farmacêutica. Dentre os sistemas empregados, podem ser citados os lipossomas, os revestimentos entéricos, os sistemas transdérmicos, os sistemas matriciais, entre outros (ABDUL & PODDAR, 2004; LOPES *et al*., 2005; LIN & METTERS, 2006).

Os sistemas matriciais ou as matrizes polissacarídeas são constituídos por diversos tipos de polímeros. Do ponto de vista tecnológico, as matrizes polissacarídeas podem ser definidas como sistema que controlam a liberação de fármacos, molecularmente dispersas ou dissolvidas num suporte resistente à desintegração (polímero ou agente formador de matriz) (LOPES *et al*., 2005; LIN & METTERS, 2006).

A classificação das matrizes polissacarídeas considera a estrutura da matriz, a cinética de liberação, os mecanismos para modificar a liberação (erosão, difusão ou intumescimento), a natureza química e as propriedades dos materiais utilizados. De modo geral, quando as estruturas das matrizes entram em contato com o fluxo biológico (ou meio de dissolução) podem manter a estrutura constante ao longo do processo de dissolução ou podem sofrer intumescimento e posteriormente, erosão (ABDUL & PODDAR, 2004; LOPES *et al*., 2005; LIN & METTERS, 2006).

As matrizes retardantes são formadas por cadeias de uma ou mais substâncias polimerizadas, que atuam como agentes moduladores da liberação de fármacos. As matrizes empregadas na formulação de comprimidos podem ser classificadas como (ABDUL & PODDAR, 2004; LOPES *et al*., 2005; LIN & METTERS, 2006):

- matrizes insolúveis e inertes – etilcelulose, polietileno, cloreto de polivinila;
- matrizes insolúveis em água e erosíveis – triglicerídeos, cera de carnaúba, óleo de rícino hidrogenado;
- polímeros hidrofílicos – metilcelulose, alginato de sódio, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose sódica.

As matrizes inertes são constituídas de polímeros insolúveis, que formam estruturas porosas onde o fármaco se encontra disperso, mantendo a mesma

superfície aparente ao longo de toda dissolução. A dissolução do fármaco nesse tipo de matriz ocorre após a penetração do líquido de dissolução nos poros do sistema, seguindo a difusão lenta do fármaco. A etapa limitante da velocidade de liberação consiste na penetração do líquido nos canalículos da matriz (LOPES *et al*., 2005; LIN & METTERS, 2006).

Nas matrizes hidrofóbicas, a modificação da liberação de fármacos ocorre por difusão por poros ou por erosão, dependendo das propriedades do fármaco e da própria matriz (LOPES *et al*., 2005; LIN & METTERS, 2006).

1.5.3.1 Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)

A hidroxipropilmetilcelulose é polímero, classificado como um éter de celulose. É um dos derivados da celulose mais empregados como retardante da liberação de fármacos em formulações orais (LOPES *et al*., 2005; NERURKAR *et al*., 2005). Esse fato é explicado pela variedade de matrizes de HPMC disponíveis, classificadas pela viscosidade e a proporção de grupos substituintes, conforme a Figura 11 (LOPES *et al*., 2005; BURDOCK, 2007).

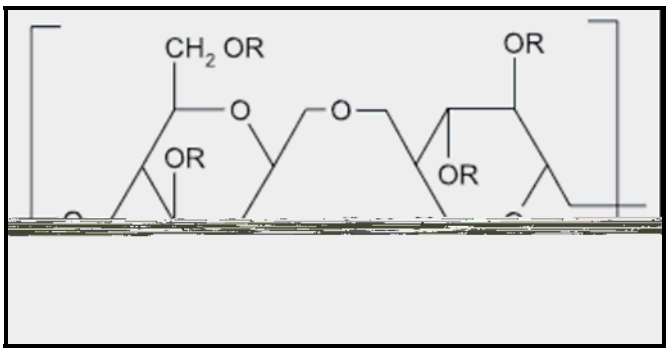

Figura 11 – Estrutura da hidroxipropilmetilcelulose (adaptado de LOPES *et al*., 2005).

Esse polímero apresenta massa molar ponderal média de 8,6 x 10^4, é insolúvel em etanol, clorofórmio e éter, e não apresenta odor e sabor. É encontrado na forma de granulado ou fibras, com coloração branca a creme, e empregado também como agente suspensor e formador de filme (SALAMAT-MILLER *et al*., 2005; SMART *et al*., 2005; SUDHAKAR *et al*., 2006).

Uma característica muito importante, quando se refere à aplicação em sistemas de liberação modificada, é sua habilidade de intumescimento (LOPES *et al*., 2005; NERURKAR *et al*., 2005; BURDOCK, 2007). Seu uso disseminado está relacionado à sua natureza atóxica e não iônica, por ser compatível com outros excipientes farmacêuticos e ser capaz de incorporar grandes quantidades de fármacos (LOPES *et al*., 2005; BURDOCK, 2007).

1.6 Justificativa

Diante da revisão bibliográfica apresentada, em termos da candidíase oral pode-se afirmar que sendo o equilíbrio biológico entre o microrganismo e o hospedeiro rompido, a infecção pode se desenvolver. Essa condição ocorre quando o paciente é acometido por comprometimento imunológico, doenças sistêmicas do tipo diabetes, presença de deficiências nutricionais, distúrbios hormonais, uso de medicamentos que interfiram na microbiota oral, ocorrência de processos invasivos, entre outros.

O gênero *Candida* contém cerca de 200 espécies, porém a *Candida albicans* é a principal causadora da candidíase oral. Esse microrganismo é encontrado na mucosa oral e produz diversas biomoléculas que garantem sua adesão à mucosa. Por essa razão, o tratamento recomendado é aquele que emprega agentes terapêuticos que entram em contato direto com a mucosa bucal.

Dentre os vários fármacos disponíveis para o tratamento tópico da candidíase bucal, a nistatina apresenta ação antifúngica pronunciada, já que interage com o ergosterol presente nas membranas plasmáticas das células fúngicas, provocando perda de íons e moléculas vitais para sobrevida celular. É empregada há mais de 50 anos sem apresentar efeitos adversos graves, apenas náuseas, vômitos e diarréias. Entretanto, a nistatina possui um sabor extremamente desagradável, que muitas vezes causa o abandono do tratamento pelos pacientes.

Além disso, a forma farmacêutica encontrada no mercado brasileiro para o tratamento da candidíase oral, que contém nistatina, é a suspensão aquosa, que apresenta efetividade terapêutica reduzida devido ao pouco tempo de contato com a mucosa. Sua administração é realizada através de bochechos por alguns minutos com

sua posterior deglutição. Nesse caso, a nistatina é disponibilizada de uma só vez na cavidade oral.

Nesse contexto, buscando aumento do contato da nistatina com mucosa oral, o mascaramento do sabor desagradável e a liberação gradual da nistatina na cavidade bucal, foi proposto o desenvolvimento de comprimidos bucais de nistatina. Essa forma farmacêutica tem como característica uma dissolução lenta e gradativa na boca, liberando de modo uniforme a nistatina, além de permanecer em contato mais direto com a mucosa. Ainda, contêm alguns excipientes farmacêuticos que a auxiliam a ação farmacológica da nistatina. Dentre estes, foram empregados os mucoadesivos, matrizes retardantes e edulcorantes.

Logo, o desenvolvimento de comprimidos bucais de nistatina para o tratamento da candidíase oral procura melhorar sua resposta farmacológica, levando ao sucesso terapêutico mais acentuado, quando comparada ao tratamento tradicional, com a suspensão oral.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Desenvolvimento de novos comprimidos bucais de nistatina para o tratamento da candidíase oral.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a qualidade da matéria-prima nistatina utilizando metodologia analítica da Farmacopéia Americana;
- Validar a metodologia de doseamento de nistatina por espectrofotometria de absorção do UV como alternativa ao método de doseamento farmacopéico;
- Desenvolver e caracterizar comprimidos bucais de nistatina, utilizando-se derivados de açúcar edulcorados e sistemas mucoadesivos como excipientes;
- Determinar o perfil de dissolução e desintegração dos comprimidos bucais de nistatina.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Materiais

3.1.1 Matérias-primas

- Carboximetilcelulose Galena ®
- Carragenana FMC Corporation ®
- Essência de baunilha Farmos ®
- Estearato de magnésio Farmos ®
- Hidroxipropilmetilcelulose (50 cps) Sigma-Alderich ®
- Maltose Farmos ®
- Mentol Farmos ®
- Nistatina Genix ®
- Noveon AA1 ® BFGoodrich Company ®
- Quitosano (400 a 2000 Da) Sigma-Alderich ®
- Sacarina sódica Farmos ®
- Sorbitol cristalino Galena ®

3.1.2 Reagentes

- Ácido acético glacial P.A. Vetec ®
- Agar Oxoid ®
- Cloreto de sódio Vetec ®
- Dextrose Merck ®

- Dimetilformamida P.A. Vetec ®
- Extrato de carne Merck ®
- Extrato de levedura Merck ®
- Fosfato monobásico de potássio P. A. Proquímicos ®
- Fosfato dibássico de potássio P. A. Vetec ®
- Metanol P. A. Vetec ®
- Peptona Oxoid ®
- *Saccharomyces cerevisae* ATCC 2601
- Solução aquosa de sorbitol 70% Galena ®

3.1.3 Equipamentos

- Aparelho para Teste de Dissolução Nova Ética – Aparato II conforme USP 24
- Aparelho para Teste de Desintegração Nova Ética
- Balança AnalíTc 0 S Tw 11.935 0 Td(ATCC 26nA)-1i1a de sorbitol 70% Galena ®

- Ultra-som UNIQUE modelo USC 1400

3.2 Métodos

3.2.1 Desenvolvimento e Validação do Método de Análise da Nistatina

As análises de teor da nistatina matéria-prima e nas formas farmacêuticas desenvolvidas foram realizadas por doseamento microbiológico em difusão em agar, segundo a Farmacopéia Americana (USP 30, 2007). Estes resultados foram utilizados para iniciar os estudos de formulação. Contudo, considerando-se o longo tempo de análise e o custo elevado da técnica microbiológica, foi proposta a utilização de espectrofotometria de absorção no ultravioleta para a determinação, não só do teor de nistatina nos comprimidos, como também o percentual de material dissolvido (ensaio de dissolução). Dessa forma, foi necessária a validação do método de análise de teor por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, já que este não é farmacopéico. O estudo de validação foi baseada na Resolução RE nº 899 de 2003 (BRASIL, 2003).

3.2.1.1 Especificidade

3.2.1.1.1 Análise de Teor de Nistatina Matéria-prima por Doseamento Microbiológico (USP 30, 2007)

As análises da matéria-prima nistatina (antes da sua utilização no processo de fabricação) foram realizadas em conformidade com a Farmacopéia Americana, visando identificação da matéria-prima e garantir exatidão na dose do fármaco a ser inserido aos comprimidos bucais (USP 30, 2007).

A nistatina matéria-prima foi submetida aos seguintes testes:

- identificação;
- pH;
- teor.

3.2.1.1.1.1 Identificação da Nistatina Matéria-prima

A identificação da nistatina matéria-prima foi realizada empregando o método de espectrofometria de absorção no ultravioleta. Inicialmente, foi preparada uma solução a partir da transferência de cerca de 50,0 mg de nistatina para um balão volumétrico de 100,0 mL, ao qual foi adicionado 25,0 mL de metanol e 5,0 mL de ácido acético glacial, para total solubilização do soluto, sendo esta solução avolumada com metanol.

Dessa solução foi retirada uma alíquota de 2,0 mL, a qual foi transferida para um balão volumétrico de 100,0 mL que foi avolumado com metanol. A concentração da

solução final foi de 10 µg/mL. Esta solução teve sua absorbância medida em espectrofotômetro, nos comprimentos de onda de 230 e 279 nm, onde a razão das absorbâncias deve ser entre 0,90 e 1,25 (USP 30, 2007).

3.2.1.1.1.2 pH

A verificação do pH foi feita em uma suspensão aquosa de nistatina a 3,0 %p/v, o qual deve estar entre 6,0 e 8,0 (USP 30, 2007).

3.2.1.1.1.3 Teor de Nistatina Matéria-prima e Presente nos Comprimidos Bucais

O teor de nistatina foi feito através do ensaio microbiológico seguindo a metodologia preconizada na Farmacopéia Americana. O experimento consistiu em inocular, em placas de *Petri* o microrganismo *Saccharomyces cerevisae* ATCC 2601, que é sensível à nistatina. Nas placas foram colocados cilindros de aço inox de 8x6x10 mm (diâmetro interno, diâmetro externo e comprimento), onde soluções da nistatina padrão e da nistatina matéria-prima foram adicionadas. Os halos de inibição formados pela solução de nistatina teste foram medidos e comparados com a curva padrão obtida através da solução padrão de nistatina (USP 30, 2007).

3.2.1.2 Análise de Teor de Nistatina Matéria-prima por Espectrofotometria de Absorção no UV

A análise de teor de nistatina por espectrofotometria de absorção no ultravioleta foi adaptada da Farmacopéia Americana e constou de 3 etapas (USP 30, 2007) :

- varredura da solução de nistatina a 10 µg/mL em metanol (USP 30, 2007);
- a análise de placebo de um comprimido bucal (Formulação O) para verificar se o sorbitol (excipiente presente em maior quantidade, comparando-se com os demais) poderia absorver no comprimento de onda de 279 nm;
- a análise de uma solução de sacarina a 20 mg/mL no comprimento de onda de 279 nm, para verificação de alguma interferência deste excipiente.

3.2.1.2 Linearidade

Para a realização do ensaio de linearidade foram preparadas 5 soluções considerando as concentrações de 60, 80, 100, 120 e 140%, onde 100% corresponde a 91,0 mg de nistatina em 100,0 mL de solução.

A solução correspondente a 60% foi preparada a partir da transferência de cerca de 55,0 mg de nistatina, matéria-prima, para um balão volumétrico de 100,0 mL, o qual foi avolumado com uma solução de ácido acético glacial P. A. e metanol P. A. (5 %v/v e 95 %v/v, respectivamente), até sua total solubilização, com emprego do equipamento de ultra-som. Em seguida, com o auxílio de pipeta volumétrica, retirou-se uma alíquota de 1,0 mL dessa solução inicial, transferiu-se para um balão volumétrico de 50,0 mL, o

qual foi avolumado com solução de ácido acético e metanol (5%v/v e 95%v/v), resultando em uma concentração final de 11µg/mL.

As demais soluções foram preparadas nas mesmas condições, apenas alterando a massa de nistatina matéria-prima empregada inicialmente, e conseqüentemente as concentrações finais, que se seguem:

- a solução 80% correspondeu a uma massa inicial de 73,0 mg de nistatina matéria-prima, que resultou em uma solução de concentração final de 14,6 µg/mL;
- a solução 100% correspondeu a uma massa inicial de 91,0 mg de nistatina matéria-prima, que resultou em uma solução de concentração final de 18,2 µg/mL;
- a solução 120% correspondeu a uma massa inicial de 109,0 mg de nistatina matéria-prima, que resultou em uma solução de concentração final de 21,8 µg/mL;
- a solução 140% correspondeu a uma massa inicial de 127,0 mg de nistatina matéria-prima, que resultou em uma solução de concentração final de 25,4 µg/mL.

Foi analisado o teor das 5 soluções preparadas por espectrofotometria de absorção no ultravioleta em 279 nm, comprimento de onda descrito na Farmacopéia Americana para identificação da nistatina (USP 30, 2007). Em seguida, foram determinadas as absorbâncias dessas soluções e construídas 3 curvas de calibração, com suas equações determinadas.

3.2.1.3 Exatidão

A exatidão de um método analítico é a proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro (BRASIL, 2003).

A exatidão do método por UV foi verificada através da análise com placebo (baseado na Formulação O) contaminado com nistatina, nas concentrações teóricas de 80, 100 e 120% em relação ao fármaco. Essas soluções foram analisadas em triplicata por espectrofotometria de absorção no ultravioleta em 279 nm (preconizado na Farmacopéia Americana) e tiveram sua concentração determinada empregando a curva de calibração média (USP 30, 2007).

3.2.1.4 Repetibilidade

A repetibilidade é definida como a concordância entre os resultados obtidos dentro de um determinado período de tempo com o mesmo analista e a mesma instrumentação (BRASIL, 2003).

Neste trabalho optou-se por conduzir o ensaio de repetibilidade na análise dos comprimidos bucais de nistatina da Formulação O, confirmando se os resultados inicialmente obtidos na avaliação da exatidão do método. Estes comprimidos foram triturados em gral, com auxílio de um pistilo e retirou-se do pó a quantidade equivalente a um comprimido, ou seja, 0,588g. Essa massa foi transferida para um balão volumétrico de 100,0 mL, que recebeu 5,0 mL de ácido acético glacial e 95,0 mL de metanol. Este procedimento foi repetido 6 vezes conforme descrito na análise de identificação de nistatina que consta na Farmacopéia Americana (USP 30, 2007). As seis soluções obtidas foram filtradas em filtro millex 0,224 µm e analisadas por espectrofotometria de absorção no ultravioleta.

Este mesmo ensaio foi repetido por 3 outros analistas (análise de repetibilidade a 100% com outros analistas), com vistas a ser determinar a repetibilidade do método (BRASIL, 2003).

3.2.2 Produção dos Comprimidos Bucais de Nistatina

3.2.2.1 Desenvolvimento das Formulações

A dose de nistatina em todos os comprimidos bucais desenvolvidos foi de 500.000 UI por comprimido, baseada na literatura. Esta dose foi escolhida porque os comprimidos bucais foram empregados em um estudo clínico comparativo com a suspensão aquosa oral de nistatina, que atualmente é a única preparação farmacêutica de nistatina para candidíase oral no Brasil, utilizada na concentração de 500.000 UI/mL (MARTINDALE, 1999; TAVARES, 2001; GILMAN *et al*., 2003; NEVILLE *et al*., 2004).

Para o desenvolvimento das formulações foram empregados alguns adjuvantes, com os seguintes objetivos:

- mascarar o sabor extremamente desagradável da nistatina;
- permitir que os comprimidos bucais apresentassem dissolução lenta na cavidade bucal, com liberação constante de nistatina;
- aumentar o tempo de contato da formulação com a mucosa oral, onde se encontra o agente causador da candidíase.

Os excipientes empregados em todas as formulações propostas estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 – Excipientes empregados na produção dos comprimidos bucais de nistatina.

Função	Matérias-primas
Fármaco	Nistatina
Edulcorantes	Mentol, essência de baunilha, sacarina e sorbitol cristalino
Lubrificante	Estearato de magnésio
Mucoadesivos	Carragenana, quitosano comercial, carboximetilcelulose e noveon AA1 ®
Matrizes retardantes	Hidroxipropilmetilcelulose 50 cps (HPMC) e carboximetilcelulose (CMC)
Diluentes/aglutinantes	Sorbitol cristalino e maltose

3.2.2.2 Escolha da Técnica de Preparação

Os comprimidos bucais foram produzidos por compressão que emprega máquinas capazes de exercer pressão para compactar o material em pó ou granulado, com matrizes e punções (ANSEL *et al*., 2000; AULTON, 2005).

A produção dos comprimidos bucais foi avaliada por dois métodos: método de compressão direta e o método de granulação por via úmida (ANSEL *et al*., 2000; AULTON, 2005).

3.2.2.2.1 Método de Compressão Direta

Esse método consistiu na preparação de uma mistura de pós, onde estavam presentes vários excipientes, dependendo da formulação proposta. Essa mistura então foi levada à máquina de comprimir, para formação dos comprimidos bucais, sem prévio processamento (ANSEL *et al*., 2000; AULTON, 2005).

3.2.2.2.2 Método de Granulação Via Úmida

O método da granulação por via úmida consiste resumidamente nas seguintes etapas (ANSEL *et al*., 2000; AULTON, 2005**):**

- preparo da mistura de pós, contendo a nistatina e outros excipientes;
- umedecimento da mistura com o líquido de granulação;
- granulação da massa úmida em tamis de malha 16;
- secagem do granulado obtido em estufa, por 30 a 60 minutos a 50 a 55 ^{o}C;
- calibração do granulado seco em grãos de tamanho uniforme em tamis de malha 10;
- mistura do granulado, que consiste na fase interna do comprimido, ao estearato de magnésio e edulcorantes (em algumas formulações esse tipo de adjuvante foi adicionado à fase interna);
- compressão de nova mistura de granulado e pós em máquina de compressão com dureza de variável.

3.2.2.3 Caracterização dos Comprimidos Bucais

Os comprimidos bucais de todas as formulações desenvolvidas foram caracterizados, analisando os seguintes aspectos (F. BRAS., 1988):

- peso médio;
- friabilidade;
- dureza;

- desintegração.

3.2.2.3.1 Peso Médio

Foram pesados individualmente 20 comprimidos cujo peso individual foi determinado. O peso médio e o desvio padrão foram determinados. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites de variação de 5%, em relação ao peso médio, porém nenhuma unidade pode estar acima ou abaixo de 10% (F. BRAS., 1988).

3.2.2.3.2 Friabilidade

Foram pesados com exatidão 20 comprimidos, os quais foram introduzidos no aparelho friabilômetro e submetidos a 100 rotações por minuto. Após remoção dos resíduos, os 20 comprimidos foram pesados novamente. Verificou-se a diferença entre os pesos inicial e final, sendo aceitável a perda de até 1,5% de peso (F. BRAS., 1988).

3.2.2.3.3 Dureza

O ensaio consistiu em submeter um comprimido à ação de um durômetro, o qual mede a força necessária para o esmagamento. A dureza mínima aceita é de 30 N ou 3,0 kgf (F. BRAS., 1988).

3.2.2.3.4 Desintegração

Em um desintegrador foram utilizados 6 comprimidos, em cada uma das 03 cubas do equipamento. Foi acondicionado um comprimido em um dos 6 tubos da cesta do equipamento, sendo adicionado um disco sobre cada comprimido. A cesta, onde se encontravam os comprimidos, foi submetida à imersão no meio, à temperatura de 37 ± 2 ºC, submetendo a movimentos verticais repetidos até total desintegração de todos os comprimidos. A desintegração total dos comprimidos não pode ultrapassar o tempo de 30 minutos (F. BRAS., 1988).

3.2.3 Ensaio de Dissolução dos Comprimidos Bucais de Nistatina

Os ensaios de dissolução foram realizados para todas as formulações desenvolvidas, empregando 3 cubas para cada comprimido de cada preparação farmacêutica.

Os experimentos foram conduzidos com uso do aparato II (50 rpm), a 37 ºC, com 400,0 mL de meio de dissolução, que foi saliva artificial. Em intervalos de 15, 45 e 60 minutos foram coletadas alíquotas de 10,0 mL das soluções das amostras que estavam na cubas, sem reposição. Foram retiradas alíquotas de 5,0 mL dessas soluções, transferidas para balão de 50,0 mL e diluídas com saliva artificial. Em seguida, essas novas soluções foram filtradas em filtro millex 0,224 µm, levadas ao espectrofotômetro em 279 nm, que é o comprimento de onda preconizado pela USP 30, para identificação da nistatina, para leitura das absorbâncias (USP 30, 2007).

Os ensaios foram baseados em alguns exemplos da literatura com comprimidos bucais, que empregavam o aparato II (LLABOT *et al*., 2002; LLABOT *et al*., 2004; CAPPELO *et al*., 2006).

A formulação de saliva artificial utilizada foi desenvolvida na Farmácia Universitária da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e tem a seguinte composição:

Formulação da saliva artificial (adaptado de SANTOS *et al*., 1994):

Fosfato monobásico de potássio ..... 0,274 g

Solução aquosa de sorbitol 70 %p/v ..... 24,0 g

Água destilada ..... q. s. p. ..... 500, 0 mL

3.2.3.1 Curva de Calibração

Com objetivo de quantificar a dose de nistatina liberada dos comprimidos nos ensaios de dissolução, uma curva de calibração foi construída usando 5 soluções de nistatina. Seguindo a metodologia preconizada na Farmacopéia Americana para identificação da nistatina matéria-prima, inicialmente foi pesado cerca de 0,252 g de nistatina, a qual foi transferida para um balão de 500,0 mL. Esta massa foi solubilizada com 20,0 mL de ácido acético glacial e o volume final foi completado com metanol (USP 30, 2007).

Dessa solução-estoque foram retiradas alíquotas para a preparação de 5 soluções para construção da curva de calibração, onde o solvente final foi a saliva

artificial. As concentrações das soluções preparadas foram de 0,00606; 0,00808; 0,101; 0,0121 e 0,141 µg/mL.

Essas soluções foram analisadas por espectrofotometria em 279 nm, comprimento de onda descrito na Farmacopéia Americana para identificação de nistatina, determinando suas absorbâncias e a equação da reta (USP 30, 2007).

3.2.4 Ensaio para Ajuste de Sabor

O ensaio para ajuste de sabor foi realizado em todas as formulações propostas, já que a palatabilidade das preparações farmacêuticas orais contendo nistatina é um ponto limitante na adesão ao tratamento, pois este antifúngico possui um sabor extremamente desagradável (TAVARES, 2001; GILMAN *et al*., 2003).

Baseado no teste realizado por LUBBERS & GUICHARD, o ensaio consistiu no emprego de 12 voluntários saudáveis, selecionados para distinguir a percepção e o mascaramento do sabor desagradável da nistatina nos comprimidos bucais das formulações desenvolvidas. Cada voluntário recebeu um comprimido bucal de uma formulação por dia, que foi administrado na cavidade bucal até total dissolução. Em seguida, cada voluntário deu seu parecer, segundo o questionário (LUBBERS & GUICHARD, 2003).

Modelo de Questionário Utilizado na Análise Sensorial Descritiva dos Comprimidos Bucais de Nistatina

Voluntário N^{o}: __
Nome: _____
Data do teste: __/__/__

Instruções: Marque a opção que melhor identifique mais adequadamente a característica dos comprimidos bucais de nistatina que está sendo avaliada.

Aparência geral: ( ) Ruim ( ) Boa ( ) Excelente

Cor: ( ) Amarela ( ) Marrom claro ( ) Marrom escuro

Textura (oral):
Adesividade à cavidade bucal: ( ) Fraca ( ) Forte ( ) Excelente
Coesão do comprimido (não esfarela): ( ) Fraca ( ) Forte ( ) Excelente

Odor:
Menta:
( ) Fraco ( ) Forte

Adocicado:
( ) Fraco ( ) Forte

Baunilha
( ) Fraco ( ) Forte

Sabor:
Doce
( ) Fraco ( ) Forte

Ácido
( ) Fraco ( ) Forte

Agridoce
( ) Fraco ( ) Forte

Ruim
( ) Fraco ( ) Forte

Muito ruim
( ) Fraco ( ) Forte

Repugnante
( ) Sim ( ) Não

Assinatura e data: _____

3.2.5 Ensaio de Dissolução e Adesão dos Comprimidos Bucais na Cavidade Bucal (*in vivo)*

Os comprimidos bucais desenvolvidos também foram avaliados quanto a sua dissolução e adesão na cavidade bucal após administração. O ensaio foi adaptado do teste proposto por SPIEGELLER e colaboradores, que consistiu no uso de 12 voluntários saudáveis, selecionados para perceber a dissolução, a adesão e a desintegração rápida (ou seja, os comprimidos poderiam se apresentar esfarelados) ou outro episódio diferente do esperado. Em seguida, cada voluntário deu seu parecer (SPIEGELLER *et al*., 2001).

3.2.6 Ensaio Piloto Comparativo da Eficácia do Tratamento com Comprimidos Bucais e Suspensão Oral de Nistatina

O ensaio clínico piloto comparativo da eficácia da nistatina na forma de comprimidos bucais e suspensão aquosa oral foi realizado pelo Instituto de Microbiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, através da Clínica de Odontologia da UFRJ. Este foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (Faculdade de Medicina – UFRJ), sob número de protocolo 163/05 CEP (item VIL.13.d., da resolução n.196/96- CNS/MS). Os pacientes adultos, todos maiores de 12 anos, que apresentavam clinicamente candidíase oral e lesões bucais sugestivas da presença do fungo, foram selecionados e divididos aleatoriamente em dois grupos, seguindo o esquema terapêutico aqui apresentado. O

primeiro ensaio clínico foi realizado com um grupo de 12 pacientes, sendo estes divididos em dois grupos:

- Grupo 1 – tratamento com a suspensão de nistatina:

Os pacientes do grupo 1 foram orientados a realizar bochechos três vezes ao dia, com 5,0 mL da suspensão aquosa de nistatina, na dosagem de 100.000 UI/mL, por 1 semana. Após esse período, os pacientes foram reavaliados sobre a necessidade de continuação do tratamento por mais uma semana.

- Grupo 2 – tratamento com os comprimidos bucais de nistatina:

Os pacientes foram orientados a dissolver os comprimidos bucais lentamente na boca, três vezes ao dia, durante uma semana. Novamente, após esse período ocorreu a reavaliação por parte do profissional responsável pelo acompanhamento clínico, sobre a necessidade de continuação do tratamento por mais uma semana.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Desenvolvimento e Validação do Método de Análise da Nistatina

4.1.1 Especificidade

É a capacidade que o método possui de medir exatamente um composto em presença de outros componentes tais como impurezas, produtos de degradação e componentes da matriz (BRASIL, 2003).

A varredura da solução de nistatina a 10 µg/mL em metanol (Figura 12) revelou um espectro com 4 pontos característicos. Porém de acordo com a Farmacopéia Americana, a identificação foi realizada usando a razão das absorbâncias nos comprimentos de onda de 230 e 279 nm (USP 30, 2007).

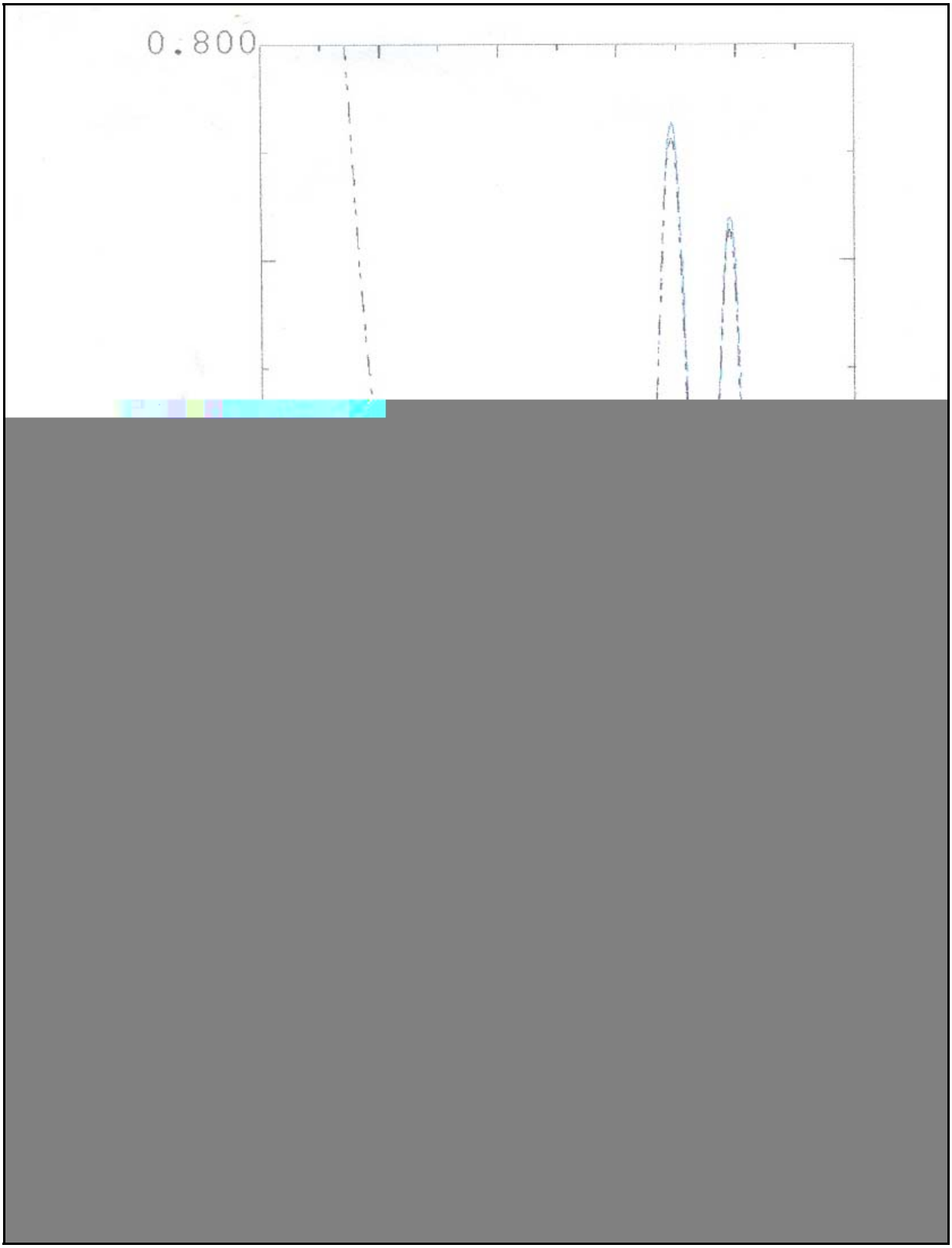

Figura 12 – Espectro de absorção no UV de uma solução de nistatina 10 µg/mL.

Dessa forma, os comprimentos de onda 230 e 279 nm poderiam ser empregados na análise de teor da nistatina. Entretanto, foi feita outra varredura em espectrofotometria de absorção no ultravioleta (Figura 13), usando duas soluções: uma com sorbitol e outra solução a partir de um placebo de pastilhas a base de sorbitol, onde foi visto que o sorbitol absorve intensamente no comprimento de onda de 230 nm, porém esse fato não ocorreu no comprimento de onda 279 nm. Como este excipiente é o diluente em todas as formulações (exceto na Formulação B), foi escolhido o comprimento de onda 279 nm para análise de teor da nistatina matéria-prima e nas formulações de comprimidos bucais.

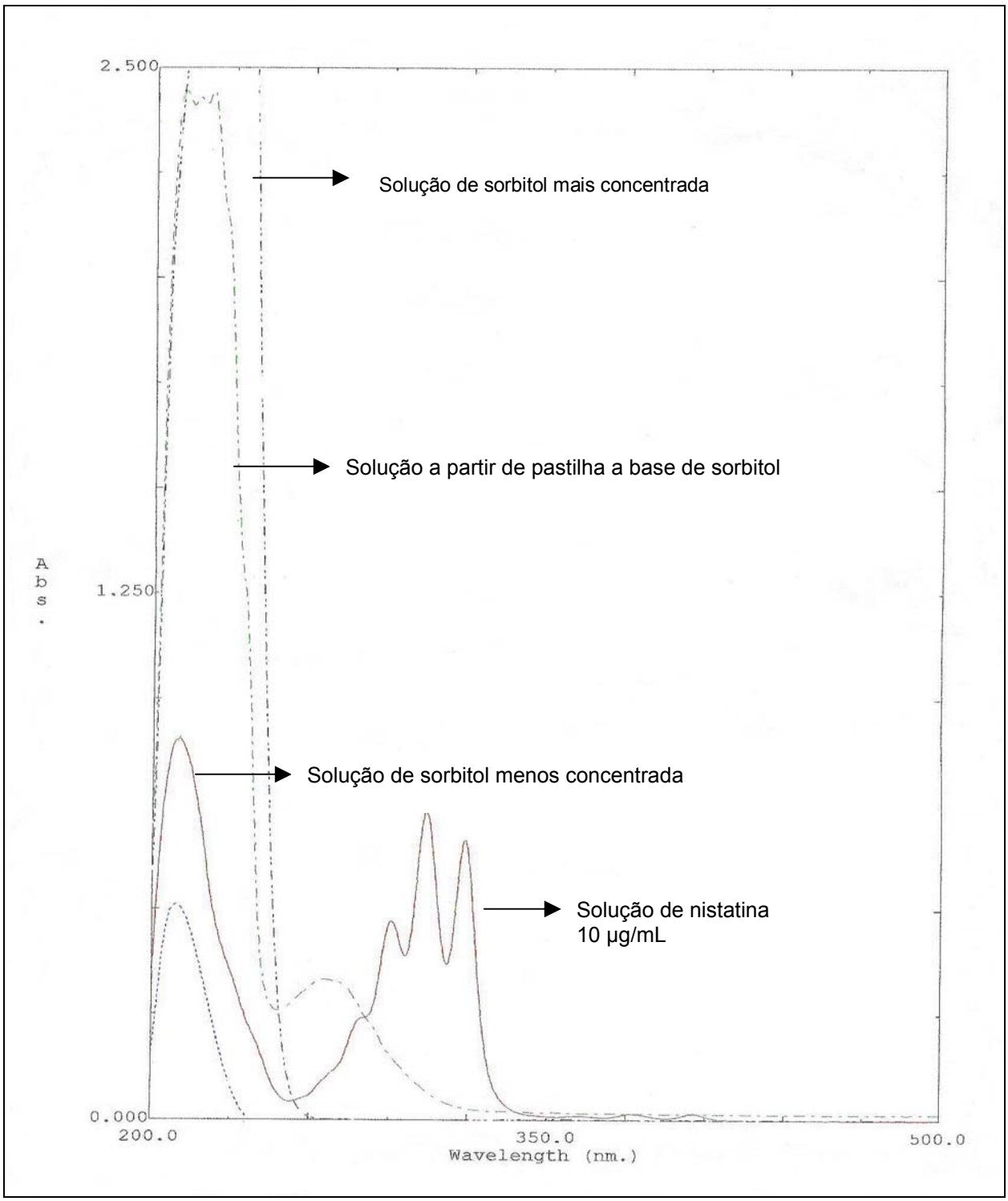

Figura 13 – Varredura em espectrofotometria de absorção no ultravileta de uma solução de nistatina 10 µg/mL, uma solução a partir de pastilhas a base de sorbitol e duas soluções de sorbitol (solvente: metanol).

Em seguida, foi feita a análise do placebo de um comprimido (que continha mentol, essência de baunilha, estearato de magnésio, sacarina e sorbitol) para verificar se outros excipientes, além do sorbitol, poderiam absorver no comprimento de onda de 279 nm. Foram preparadas 3 soluções empregando o mesmo solvente usado no ensaio de dissolução, a saliva artificial (Tabela 5).

Tabela 5 – Absorbância de soluções a partir de comprimido bucal placebo e de sacarina, relacionado com a Figura 13.

Solução	Absorbância
Solução de 1comprimido bucal placebo em 400 mL em solução	0,430
Solução de 1 comprimido bucal placebo diluída 10 vezes	0,059
Solução de 20 mg de sacarina/100mL de solução	1,108

Solvente: saliva artificial (adaptado de SANTOS *et al*., 1994).

Após a análise por espectrofotometria de absorbância no ultravioleta das soluções preparadas a partir de mistura placebo, foi visto que ambas absorvem no comprimento de onda de 279 nm (Tabela 5). Analisando a natureza química dos componentes das formulações (estearato de magnésio, essência de baunilha, sacarina e mentol), a sacarina poderia ser o principal responsável por esta absorção (Figura 13). Logo foi feita uma solução de sacarina a 20 mg/mL e esta teve 1,108 de absorbância no comprimento de onda de 279 nm.

Desta forma, foi proposto a utilização do mesmo sistema de solvente empregado para identificação da nistatina de acordo com a USP 30, visando a neutralização da sacarina, minimizando a interferência. A varredura em 279 nm de solução de sacarina e do placebo, não indicou nenhuma absorção, sendo este solvente considerado ideal para a análise. O teor de nistatina da matéria-prima foi determinado pela técnica microbiológica,

sendo observado um valor de 101,57% para posteriormente ser comparado com os resultados obtidos pela técnica de UV.

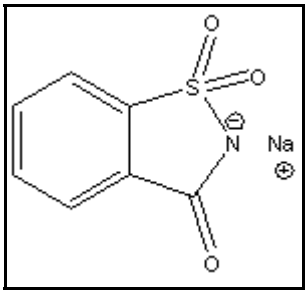

Figura 14 – Estrutura química da sacarina.

4.1.2 Linearidade

É a capacidade de uma metodologia analítica de demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado (BRASIL, 2003).

Segundo a Resolução RE n° 899 de 2003, a análise de linearidade foi realizada empregando 5 concentrações diferentes de nistatina: 11,0; 14,6; 18,2; 21,8 e 25,4 µg/mL, equivalente a 60, 80, 100, 120 e 140% do teor do analito. Baseado nos valores obtidos, em triplicata, foi construída uma curva de correlação, calculado o seu coeficiente de correlação e o desvio padrão das medidas (Tabela 6) (BRASIL, 2003).

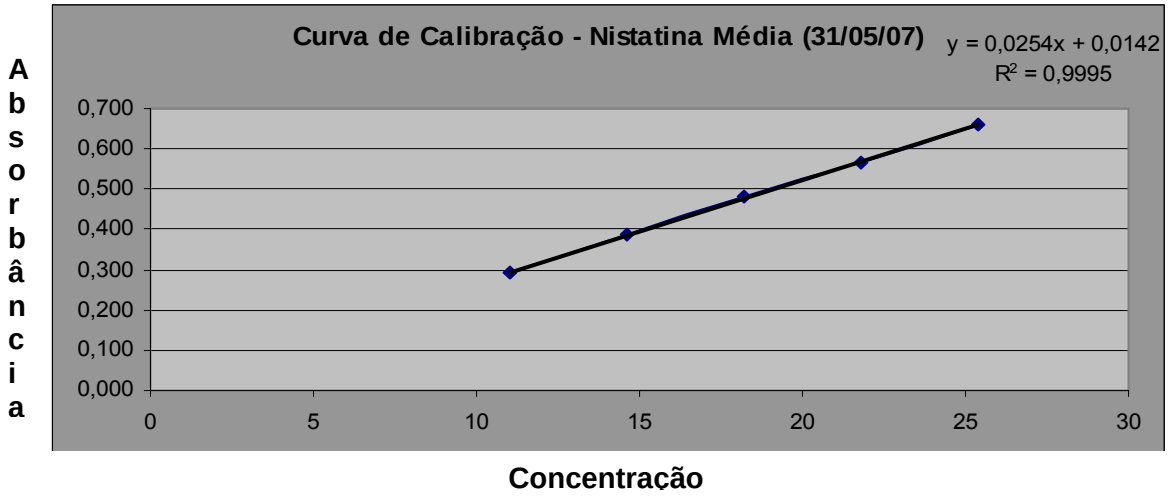

Figura 15 – Curva de calibração média de nistatina para validação de metodologia analítica (linearidade).

Tabela 6 – Valores médios de absorbância para a construção da curva de calibração média.

Percentagem (%)	C (µg/mL)	Absorbância Média
60	11,0	0,291 ± 0,00404
80	14,6	0,389 ± 0,00265
100	18,2	0,477± 0,00709
120	21,8	0,567 ± 0,00693
140	25,4	0,676 ± 0,0314

A curva de calibração média (Figura 15) levou a uma equação igual a: **y = 0,0254 x + 0,0142**, onde o coeficiente de correlação (R) é 0,9995, que está de acordo com valor mínimo aceitável recomendado pela Resolução RE n° 899 de 2003. Desta forma, a metodologia da análise de teor espectrofotometria de absorção no ultravioleta proposta demonstrou linear (BRASIL, 2003).

4.1.3 Exatidão

Este ensaio consistiu na análise de teor de nistatina por UV, após a contaminação do placebo a 80, 100 e 120% do teor, em triplicata, e teve seus resultados descritos na Tabela 7.

Tabela 7 – Resultados da análise de exatidão.

Absorbância	Concentração (µg/mL)	Concetração Teórica (%)	Concetração Prática ± SDR (%)
0,388	14,80	80,00	81,21 ± 0,155
0,481	18,51	100,00	101,57 ± 1,39
0,565	21,85	120,00	120,07 ± 1,85

Comparando os resultados obtidos com os teóricos, foi verificada uma variação menor que ± 2%, como preconiza a Resolução RE n° 899 de 2003, mostrando-se os resultados adequados e satisfatórios. Por essa razão análise por espectrofotometria de absorção no ultravioleta se demonstrou exata (BRASIL, 2003).

4.1.4 Repetibilidade

Na Tabela 8 estão descritos os resultados do ensaio de repetibilidade em 100% do teor.

Tabela 8 – Resultados do ensaio de repetibilidade a 100%.

Amostra	Absorbância	C (µg/mL)	Teor (%)
1	0,458	17,47	98,00
2	0,465	17,75	98,52
3	0,468	17,87	98,17
4	0,47	17,94	98,60
5	0,471	17,98	98,81
6	0,473	18,06	99,25
Média	0,468	17,85	98,56
DP	0,005	------	0,448
DPR (%)	1,15	------	0,455

Realizou-se os cálculos de desvio padrão (DP), desvio padrão relativo (DPR) e teor, obtida na linearidade do método. O método se mostrou adequado aos parâmetros da Resolução RE nº 899 de 2003 (BRASIL, 2003).

As mesmas análises foram realizadas por outros analistas, onde os resultados se encontram descritos na Tabela 9.

Tabela 9 – Resultados do ensaio de precisão intermediária a 100% com outros analistas.

Amostra	Absorbância	C (µg/mL)	Teor (%)
1	0,437	16,65	98,46
2	0,443	16,88	98,76
1	0,445	16,96	99,19
2	0,448	17,08	99,84
1	0,449	17,12	99,06
2	0,452	17,24	99,70
Média	0,446	16,99	99,17
DP	1,14	------	0,532
DPR (%)	0,01	------	0,536

Observando os resultados obtidos nos ensaios de repetiblidade a 100% e de precisão intermediária a 100% com outros analistas, determinou-se que os mesmos foram adequados e satisfatórios. Logo pode-se afirmar que análise por espectrofotometria de absorção no ultravioleta se mostrou reprodutível, sendo pelo exposto, o método validado.

Estes resultados foram confirmados pela análise microbiológica da Formulação O que mostrou 98% de teor, comparável ao valor médio de 98,06% obtido na análise por espectrofotometria de absorção no ultravioleta.

4.2 Produção dos Comprimidos Bucais de Nistatina

4.2.1 Escolha da Técnica de Preparação

A produção de comprimidos pode ser realizada através de três métodos: a compressão direta, a granulação por via úmida e a granulação por via seca (ANSEL *et al*., 2000; LACHMAN *et al*., 2001; USP 30, 2007).

Dentre esses, a compressão direta consiste no mais simples, já que se baseia na mistura de pós que compõe a formulação e sua posterior compressão. Além disso, consiste em um método de custo e tempo mais reduzidos, por possuir um número menor de etapas (AULTON, 2005). Diferentemente da granulação por via úmida, a compressão direta não utiliza calor e água, que podem diminuir a estabilidade química de diversos fármacos, em especial a nistatina (AULTON, 2005; GROESCHKE *et al*., 2006). Ainda focados na escolha do método de fabricação dos comprimidos, destaca-se que a água poderia comprometer o processo de obtenção, pois a nistatina pode se

degradar em contato com o calor e este solvente (MARTINDALE, 1999; GROESCHKE *et al*., 2006).

Também foram encontrados na literatura alguns exemplos de produção de comprimidos bucais pelo método por compressão direta, apresentando como maiores vantagens um menor comprometimento na liberação do ativo, o que pode ser controlado de maneira mais precisa por meio dos excipientes utilizados (LLABOT *et al*., 2003; JUG & BECIREVIC-LACAN, 2004; OWENS *et al*., 2005; GIANNOLA *et al*., 2007).

Por essas razões, o método de fabricação por compressão direta foi o primeiro investigado para a produção dos comprimidos bucais de nistatina. Inicialmente foram propostas as Formulações 1 e 2 (Tabela 10). O fármaco nistatina foi misturado a um diluente com propriedade edulcorante (sorbitol cristalino, no caso da Formulação 1 e maltose, no caso da Formulação 2), um lubrificante (estearato de magnésio) e uma substância mucoadesiva (quitosano comercial). Estes dois diluentes foram inicialmente estudados visto sua disponibilidade na forma de “excipiente para compressão direta”, assim como, por seu sabor agradável e sua solubilidade em água (BOWE, 1998; AULTON, 2005; BACHER *et al*., 2007).

Tabela 10 – Descrição dos componentes das Formulações 1 e 2.

	Formulação 1			**Formulação 2**		
	Excipientes	%	Massa (mg)	Excipientes	%	Massa (mg)
Fase Interna	Nistatina	9,1	91	Nistatina	9,1	91
	Quitosano	0,5	5,0	Quitosano	0,5	5,0
	Sorbitol cristalino	89,5	895	Maltose	89,5	895
Fase Externa	Estearato de magnésio	0,9	9,0	Estearato de magnésio	0,9	9,0

No entanto, não foi possível se obter comprimidos pelo método de compressão direta, já que a nistatina, como a maioria dos fármacos, não se mostra diretamente compressível e a quantidade de diluente necessária seria bastante alta (895 mg), o que tornaria um comprimido para uso bucal inviável, visto seu tamanho estimado representaria um desconforto para a cavidade bucal (ANSEL *et al*, 2000; AULTON, 2005).

Como alternativa, usando as formulações (Formulações A e B) se avaliou o método de granulação por via úmida, que é amplamente utilizado na fabricação de comprimidos de altas dosagens, um cuidado adicional com a temperatura de secagem (máximo de 50 a 55°C) foi observado, visto a estabilidade reduzida do ativo (MARTINDALE, 1999; AUER *et al*., 2003; GROESCHKE *et al*., 2006).

Com o método de granulação por via úmida foram obtidos comprimidos com resultados do ponto de vista tecnológico adequados, com ambas as Formulações A e B, boa fluidez e não-aderência dos comprimidos aos punções da máquina e propriedades físicas adequadas (Tabela 11).

Tabela 11 – Descrição dos componentes das Formulações A e B.

	Formulação A			Formulação B		
	Excipientes	%	Massa (mg)	Excipientes	%	Massa (mg)
Fase Interna	Nistatina	9,1	91	Nistatina	9,1	91
	Quitosano	0,5	5,0	Quitosano	0,5	5,0
	Sorbitol cristalino	89,5	895	Maltose	89,5	895
Fase Externa	Estearato de magnésio	0,9	9,0	Estearato de magnésio	0,9	9,0
Líquido de Granulação	Água destilada	_	7,6 mL	Água destilada	_	7,3 mL

Nessa primeira etapa do desenvolvimento do produto, o método de granulação por via úmida foi escolhido para a fabricação dos comprimidos das formulações subseqüentes, visto que mesmo com uso de quase 1,0 g de sorbitol na formulação, o sabor da nistatina ainda se mostrava bem intenso, conforme observado para todos os voluntários que testaram o produto.

O diluente adequado teria como propriedade principal a dissolução lenta na cavidade oral, levando à liberação gradual da nistatina, que deve possuir efeito local, assim como boa palatabilidade e baixa irritação física da mucosa (AULTON, 2005).

O sorbitol, apesar da elevada higroscopia, o que poderia levar a problemas de compressão, foi escolhido visto seu baixo potencial calórico e cariogênico, e seu emprego prévio em pastilhas bucais. Já a maltose, apesar do seu menor potencial calórico, teve seu uso justificado por sua eficiência enquanto excipiente para compressão direta, que levaria a comprimidos menos friáveis e de menor higroscopia (CÂNDIDO & CAMPOS, 1996; MAGUIRE *et al*., 2000; AULTON, 2005).

O quitosano foi inserido na formulação visto ser um biopolímero dotado de propriedades mucoadesivas, o que aumentaria o tempo de permanência na cavidade bucal (AKSUNGUR *et al*., 2004; SUDHAKAR *et al*., 2006; PORTERO *et al*., 2007).

Ambas as formulações tiveram sucesso do ponto de vista tecnológico, porém apenas os comprimidos da Formulação A (sorbitol) levaram alguma vantagem em termos sensoriais, visto que os comprimidos de maltose esfarelaram na cavidade bucal, enquanto os de sorbitol desintegraram lentamente, justificando sua escolha (SPIEGELEER *et al*., 2001).

Entretanto, os resultados do ensaio de dissolução e caracterização física dos comprimidos (Tabela 12), não diferenciaram as Formulações A e B, indicando alguma influência das enzimas da cavidade bucal sobre a maltose (LEHNINGER *et al*., 1995; AKEN *et al*., 2007). Para esse ensaio foi preparada uma reta de calibração com a equação y = 20051x + 0,0123, obtida com o eixo y representando absorbância e o eixo x, a concentração em mg/mL. Foram empregadas soluções de nistatina nas concentrações de 0,00606; 0,00808; 0,0101; 0,0121 e 0,141 mg/mL.

A saliva artificial foi utilizada, empregando o volume de 400,0 mL, de forma a se trabalhar com condições mais próximas *in vivo*, sendo este o meio considerado como bio-relevante em diversos outros estudos visando o desenvolvimento de comprimidos bucais (AZARMI *et al*., 2006; SUDHAKAR *et al*., 2006).

Tabela 12 – Caracterização dos comprimidos das Formulações A e B.

Caracterização	Formulação A			Formulação B		
Peso Médio (g)	1,024 ± 0,01142			1,005 ± 0,01537		
Dureza Média (kgf)	10,60 ± 2,413			13,22 ± 3,008		
Friabilidade (% de perda de massa)	0,148			0,263		
Desintegração (min)	11			11		
Dissolução (%)	15 min	45 min	60 min	15 min	45 min	60 min
	15,12 ± 7,041	18,10 ± 2,194	18,63 ± 4,047	15,10 ± 6,202	15,78 ± 1,426	17,68 ± 2,163

Dentre os dois diluentes empregados, o sorbitol cristalino foi escolhido como ideal para o desenvolvimento dos comprimidos bucais de nistatina, apesar de ambas as formulações atenderem os parâmetros farmacopéicos (F. BRAS., 1988) e já apresentaram um grau de liberação de nistatina reduzido e de valores próximos, descritos na Tabela 12.

A influência da inserção da nistatina na forma de comprimidos em termos de sua dissolução foi avaliada comparando-se o percentual dissolvido a partir da suspensão oral comercial (mycostatin ®) e a Formulação A. O percentual dissolvido foi 80,82% para a suspensão, enquanto para os comprimidos se obteve um valor máximo de 20%, ambos após 60 minutos de ensaio, o que indicaria menor efeito sistêmico e aumento da eficiência da formulação, visto que se reduz conseqüentemente a deglutição do ativo e prolonga o tempo de contato (TAVARES, 2001; GILMAN *et al*., 2003).

Não se pode alegar a solubilidade da nistatina em água como restrição, já que a sua concentração final no ensaio de dissolução era bem inferior ao seu limite de solubilidade (Index Merk, 2006).

4.2.2 Ajuste do Sabor

A nistatina é um antifúngico altamente eficaz no tratamento da candidíase oral. No entanto, por seu sabor extremamente desagradável, muitos pacientes abandonam o tratamento (TAVARES, 2001; GILMAN *et al*., 2003; KATZUNG, 2006). Dessa forma, torna-se fundamental a eleição dos excipientes adequados para o mascaramento do seu sabor.

Baseando-se na Formulação A, que atendia o requisito de desintegração e propriedades físico-mecânicas, adicionou-se sacarina na fase externa, edulcorante muito empregado nas mais diversas preparações farmacêuticas (KIBBE, 2000; SUZUKI *et al*, 2004), buscando o mascaramento do sabor. Ao mesmo tempo, o mucoadesivo quitosano foi substituído pelo noveon AA1 ®, para verificar se o sistema edulcorante era eficiente o bastante para mascarar não só o sabor da nistatina, como também do mucoadesivo, tido como pior caso em termos de sabor (Formulação C), quando comparado aos demais excipientes com esta característica, como a carragenana, a carboximetilcelulose sódica, o carbopol e o quitosano, entre outros (SUDHAKAR *et al*., 2006).

Ainda buscando-se determinar a melhor forma de se mascarar o sabor desagradável da nistatina, o mentol, a essência de baunilha e o xarope de groselha foram avaliados como flavorizantes.

Concomitantemente, o mucoadesivo foi adicionado ao líquido de granulação buscando determinar a influência desta substituição não só no sabor da formulação, como também nas propriedades físico-mecânicas e mucoadesivas da mesma (Formulações C e D). As formulações preparadas se encontram nas Tabelas 13 e 14.

Tabela 13 – Estudo do sistema edulcorante para a Formulação C.

	Formulação C		
	Excipientes	%	Massa (mg)
Fase Interna	Nistatina	9,1	91
	Noveon AA1 ®	0,5	5
	Sorbitol cristalino	80	880
	Sacarina	0,5	5
Fase Externa	Mentol	0,5	5
	Essência de baunilha	0,5	5
	Estearato de magnésio	1,0	10
Líquido de Granulação	Xarope de groselha	_	7,0 mL

Tabela 14 – Estudo do sistema edulcorante para a Formulação D.

	Formulação D		
	Excipientes	%	Massa (mg)
Fase Interna	Nistatina	9,1	91
	Sorbitol cristalino	88,5	885
	Sacarina	0,5	5
Fase Externa	Mentol	0,5	5
	Essência de baunilha	0,5	5
	Estearato de magnésio	1,0	10
Líquido de Granulação	Solução aquosa de noveon AA1 ® 0,5 p/v%	_	7,0 mL

O uso do xarope de groselha como líquido de granulação levou a um granulado de higroscopia muito elevada, o que dificultou o processo de secagem e inviabilizou a compressão (Formulação C), mesmo estando a umidade antes da compressão dentro de parâmetros usuais (1,5% p/p) (USP 30, 2007). Provavelmente, este resultado se

deve a inserção de sacarose, a qual elevaria ainda mais a higroscopia do comprimido (BOWE, 1998).

Por outro lado, o emprego de noveon ® dissolvido no líquido de granulação levou a comprimidos de sabor e propriedades adequados, descritas na Tabela 15 (Formulação D), indicando ser mais adequado sua inserção na forma de solução, o que aumentaria sua eficiência como mucoadesivo (KOCKISH *et al*., 2005; SUDHAKAR, 2006).

Tabela 15 – Caracterização dos comprimidos da Formulação D.

Caracterização	**Formulação D**		
Peso Médio (g)	0,9489 ± 0,01513		
Dureza Média (kgf)	10,22 ± 1,101		
Friabilidade (% de perda de massa)	0,129		
Desintegração (min)	10		
Dissolução (%)	15 min	45 min	60 min
	23,31 ± 6,874	22,88 ± 3,864	22,07 ± 0,3811

Dessa forma, foi estabelecido como fase interna dos comprimidos bucais a nistatina, a sacarina e o sorbitol cristalino. Para a fase externa foram usados o mentol e a essência de baunilha, ambas visando o mascaramento do sabor.

Buscando o mascaramento ainda mais eficiente do sabor desagradável da nistatina, a Formulação D sofreu uma modificação, o que resultou na Formulação E.

Na Formulação E, a massa de sorbitol cristalino empregada foi dividida igualmente, compondo a fase interna e a fase externa dos comprimidos bucais,

incrementando as propriedades organolépticas do sorbitol por sua inserção na fase externa da formulação (Tabela 16) (BOWE, 1998; ANSEL *et al*., 2000).

Tabela 16 – Descrição dos componentes da Formulação E.

	Formulação E		
	Excipientes	%	Massa (mg)
Fase Interna	Nistatina	9,1	91
	Sorbitol cristalino	0,27	2,7
	Sacarina	43	452,5
Fase Externa	Mentol	0,27	2,7
	Essência de baunilha	0,27	2,7
	Estearato de magnésio	0,54	5,4
	Sorbitol cristalino	42,55	452,5
Líquido de granulação	Solução aquosa de noveon AA 1 ® 0,5 p/v%	_	3,6 mL

A fabricação dos comprimidos da Formulação E foi obtida com sucesso farmacotécnico e o sabor da nistatina foi totalmente mascarado, o que foi confirmado pela totalidade dos voluntários que participaram do teste sensorial. Logo, foi estabelecido o emprego de sorbitol cristalino nas fases interna e externa e o uso de mentol e essência de baunilha como edulcorantes (Tabela 30).

Entretanto, é importante ressaltar que a etapa de secagem do granulado teve que ser estendida para 60 minutos até um percentual de umidade residual de 2,3%, o que futuramente poderia indicar problemas de estabilidade na formulação resultante.

Tabela 17 – Caracterização dos comprimidos das Formulação E.

Caracterização	Formulação E		
Peso Médio (g)	0,9996 ± 0,017078		
Dureza Média (kgf)	16,40 ± 1,843		
Friabilidade (% de perda de massa)	0,165		
Desintegração (min)	10		
Dissolução (%)	15 min	45 min	60 min
	8,337 ± 0,9133	9,579 ± 0,2190	9,069 ± 1,037

Todavia, a Formulação E mostrou um menor percentual de fármaco dissolvido, o que pode estar associado a menor massa de excipiente solúvel em água na fase externa, o que deve ser confirmado em estudos posteriores (Tabela 17).

4.2.3 Avaliação da Influência dos Excipientes nas Formulações de Comprimidos Bucais de Nistatina

Nesse ponto do estudo de desenvolvimento de comprimidos bucais de nistatina foi alcançado um dos objetivos: o mascarmento do sabor desagradável do fármaco. As formulações desenvolvidas e estudadas continham apenas noveon AA1 ® como mucoadesivo no líquido de granulação, empregado na forma de solução, excipiente que aumentou a higroscopia da formulação.

Logo, o passo seguinte consistiu na avaliação de diferentes excipientes no líquido de granulação, para verificar a influência de outros mucoadesivos na fabricação dos comprimidos bucais, baseando-se na Formulação E. As Formulações F e G foram propostas (Tabelas 18 e 19).

Tabela 18 – Descrição dos componentes das Formulações F e G.

	Formulação F			**Formulação G**		
	Excipientes	%	Massa (mg)	Excipientes	%	Massa (mg)
Fase Interna	Nistatina	9,1	91	Nistatina	9,1	91
	Sorbitol cristalino	43	452,5	Sorbitol cristalino	43	452,5
	Sacarina	0,27	2,7	Sacarina	0,27	2,7
Fase Externa	Mentol	0,27	2,7	Mentol	0,27	2,7
	Essência de baunilha	0,27	2,7	Essência de baunilha	0,27	2,7
	Estearato de magnésio	0,54	5,4	Estearato de magnésio	0,54	5,4
	Sorbitol cristalino	43	452,5	Sorbitol cristalino	43	452,5
Líquido de Granulação	Solução aquosa carragenana 0,5 p/v%	_	3,4 mL	Solução aquosa CMC 0,5 p/v%	_	7,5 mL

Os excipientes escolhidos foram a carragenana, quitosano e a carboximetilcelulose. Esta escolha se baseou no uso de bem sucedido destes mucoadesivos em formulações de comprimidos bucais (NERURKAR *et al*., 2005; MUNASUR *et al*., 2006).

Tabela 19 – Descrição dos componentes das Formulações H e I.

Formulação H	Formulação I

inadequado para esta formulação, apesar de seu uso ser considerado como muito efetivo na granulação por via úmida.

De forma a se elucidar a verdadeira causa do problema, foi proposta uma modificação na concentração da solução aquosa de carboximetilcelulose para 1,0 %p/v, resultando na Formulação H, excluindo-se com isso a possibilidade da concentração do aglutinante estar na concentração menor que a necessária para compressão adequada da mistura de pós. Concomitantemente, a secagem utilizada seguiu os parâmetros de 60°C por 1 hora, conforme já citado anteriormente.

Entretanto, não foi possível a fabricação, mesmo usando uma solução mais concentrada de mucoadesivo, como líquido de granulação. Desta forma, o emprego de carboximetilcelulose como mucoadesivo foi abandonado.

Em contrapartida, a substituição de CMC por quitosano (Formulação I) proporcionou a produção de comprimidos bucais, com sucesso farmacotécnico, sabor agradável e sem percepção do sabor da nistatina. As mesmas características foram observadas para a Formulação F.

Com base nos resultados obtidos nessa etapa, apenas as Formulações E, F, I proporcionaram a produção de comprimidos bucais adequados aos objetivos do trabalho. Entretanto, os comprimidos da Formulação E apresentaram adesão aos punções da máquina de compressão e um processo de secagem mais demorado, diferente das Formulações F e I. Por outro lado, as formulações que usaram como líquido de granulação carragenana (Formulação F) e quitosano (Formulação I) responderam de maneira adequada aos ensaios farmacopéicos (Tabela 20).

Baseando-se nos resultados obtidos (Tabela 20), a inserção de carboximetilcelulose como aglutinante e mucoadesivo, não possibilitou a obtenção de comprimidos bucais de nistatina (Formulações G e H). A maior restrição ao uso deste excipiente se deu como conseqüência da elevada higroscopia e adesão aos punções observada, o que impossibilitou a continuidade do processo (MUNASUR *et al*., 2006; SUDHAKAR *et al*., 2006).

Tabela 20 – Caracterização dos comprimidos das Formulações F e I.

Caracterização	**Formulação F**			**Formulação I**		
Peso Médio (g)	0,9711 ± 0,01533			1,023 ± 0,01325		
Dureza Média (kgf)	14,40 ± 2,231			11,94 ±1,883		
Friabilidade (% de perda de massa)	0,158			0,214		
Desintegração (min)	08			09		
Dissolução (%)	15 min	45 min	60 min	15 min	45 min	60 min
	11,87 ± 2,019	13,74 ± 0,9286	12,28 ± 1,654	9,139 ± 2,222	10,02 ± 3,094	11,69 ± 2,950

Novamente, analisando a dissolução dos comprimidos, foi observado que esta continuou reduzida, a despeito do tempo de desintegração baixo, como descrito na Tabela 20.

Na busca do aumento do tempo de permanência do ativo na cavidade bucal e do tempo de desintegração do comprimido sem comprometimento da dissolução, estudou-se o uso de excipientes que gerassem um meio viscoso que levasse a um aumento do tempo de permanência da nistatina na boca, reduzindo ainda mais a sua deglutição. Associando-se este processo à ação mucoadesiva dos excipientes já utilizados nos comprimidos, se aumentaria ainda mais a eficiência terapêutica do fármaco

(MUNASUR, 2006). Além disso, tanto os resultados de dissolução, quanto a solubilidade da nistatina (4,0 mg/mL a 28 ^{o}C), indicam que não se obtém a saturação do meio de dissolução, o que falsearia os resultados obtidos (Index Meck, 2006).

Baseando-se nas Formulações F e I, foram propostas duas formulações contendo hidroxipropilmtilcelulose 50 cps, como excipiente, visto que valores de massa molar maiores poderiam retardar a liberação do ativo, enquanto valores menores poderiam levar a resultados semelhantes aos observados com o sorbitol. As Formulações J e K foram propostas e estão descritas na Tabela 21 (NERURKAR *et al*., 2005; SUDHAKAR, 2006).

Tabela 21 – Descrição dos componentes das Formulações J e K.

	Formulação J			**Formulação K**		
	Excipientes	%	Massa (mg)	Excipientes	%	Massa (mg)
Fase Interna	Nistatina	9,1	91	Nistatina	9,1	91
	Sorbitol cristalino	43	452,5	Sorbitol cristalino	43	452,5
	Sacarina	0,27	2,7	Sacarina	0,27	2,7
Fase Externa	Mentol	0,27	2,7	Mentol	0,27	2,7
	Essência de baunilha	0,27	2,7	Essência de baunilha	0,27	2,7
	Estearato de magnésio	0,54	5,4	Estearato de magnésio	0,54	5,4
	Sorbitol cristalino	43	452,5	Sorbitol cristalino	43	452,5
	HPMC 50 cps	0,3	30	HPMC 50 cps	0,3	30
Líquido de Granulação	Solução aquosa carragenana 0,5 p/v%	_	3,5 mL	Solução Acética quitosano 0,5 p/v%	_	3,6 mL

As formulações F e I apresentaram um percentual de nistatina dissolvido menor que a Formulação Protótipo A, de 9 a 13% em comparação aos 20% do protótipo, com um tempo de desintegração comparável. Ainda se utiliza nestas formulações concentrações reduzidas de excipiente mucoadesivo o que poderia ainda determinar um grau de ingestão do ativo que exacerbaria seus efeitos colaterais (TAVARES, 2001; GILMA *et al*., 2003).

Foram utilizados os mucoadesivos de melhor desempenho na preparação dos comprimidos de sorbitol, sendo um positivamente carregado (quitosano), e o outro

negativamente carregado (carragenana), ambos de conhecida eficiência (GUPTA, 2001; GIUNCHEDI, 2002; NERURKAR, 2005; SUDHAKAR, 2006).

Mesmo tendo sido observado um baixo percentual dissolvido para os comprimidos contendo sorbitol, quando comparados à suspensão (80,82% em 60 min), foi proposta substituição de parte do sorbitol por HPMC na fase externa, o que poderia retardar a desintegração do comprimido e aumentar a viscosidade do fluido da cavidade bucal, otimizando a ação do mucoadesivo. Os comprimidos obtidos mostraram excelentes resultados, com uma boa resposta de máquina para a mistura de pós que originou (Tabela 22). Contudo, o percentual de fármaco dissolvido ainda se mostra inferior ao protótipo A (20%).

Tabela 22 – Caracterização dos comprimidos das Formulações J e K.

Caracterização	**Formulação J**			**Formulação K**		
Peso Médio (g)	1,302 ± 0,01688			1,292 ± 0,01456		
Dureza Média (kgf)	15,60 ± 2,123			14,52 ± 1,134		
Friabilidade (% de perda de massa)	0,126			0,234		
Desintegração (min)	15			18		
Dissolução (%)	15 min	45 min	60 min	15 min	45 min	60 min
	9,22 ± 1,224	13,01 ± 1,571	16,57 ± 0,9912	7,78 ± 2,341	9,16 ± 3,012	13,82 ± 1,541

Nesse ponto do estudo, as duas formulações obtidas (J e K) atenderam aos requisitos de produção, com boa resposta de máquina, não adesão aos punções da máquina e reprodutibilidade de fabricação. Também atenderam ao quesito mascaramento do sabor desagradável da nistatina.

Entretanto, os comprimidos desenvolvidos possuíam massa de 1,0 g, devido à presença do sorbitol cristalino, excipiente utilizado como edulcorante, que foi empregado nas fases interna e externa dos comprimidos para mascarar o sabor desagradável da nistatina.

Partindo da premissa de que o uso de matrizes retardantes proporcionaria uma desintegração mais lenta dos comprimidos, com liberação progressiva do ativo, e, conseqüentemente, a dissolução da nistatina. Assim, a percepção do sabor do fármaco também seria minimizada, não sendo necessário o emprego de sorbitol (MUNASUR *et al*., 2006).

Logo, novas formulações foram desenvolvidas contendo a matriz retardante hidroxipropilmetilcelulose 50 cps e isenta de sorbitol cristalino na fase externa, alternando o líquido de granulação em solução de carragenana (Formulação L) e quitosano (Formulação M), descritas na Tabela 23.

As Formulações L e M foram obtidas, resultando na fabricação dos comprimidos bucais com sucesso tecnológico e com sabor agradável, sem a percepção da presença da nistatina pelo teste de palatabilidade (LUBBERS & GUICHARD, 2003) e de menor tamanho, tornando a formulação mais adequada para uso clínico, reduzindo, conseqüentemente, seu custo.

Tabela 23 – Descrição dos componentes das Formulações L e M.

	Formulação L			**Formulação M**		
	Excipientes	%	Massa (mg)	Excipientes	%	Massa (mg)
Fase Interna	Nistatina	9,1	91	Nistatina	9,1	91
	Sorbitol cristalino	43	452,5	Sorbitol cristalino	43	452,5
	Sacarina	0,27	2,7	Sacarina	0,27	2,7
Fase Externa	Mentol	0,27	2,7	Mentol	0,27	2,7
	Essência de baunilha	0,27	2,7	Essência de baunilha	0,27	2,7
	Estearato de magnésio	0,54	5,4	Estearato de magnésio	0,54	5,4
	HPMC 50 cps	0,3	30	HPMC 50 cps	0,3	30
Líquido de Granulação	Solução aquosa carragenana 0,5 p/v%	_	3,6 mL	Solução Acética quitosano 0,5 p/v%%	_	3,8 mL

Os resultados mostraram que o sorbitol cristalino na fase externa não é necessário, quando também se faz uso de alguma matriz retardante na mesma fase. Então a massa dos comprimidos foi diminuída de 1,0 g para aproximadamente 0,6 g, o que representou uma redução de 40%. Esse fato tornou os comprimidos ainda mais convenientes para uso, uma vez que o tamanho reduzido se torna mais confortável para uso dos pacientes que apresentam lesões extremamente doloridas decorrentes da candidíase oral (FARAH *et al*., 2000; NEVILLE *et al*., 2004; SHIP *et al*., 2007).

A dissolução da Formulação L se manteve ainda reduzida (18,13% em 60 min), todavia a Formulação M mostrou resultados bem superiores, chegando a 28% de dissolução em 60 min (Tabela 24).

Tabela 24 – Caracterização dos comprimidos das Formulações L e M.

Caracterização	**Formulação L**			**Formulação M**		
Peso Médio (g)	**0,56084 ± 0,01679**			0,58837 ± 0,006716		
Dureza Média (kgf)	16,68 ± 3,337			15,94± 3,252		
Friabilidade (% de perda de massa)	**0,390**			**0,383**		
Desintegração (min)	10			12		
Dissolução (%)	15 min	45 min	60 min	15 min	45 min	60 min
	0	13,95 ± 0,01212	18,13± 0,02827	0	28,65± 0,2411	28,91± 0,1169

Dando seguimento a esta proposta, foi sugerido inserção de outro polímero mucoadesivo na formulação que possuísse funcionalidade similar à apresentada pela hidroxipropilmetilcelulose. Esta modificação foi feita com o intuito de aumentar a mucoadesão dos comprimidos, incrementando a resposta já obtida como o uso de hidroxipropilmetilcelulose 50 cps (NERURKAR, 2005), em termos do tempo de desintegração.

Foram propostas outras formulações N e O contendo uma combinação de HPMC/CMC, alternando o líquido de granulação em solução de quitosano e carragenana. As alternativas propostas foram colocadas na Tabela 25.

Tabela 25 – Descrição dos componentes das Formulações N e O.

	Formulação N			Formulação O		
	Excipientes	%	Massa (mg)	Excipientes	%	Massa (mg)
Fase Interna	Nistatina	9,1	91	Nistatina	9,1	91
	Sorbitol cristalino	43	452,5	Sorbitol cristalino	43	452,5
	Sacarina	0,27	2,7	Sacarina	0,27	2,7
Fase Externa	Mentol	0,27	2,7	Mentol	0,27	2,7
	Essência de baunilha	0,27	2,7	Essência de baunilha	0,27	2,7
	Estearato de magnésio	0,54	5,4	Estearato de magnésio	0,54	5,4
	HPMC 50 cps	0,15	15	HPMC 50 cps	0,15	15
	CMC	0,15	15	CMC	0,15	15
Líquido de Granulação	Solução aquosa carragenana 0,5 p/v%	_	4,9 mL	Solução Acética quitosano 0,5 p/v%	_	4,0 mL

Foram produzidos comprimidos bucais com sucesso farmacotécnico de todas as formulações contendo matrizes retardantes. Também foi observado que o sabor da nistatina foi mascarado, de forma muito semelhante em todas as preparações, sem distinção.

Como os parâmetros de produção e sabor foram bastante próximos, a escolha de uma (ou mais) formulação ideal foi feita com base nos resultados de dissolução e desintegração dos comprimidos desenvolvidos.

A desintegração dos comprimidos foi aumentada mantendo-se a dissolução em torno de 20% após 60 minutos (Tabela 26). As propriedades físico-mecânicas dos

comprimidos se mostraram adequadas em termos farmacotécnicos, sendo as formulações M e O eleitas como as mais adequadas para avaliação *in vivo*.

Tabela 26 – Caracterização dos comprimidos das Formulações N e O.

Caracterização	**Formulação N**			**Formulação O**		
Peso Médio (g)	0,5649 ± 0,01385			0,57223 ± 0,008362		
Dureza Média (kgf)	17,48 ± 2,975			17,46 ± 1,296		
Friabilidade (% de perda de massa)	0,449			0,238		
Desintegração (min)	29			20		
Dissolução (%)	15 min	45 min	60 min	15 min	45 min	60 min
	8,557 ± 1,427	14,98± 0,5490	16,30 ± 2,918	7,31± 0,00551	18,86 ± 0,01991	24,63 ± 0,03067

Considerando-se que o tempo de permanência na mucosa oral indicado para a suspensão de nistatina (medicamento de referência) no tratamento da candidíase oral não é estimado, e se recomenda sua posterior ingestão, a utilização de comprimidos que possam permanecer 20 minutos na cavidade bucal, liberando cerca de 20% do ativo neste período, somado ao potencial de mucoadesão, justificaria seu uso clínico. Logo a formulação O foi eleita como formulação ideal para os estudos clínicos, os quais estão em fase piloto na Clínica de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

4.3 Avaliação de Sabor

A avaliação de sabor das formulações desenvolvidas foi realizada devido ao sabor desagradável da nistatina, que pode ser um fator limitante na adesão ao tratamento empregando esse fármaco. A avaliação foi executada de acordo com a metodologia descrita no Capítulo 3 – Materiais e Métodos, encontrada na página 84.

As primeiras formulações de comprimidos bucais de nistatina foram as Formulações A e B (Tabela 11), onde a diferença residia no diluente. Na Formulação A, o diluente empregado foi a o sorbitol cristalino e na Formulação B, a maltose. A avaliação de sabor dessas duas formulações foi realizada com base no questionário (descrito na página 85). Os resultados da avaliação de sabor realizada pelos voluntários das Formulações A e B estão descritos nas Tabelas 27 e 28.

Logo, baseando-se nesses resultados, os comprimidos bucais da Formulação A apresentaram coesão adequada, sem esfarelavam, porém os comprimidos da Formulação B se mostraram pouco coesos, o que impossibilitaria sua dissolução lenta. Quanto aos demais requisitos, ambas as formulações apresentaram resultados muito semelhantes, onde destaca-se o sabor extremamente repugnante.

Tabela 27 – Avaliação de sabor da Formulação A.

Requisitos		Parecer dos Voluntários		
Aparência geral		(02) ruim	(08) boa	(02) excelente
Cor		(10) amarela	(02) marrom claro	(00) marrom escuro
Textura	Adesividade à cavidade oral	(10) fraca	(02) forte	(00) excelente
	Coesão o comprimido (não esfarela)	(00) fraca	(00) forte	(12) excelente
Odor	Menta	não possuía esse excipiente na formulação		
	Adocicado	(12) fraca		(00) forte
	Baunilha	não possuía esse excipiente na formulação		
Sabor	Doce	(12) fraco		(00) forte
	Ácido	(12) fraco		(00) forte
	Agridoce	(12) fraco		(00) forte
	Ruim	(00) fraco		(12) forte
	Muito ruim	(00) fraco		(12) forte
	Repugnante	(12) sim		(00) não

Tabela 28 – Avaliação de sabor da Formulação B.

Requisitos		Parecer dos Voluntários		
Aparência geral		(03) ruim	(06) boa	(01) excelente
Cor		(10) amarela	(02) marrom claro	(00) marrom escuro
Textura	Adesividade à cavidade oral	(10) fraca	(02) forte	(00) excelente
	Coesão o comprimido (não esfarela)	(12) fraca	(00) forte	(00) excelente
Odor	Menta	não possuía esse excipiente na formulação		
	Adocicado	(12) fraca		(00) forte
	Baunilha	não possuía esse excipiente na formulação		
Sabor	Doce	(12) fraco		(00) forte
	Ácido	(12) fraco		(00) forte
	Agridoce	(12) fraco		(00) forte
	Ruim	(00) fraco		(12) forte
	Muito ruim	(00) fraco		(12) forte
	Repugnante	(12) sim		(00) não

Dessa forma, o passo seguinte foi a melhoria do sabor da formulação seguinte, empregando mentol e baunilha e modificando o líquido de granulação para o solução aquosa de noveon AA1 ® 0,5%, resultando na Formulação D (Tabela 15). A avaliação de sabor da Formulação D está descrita na Tabela 29.

Tabela 29 – Avaliação de sabor da Formulação D.

Requisitos		Parecer dos Voluntários		
Aparência geral		(02) ruim	(08) boa	(03) excelente
Cor		(11) amarela	(01) marrom claro	(00) marrom escuro
Textura	Adesividade à cavidade oral	(03) fraca	(05) forte	(04) excelente
	Coesão o comprimido (não esfarela)	(00) fraca	(00) forte	(12) excelente
Odor	Menta	(00) fraca		(12) forte
	Adocicado	(05) fraca		(07) forte
	Baunilha	(00) fraca		(12) forte
Sabor	Doce	(04) fraco		(08) forte
	Ácido	(05) fraco		(07) forte
	Agridoce	(12) fraco		(00) forte
	Ruim	(04) fraco		(06) forte
	Muito ruim	(04) fraco		(06) forte
	Repugnante	(07) sim		(05) não

Com esses resultados, os comprimidos da Formulação E apresentaram melhor sabor, quando comparados à Formulação D. Entretanto, o sabor da nistatina ainda estava perceptível (Tabela 30).

Tabela 30 – Avaliação de sabor da Formulação E.

Requisitos		Parecer dos Voluntários		
Aparência geral		(00) ruim	(01) boa	(11) excelente
Cor		(12) amarela	(01) marrom claro	(00) marrom escuro
Textura	Adesividade à cavidade oral	(00) fraca	(02) forte	(10) excelente
	Coesão o comprimido (não esfarela)	(00) fraca	(00) forte	(12) excelente
Odor	Menta	(00) fraca		(12) forte
	Adocicado	(02) fraca		(10) forte
	Baunilha	(00) fraca		(12) forte
Sabor	Doce	(01) fraco		(11) forte
	Ácido	(09) fraco		(03) forte
	Agridoce	(12) fraco		(00) forte
	Ruim	(12) fraco		(00) forte
	Muito ruim	(12) fraco		(00) forte
	Repugnante	(00) sim		(12) não

De todas as formulações desenvolvidas nesse ponto, a Formulação E apresentou os melhores resultados quanto ao sabor, onde a nistatina não se mostrou perceptível. Dando continuidade ao estudo, foram desenvolvidas as Formulações F e G, H e I (Tabelas 18 e 19). No entanto, apenas foram obtidos comprimidos bucais da Formulação F e I, os quais apresentaram resultados muito próximos da Formulação E (Tabelas 31 e 32).

Tabela 31 – Avaliação de sabor da Formulação F.

Requisitos		Voluntários		
Aparência geral		(00) ruim	(04) boa	(08) excelente
Cor		(12) amarela	(00) marrom claro	(00) marrom escuro
Textura	Adesividade à cavidade oral	(00) fraca	(03) forte	(09) excelente
	Coesão o comprimido (não esfarela)	(00) fraca	(00) forte	(12) excelente
Odor	Menta	(00) fraca		(12) forte
	Adocicado	(02) fraca		(10) forte
	Baunilha	(00) fraca		(12) forte
Sabor	Doce	(00) fraco		(12) forte
	Ácido	(10) fraco		(02) forte
	Agridoce	(12) fraco		(00) forte
	Ruim	(12) fraco		(00) forte
	Muito ruim	(12) fraco		(00) forte
	Repugnante	(00) sim		(12) não

Tabela 32 – Avaliação de sabor da Formulação I.

Requisitos		Voluntários		
Aparência geral		(00) ruim	(00) boa	(12) excelente
Cor		(12) amarela	(00) marrom claro	(00) marrom escuro
Textura	Adesividade à cavidade oral	(00) fraca	(02) forte	(10) excelente
	Coesão o comprimido (não esfarela)	(00) fraca	(00) forte	(12) excelente
Odor	Menta	(00) fraca		(12) forte
	Adocicado	(00) fraca		(12) forte
	Baunilha	(00) fraca		(12) forte
Sabor	Doce	(00) fraco		(12) forte
	Ácido	(11) fraco		(01) forte
	Agridoce	(12) fraco		(00) forte
	Ruim	(12) fraco		(00) forte
	Muito ruim	(12) fraco		(00) forte
	Repugnante	(00) sim		(12) não

Baseados nos resultados de avaliação de sabor das Formulações F e I, foi verificado que a alteração do líquido de granulação não modificou o sabor, o qual se mostrou excelente.

Na etapa seguinte foi acrescentada a matriz retardante HPMC na fase externa, e as Formulações J e K foram desenvolvidas (Tabela 21). O objetivo da avaliação de sabor dessas formulações foi verificar a interferência desse excipiente no sabor dos comprimidos bucais. Os resultados estão descritos nas Tabelas 33 e 34.

Tabela 33 – Avaliação de sabor da Formulação J.

Requisitos		Voluntários		
Aparência geral		(00) ruim	(00) boa	(12) excelente
Cor		(12) amarela	(00) marrom claro	(00) marrom escuro
Textura	Adesividade à cavidade oral	(00) fraca	(02) forte	(10) excelente
	Coesão o comprimido (não esfarela)	(00) fraca	(00) forte	(12) excelente
Odor	Menta	(00) fraca		(12) forte
	Adocicado	(00) fraca		(12) forte
	Baunilha	(00) fraca		(12) forte
Sabor	Doce	(00) fraco		(12) forte
	Ácido	(11) fraco		(01) forte
	Agridoce	(12) fraco		(00) forte
	Ruim	(12) fraco		(00) forte
	Muito ruim	(12) fraco		(00) forte
	Repugnante	(00) sim		(12) não

Tabela 34 – Avaliação de sabor da Formulação K.

Requisitos		Voluntários		
Aparência geral		(00) ruim	(00) boa	(12) excelente
Cor		(12) amarela	(00) marrom claro	(00) marrom escuro
Textura	Adesividade à cavidade oral	(00) fraca	(02) forte	(10) excelente
	Coesão o comprimido (não esfarela)	(00) fraca	(00) forte	(12) excelente
Odor	Menta	(00) fraca		(12) forte
	Adocicado	(00) fraca		(12) forte
	Baunilha	(00) fraca		(12) forte
Sabor	Doce	(00) fraco		(12) forte
	Ácido	(12) fraco		(00) forte
	Agridoce	(12) fraco		(00) forte
	Ruim	(12) fraco		(00) forte
	Muito ruim	(12) fraco		(00) forte
	Repugnante	(00) sim		(12) não

Os resultados de sabor demonstraram que a inserção do HPMC não interferiu no sabor dos comprimidos bucais. Logo, esse excipiente foi empregado nas demais formulações desenvolvidas.

Na próxima etapa, ocorreu a diminuição da massa dos comprimidos bucais, com a retirada do sorbitol cristalino na fase externa dos comprimidos bucais. No entanto, esse excipiente é diluente e edulcorante, e sua retirada poderia comprometer o sabor dos comprimidos desenvolvidos. Foram propostas as Formulações L e M (Tabela 23). Os resultados da avaliação de sabor estão descritos nas Tabelas 35 e 36.

Tabela 35 – Avaliação de sabor da Formulação L.

Requisitos		Voluntários		
Aparência geral		(00) ruim	(00) boa	(12) excelente
Cor		(12) amarela	(00) marrom claro	(00) marrom escuro
Textura	Adesividade à cavidade oral	(00) fraca	(02) forte	(10) excelente
	Coesão o comprimido (não esfarela)	(00) fraca	(00) forte	(12) excelente
Odor	Menta	(00) fraca		(12) forte
	Adocicado	(00) fraca		(12) forte
	Baunilha	(00) fraca		(12) forte
Sabor	Doce	(00) fraco		(12) forte
	Ácido	(12) fraco		(00) forte
	Agridoce	(12) fraco		(00) forte
	Ruim	(12) fraco		(00) forte
	Muito ruim	(12) fraco		(00) forte
	Repugnante	(00) sim		(12) não

Tabela 36 – Avaliação de sabor da Formulação M.

Requisitos		Voluntários		
Aparência geral		(00) ruim	(00) boa	(12) excelente
Cor		(12) amarela	(00) marrom claro	(00) marrom escuro
Textura	Adesividade à cavidade oral	(00) fraca	(02) forte	(10) excelente
	Coesão o comprimido (não esfarela)	(00) fraca	(00) forte	(12) excelente
Odor	Menta	(00) fraca		(12) forte
	Adocicado	(00) fraca		(12) forte
	Baunilha	(00) fraca		(12) forte
Sabor	Doce	(00) fraco		(12) forte
	Ácido	(11) fraco		(01) forte
	Agridoce	(12) fraco		(00) forte
	Ruim	(12) fraco		(00) forte
	Muito ruim	(12) fraco		(00) forte
	Repugnante	(00) sim		(12) não

A avaliação de sabor das Formulações L e M demonstrou que a retirada do sorbitol da fase externa dos comprimidos bucais não interferiu no sabor dos comprimidos. Os resultados foram muito parecidos com os anteriores, onde o sabor da nistatina não foi percebido.

Por fim, foram propostas as Formulações N e O (Tabela 25), nas quais foram acrescentadas à fase externa, a matriz retardante CMC. A avaliação de sabor foi realizada para verificar se esse excipiente farmacêutico alterou o sabor dos comprimidos bucais. Os resultados estão descritos nas Tabelas 37 e 38.

Tabela 37 – Avaliação de sabor da Formulação N.

Requisitos		Voluntários		
Aparência geral		(00) ruim	(00) boa	(12) excelente
Cor		(12) amarela	(00) marrom claro	(00) marrom escuro
Textura	Adesividade à cavidade oral	(00) fraca	(02) forte	(10) excelente
	Coesão o comprimido (não esfarela)	(00) fraca	(00) forte	(12) excelente
Odor	Menta	(00) fraca		(12) forte
	Adocicado	(00) fraca		(12) forte
	Baunilha	(00) fraca		(12) forte
Sabor	Doce	(00) fraco		(12) forte
	Ácido	(11) fraco		(01) forte
	Agridoce	(12) fraco		(00) forte
	Ruim	(12) fraco		(00) forte
	Muito ruim	(12) fraco		(00) forte
	Repugnante	(00) sim		(12) não

Tabela 38 – Avaliação de sabor da Formulação O.

Requisitos		Voluntários		
Aparência geral		(00) ruim	(00) boa	(12) excelente
Cor		(12) amarela	(00) marrom claro	(00) marrom escuro
Textura	Adesividade à cavidade oral	(00) fraca	(02) forte	(10) excelente
	Coesão o comprimido (não esfarela)	(00) fraca	(00) forte	(12) excelente
Odor	Menta	(00) fraca		(12) forte
	Adocicado	(00) fraca		(12) forte
	Baunilha	(00) fraca		(12) forte
Sabor	Doce	(00) fraco		(12) forte
	Ácido	(11) fraco		(01) forte
	Agridoce	(12) fraco		(00) forte
	Ruim	(12) fraco		(00) forte
	Muito ruim	(12) fraco		(00) forte
	Repugnante	(00) sim		(12) não

Os resultados da avaliação de sabor dos comprimidos bucais das Formulações N e O demonstraram que o sabor da nistatina não foi percebido e estavam muito próximos dos resultados das formulações anteriores.

4.4 Ensaio Clínico Piloto

Este ensaio clínico piloto foi realizado com 12 pacientes, onde 6 pacientes pertenceram ao Grupo 1, ou seja, foram tratados com a suspensão oral de nistatina e 6 pacientes pertenceram ao Grupo 2, ou seja, foram tratados com os comprimidos bucais de nistatina da Formulação O (Seção 3.2.6).

Na primeira semana de tratamento (T1), um paciente do Grupo 1 (tratados com a suspensão de nistatina) teve cura clínica da candidíase oral, enquanto quatro

pacientes do Grupo 2 (tratados com os comprimidos bucais de nistatina) tiveram a mesma resposta. Na segunda semana de tratamento (T2), dois pacientes de ambos os grupos apresentaram cura clínica da infecção. Dessa forma, posteriormente ao tempo de tratamento, que foi estabelecido em até 14 dias de tratamento, três pacientes tratados (50%) com a suspensão oral de nistatina não obtiveram cura clínica da candidíase oral. Em contrapartida, todos os pacientes tratados (100%) com os comprimidos bucais desenvolvidos neste projeto tiveram cura clínica (Figura 12).

Esses resultados ainda são preliminares, já que o número de pacientes tratados é pequeno, porém é um indicativo de que os comprimidos bucais de nistatina podem ser mais eficazes no tratamento da candidíase oral.

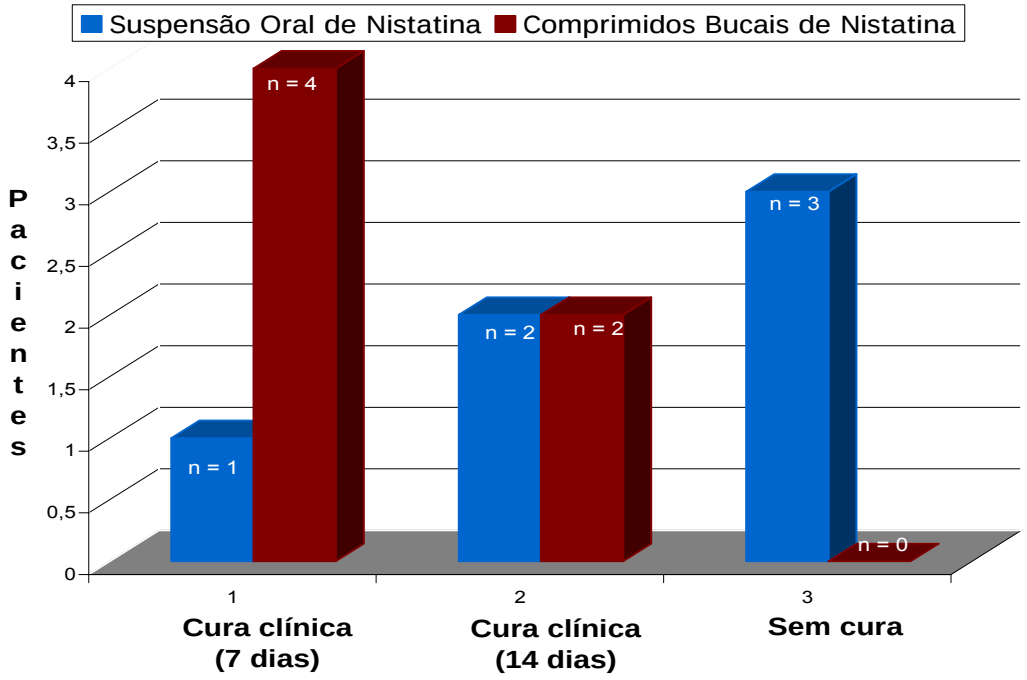

Figura 16 – Estudo clínico piloto de tratamento de candidíase oral empregando suspensão oral e comprimidos bucais de nistatina (n = 12).

5 CONCLUSÕES

Como conclusão deste estudo, tornou-se possível produzir comprimidos bucais de nistatina com sucesso, atendendo aos requisitos da qualidade necessários para o uso clínico, como o mascaramento do sabor desagradável na nistatina; a dissolução lenta dos comprimidos na cavidade bucal para liberação uniforme do fármaco e o aumento do tempo de contanto da nistatina com mucosa oral, onde se encontra o agente causador da candidíase oral. Obteve-se ainda a indicação que os comprimidos bucais apresentam resposta terapêutica mais pronunciada, quando foram comparados à suspensão aquosa oral, através da condução dos ensaios clínicos preliminares. Somado a esses resultados, também foi verificado que os comprimidos bucais corresponderam aos requisitos tecnológicos: fácil adaptação ao processo industrial, com fluxo apropriado do granulado e sem adesão aos punções da máquina compressora; reprodutibilidade do processo de fabricação e parâmetros farmacopéicos adequados (peso médio, dureza, friabilidade e desintegração).

Após o desenvolvimento e validação da metodologia de análise de teor da nistatina presente nos comprimidos bucais, foi verificado que o método de análise por espectrofotometria de absorção no UV se mostrou específico, linear, exato e reprodutível, atendendo aos parâmetros preconizados pela Resolução RE n° 899 de 2003, podendo ser empregado para análise de teor de nistatina matéria-prima e presente nos comprimidos após o método farmacopéico microbiológico, que assegura a funcionalidade da nistatina. Dessa forma, o ensaio espectrofotômetro proposto pode reduzir o tempo de análise, já que o ensaio microbiológico, que apresenta maior tempo de análise e conhecimento de técnicas especiais.

Com esse trabalho, foram desenvolvidas 15 formulações de comprimidos bucais de nistatina. Dentre estas, a Formulação O foi eleita como ideal, já que se destacou,

apresentando os melhores resultados quanto ao ensaio de dissolução, demonstrando uma dissolução lenta e uma liberação prolongada, quando comparada ao medicamento de referência mycostatin ® (suspensão oral de nistatina).

Por fim, os resultados clínicos preliminares, obtidos do estudo piloto, onde foi comparada a eficácia terapêutica entre os comprimidos bucais de nistatina desenvolvidos nesse trabalho e a suspensão oral de nistatina em pacientes, indicaram de maneira preliminar, que os primeiros apresentaram maior eficácia clínica frente à candidíase oral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDUL, S. & PODDAR, S. S. A flexible technology for modified release of drugs: multi layered tablets. **Journal of Controlled Release**, v. 97, n. 3, p. 393-40, 2004.

AKEN, G. A.; VINGERHOEDS, M. H.; HOOG, E. H. A. Food colloids under oral conditions. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v. 12, n. 4-5, p. 251-262, 2007.

AKPAN, A. & MORGAN, R. Oral Candidiasis. **Postgraduate Medical Journal**, v. 78, p. 455-459, 2002.

AKSUNGUR, P. *et al*. Chitosan delivery systems for the treatment of oral mucositis: in vitro and in vivo studies. **Journal of Controlled Release**, v. 98, n. 2, p. 269-279, 2004.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR., A. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000, p. 203, 206, 215, 216, 224, 247.

AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005, p. 371, 372, 409, 417, 418.

AUER, M. E.; GRIESSER, U. SAWATZKIB, J. Qualitative and quantitative study of polymorphic forms in drug formulations by near infrared FT-Raman spectroscopy. **Journal of Molecular Structure**, v. 661-662, p. 307-317, 2003.

AXÉLL, T. *et al*. A propostal for reclassification of oral candidosis. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 84, n. 2, p. 111-112, 1997.

AZARMI, S.; ROA, W.; LÖBENBERG, R. Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. **International Journal of Pharmaceutical**, v. 328, n. 1, p. 12-21, 2006.

AZUL, A. M. & TRANCOSO, P. F. Patologia mais freqüente da mucosa oral. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**, v. 22, p. 369-377, 2007.

BACCAGLINI, L. *et al*. Management of oral lesions in HIV-positive patients. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 103, Supplement 1, p. S50.e1- S50.e23, 2007.

BACHER, C. *et al*. Granule fraction inhomogeneity of calcium carbonate/sorbitol in roller compacted granules. **International Journal of Pharmaceutics**, disponível em 20 de julho de 2007.

BOWE, K. E. Recent advances in sugar-based excipients. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 1, n. 4, p. 166-173, 1998.

BURDOCK, G. A. Safety assessment of hydroxypropyl methylcellulose as a food ingredient. **Food and Chemical Toxicology**, v. 45, n. 12, p. 2341-2351, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 899 de 29 de maio de 2003. Aprova o "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos". Publicado em Diário Oficial da União em 02 de junho de 2003.

CALDERONE, R. A. & FONZI, W. A. Virulence factors of *Candida albicans*. **Trends in Microbiology**, v. 9, n. 7, p. 327-335, 2001.

CANDIDO, R. C.; AZEVEDO, R. V. P.; KOMESU, M. C. Enzimotipagem de espécies do gênero *Candida* isoladas da cavidade bucal. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, n. 5, p. 437-442, 2000.

CÂNDIDO, L. M. B. & CAMPOS, A. M. **Alimentos para Fins Especiais: Dietéticos.** 1. ed. São Paulo: Livraria Varela, 1996, p. 123, 152, 153, 154.

CAPPELO, B. *et al*. Cyclodextrin-containing poly(ethylenooxide) tablets for the delivery of poorly soluble drugs: potencial as buccal delivery system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 319, n. 1-2, p. 79-85, 2006.

CASIGLIA, J. W. & WOO, S. Oral manifestations of HIV infection. **Clinics in Dermatology**, v. 18, p. 541-551, 2000. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 97, n. 3, p.345-350, 2004.

CASTRO, A. L. *et al*. **Estomatologia**. 3. ed. São Paulo: Santos, 2000, p. 115,116.

CEBALLOS-SALOBREÑA, A. *et al*. The effect of antiretroviral terapy on the prevalence of HIV-associated oral candidiasis in a Spanish cohort. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 97, n. 3, p. 345-350, 2004.

CHOI, H. & KIM, C. Development of omeprazole buccal adhesive tablets with stability enhancement in human saliva. **Journal of Controlled Release**, v. 68, n. 3, p. 397-404, 2000.

CODD, J. E. & DEASY, P. B. Formulation and development and in vivo evaluation of a novel bioadhesive lozenge containing a synergistic combination of antifungal agensts. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 173, p. 13-24, 1998.

CROY, S. R. & KNOWN, G S. The effects of Pluronic block aggregation state of nystatin. **Journal Controlled Release**, v. 95, n. 2, p. 161-171, 2004.

CURY *et al*. Influência das propriedades de granulados de lactose nas características físicas dos comprimidos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 28, n.1, p.85-92, 2007.

DAVIES, A.; BRAILSFORD, S.; BEIGHTON, D. Oral candidosis in patients with advanced cancer. **Oral Oncology**, v. 42, p. 698-702, 2006.

DEVELOUX, M. & BRETAGNE, S. Candidoses et levurosrs diverses. **EMS – Maladies Infectieuses**, v. 2, n. 3, p. 119-139, 2005.

DOROCKA-BOBKOWSKA, B. KONOPKA, K.; DÜZGÜNES, N. Influence of antifungical polyenes on the adhesion of *Candida albicans* and *Candida glabrata* to human epithelial cells *in vitro*. **Archives of Oral Biology**, v. 48, n. 12, p. 805-814, 2003.

DUCHÊNE, D. & PONCHEL, G. Bioadhesion of solid oral dosage forms, why and how? **European Journal Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 44, p. 15-23, 1997.

EGGIMANN, P.; GARBINO, J.; PITTET, D. Epidemiology of Candida species infections in critically non-immunosuppressed patients. **The Lancet Infections Diseases**, v. 3, p. 685-702, 2003.

ELLEPOLA; A. N. B. & SAMARANAYAKE, L. P. Antimycotics agents in oral candidosis :an overview. **Critical Review in Oral Biology and Medicine**, v. 11, p.172-198, 2000.

ENCICLOPÉDIA DA SAÚDE. Antibioticoterapia, 1. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2002, v. 4, p. 943.

EPSTEIN, J. B. & POLSKY, B. Orapharyngeal candidiasis: a review of its clinical sprectrum and current therapies. **Clinical Therapeutics**, v. 20, n. 1, p. 40-57, 1998.

ERNST, E. J.; KLEPSER, M. E.; PFFALLER, M. A. Postantifungal effects of echinocandin, azole and polyene antifungal agents against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 44, p. 1108-1111, 2000.

EVANS, E. C. & GRAY, M. What interventions are effective for the prevention and treatment of cutaneos candidiasis? **Journal of WOCN**, v. 30, n. 1, p. 11-16, 2003.

FARAH, C. S.; ASHMAN, R. B.; CHALLACOMBE, S. J. Oral candidosis. **Clinics in Dermatology**, v. 18, n. 5, p. 553-562, 2000.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988, parte I, p. V.1.1, V.1.3.1, V.1.3.2.

GIANNOLA, L. I. *et al* . Release of naltrexone on bucal mucosa: permeation studies, histological aspects and matriz system design. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 67, p. 425-433, 2007.

GILMAN, A. G.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L.E. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2003, p.413, 867, 971, 972, 982.

GIUNCHEDI, P. *et al*. Formulation and in vivo evaluation of chlorhexidine buccal Tablets Prepared using Drug-loaded Chitosan Microspheres. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 53, p. 233-239, 2001.

GUIBAL, E. Heterogeneous catalysis on chitosan-based materials: a review. **Progress in Polymer Science**, v. 30, p. 71-109, 2005.

GROESCHKE, J. *et al*. Stability of amphotericin B and nystatin in antifungal mouthrinses containing sodium hydrogen carbonate. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 42, p. 362-366, 2006.

GUPTA, V. K. *et al*. Controlled-release tablets from carrageenans: effect of formulation, storage and dissolution factors. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 51, p. 241-248, 2001.

HAC-WYDRO, K. & DYNAROWICZ-LATKA, P. Interation between nystatin and natural membrane lipids in Lagmuir monolayers – the role of a phospholipids in the mechanism of polyenes mode of action. **Biophysical Chemistry**, v. 123, p. 154-161, 2006a.

HAC-WYDRO, K. & DYNAROWICZ-LATKA, P. Nystatin in Langmiur monolayres at the air/water interface. **Colloids and Surfaces B**, v. 53, 2006, p. 64-71, 2006b.

HOWELL, T. K. *et al*. A comparision of oral transmucosal fentanyl and oral midazolam for premedication in children. **Anaesthesia**, v. 57, p. 778-817, 2002.

ÌKINCI, G. *et al*. Development of a buccal bioadhesive nicotine tablet formulation for smoking cessation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 277, p. 173-178 2004.

JHAM, B. C. & FREIRE, A. R. S. Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 72, n. 5, p. 704-708, 2006.

JUG, M.; BECIREVIC-LACAN, M. Influence of hydroxypropyl-β-cyclodextrin complexation on piroxicam release from buccoadhesive tablets. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 21, p. 251-260, 2004.

KADIR, T.; GÜMRÜ, B.; UYGUN-CAN, B. Phospholipase activity of *Candida albicans* isolates from patients with denture stomatites: the influence of chlorhexidine gluconate on phospholipase production. **Archives of Oral Biology**, v. 52, n. 7, p. 691-696, 2007.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, 668 p.

KLEINEBUDDE, P. Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 58, n. 2, p. 317-326,2004.

KIBBE, A. H. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3 rd ed. Washington, D.C.: American Pharmaceutical Association, 2000. 454 p.

KHURSHUDIAN, A. V. A pilot study to test the efficacy of oral administration of interferon-α lozenges to patients with Sjögren's Syndrome. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 95, n. 1, p. 38-44, 2003.

KOCKISH, S. *et al*. Mucoadhesive, triclosan-loaded polymer microspheres for application to the oral cavity: preparation and controlled release characteristics. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 59, p. 207-216, 2005.

LACHMAN, L.; LIBERMAN, H. A.; KANING, J. L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. 1. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001, v. II, p. 551, 552, 553, 568, 577, 578.

LANGOTH, N.; KALBE, J.; BERNKOP-SCHNÜRCH, A. Development of a mucoadhesive and permeation enhancing buccal delivery system for PACAP (pituitary adenylate cyclase-activatinhg polypeptide). **International Journal of Pharmaceutics**, v. 296, p. 103-111, 2005.

LEHNER, T. Oral candidosis. **Dental Practice**, v. 91, p. 209-216, 1967.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 1995, 313 p.

LIN, C. & METTERS, A. T. Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 58, n. 12-13, p. 1379-1408, 2006.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, p. 143-154, 2005.

LUBBERS, S. & GUICHARD, E. The effects of sugars and pectin on flavour release from a fruit pastilles model system. **Food Chemistry**, v. 81, p. 269-273, 2003.

LLABOT, J. M.; MANZO, R. H.; ALLEMANDI, D. A. Double-layered mucoadhesive tablets containing nystatin. **AAPS Pharm Sci Tech**, v. 3, p. 1-6, 2003.

LLABOT, J. M.; MANZO, R. H.; ALLEMANDI, D. A. Drug release from carbomer: carbomer sodium matrices with potencial use as mucoadhesive drug delivrey system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 276, n. 1-2, p. 59-66, 2004.

LU, S. & WU, H. Initial diagnosis of anemia from sore mouth and improved classification of anemias by MCV and RDW in 30 patients. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 98, n. 6, p.679-685, 2004.

MAGUIRE, A. RUGG-GUNN, J. WRIGHR, G. Adaptation of dental plaque to metabolise maltitol compared with other sweeteners. **Journal of Dentistry**, v. 28, n. 1, p. 51-59, 2000.

MANO, E. B. & MENDES, L. C. **Introdução a Polímeros**. 2. ed. São Paulo: Edgard Blücher, 1999.

MARTINDALE. The Complete Drug Reference. 32 th ed. London: Pharmaceutical Press, 1999, 386 p.

McCATHIE, R. Vaginal discharge: common causes and management. **Current Obstretics & Gynaecology**, v. 16, n. 4, p. 211-217, 2006.

MENEZES, C. H. P. & NEUFELD, P. M. **Bacteriologia e Micologia: Para o Laboratório Clínico**. 1. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2006, 387 p.

MENEZES, E. A. *et al*. Freqüência e atividade enzimática de Candida albicans isoladas da mucosa bucal de crianças de uma creche da prefeitura de Fortaleza. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 14, n. 1, p. 9-13, 2005.

MIMS, C. E. & PARKER, E. E. Prevention and treatment of mucositis: development of patient specific oral care. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 12, n. 2, Supplement 2, p. 160-161, 2006.

MUNASUR, A. P *et al*. Statistical optimisation of the mucoadhesivity and characterisation of multipolymeric propranolol matrices for buccal therapy. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 323, p. 43-51, 2006.

NEVILLE, B. W. *et al* . **Patologia Oral e Maxilofacial**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, p. 183, 184, 185, 187, 190, 700.

NERURKAR, J. *et al*. Controlled-release matrix tablets of ibuprfen using cellulose ethers and carrageenans: effect of formulation factors on dissolution rates. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 61, p. 56-68, 2005.

NEUFELD, P. M. **Manual de Micologia Médica: Técnicas de Básicas de Diagnóstico**. 1. ed. Rio de Janeiro: Programa Nacional de Qualidade, 1999, p. 1, 214.

PATTON, L. L.; BONITO, A. J.; SHUGARS, D. A. A systematic review of the effectiveness of antifungal drugs for the prevention and treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-positive patients. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 92, n. 2, p. 170-179, 2001.

PAUW, B. D. New antifungical agents and preparations. **Antimicrobial Agents**, v. 16. p.148, 149, 2000.

PORTERO, A. *et al*. Developmentof chitosan sponges for buccal administration of insulin. **Carbohydrate Polymers**, v.68, n. 4, p. 617-625, 2007.

PUSHPAMALAR, V. Optimization of reaction conditions for preparing carboxymethyl cellulose from sago waste. **Carbohydrate Polymers**, v. 64, n. 2, p. 312-318, 2006.

OFFNER, F. *et al*. Liposomal nystatin in patients with invasive aspergillosis refractory to or intolerant of amphotericin B. **Antimicrobial Agents and Chemoterapy**, v. 48, n. 12, p. 4808-4812, 2004.

OWENS, T. S.; DANSEREAU, R. J.; SAKR, A. Development and evaluation of extended release bioadhesive sodium fluoride tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 288, p. 109-122, 2005.

REICHART, P. A. & PHILIPSEN, H. A. **Patologia Bucal**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2000, p. 66, 68.

REMUÑÁN-LÓPEZ *et al*. Design and evaluation of chitosan/ethylcellulose mucoadhesive bilayered devices for buccal drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 55, p. 143-152, 1998.

SALAMAT-MILLER; N.; CHITTCHANG, M.; JOHNTON, T. J. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 57, n. 11, 3 p. 1666-1691, 2005.

SANTOS, E. P. *et al*. Saliva artificial: algumas considerações farmacotécnicas. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 75, n. 1, p. 6-7, 1994.

SARVIKIVI, E.; LYYTIKÄINEN, O.; SOLL, D. R. Emergence of fluconazole resistence in a *Candida* parapsilosis strain that caused infetions in a neonatal intensive care unit. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 43, n. 6, p.2729-2735, 2005.

SCHACHTEL, B. P.; HOMAN, H. D.; GIBB, I. A. Demonstration of dose response of flurbiprofen lozenges with sore throat pain model. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, n. 71, p. 375-380, 2002.

SCHECHTER, M. & MARANGONI, D. V. **Doenças Infecciosas: Conduta Diagnóstica e Terapêutica**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994, 156 p.

SIDRIM, J. J. C. & MOREIRA, J. L. B. **Fundamentos Clínicos e Laboratoriais da Micologia Médica**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

SIDRIM, J. J. C. & MOREIRA, J. L. B. **Micologia Médica à Luz dos Autores Contemporâneos**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

SHIP, J. A. *et al*. Use of prophylactic antifungals in the immunocompromised host. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 103, Supplement 1, p. S6.e1- S6.e14, 2007.

SILVA, C. *et al*. Administração oral de peptídeos e proteínas: I. Estratégias gerais para aumento da biodisponibilidade oral. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 2, p. 125-140, 2002.

SILVA, L. *et al*. Conformation and self-assembly of nystatin nitrobenzoxadiazole derivative in lipid membranes. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1617, p.69-70, 2003.

SILVA, L. *et al*. Nystatin-induced lipid vesicles permeabilization is strongly dependent of sterol structure. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1758, n. 4, p.452-459, 2006.

SILVERMAN, S.; EVERSOLE, R., TRUELOVE, E. L. **Fundamentos de Medicina Oral**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, 210 p.

SLOVIN, E. M. & ROBINSON, J. R. In vivo swelling kinetics of a series of hydrogel polymers in the cannulated gastrointestinal tract of the canine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 155, p. 53-63, 1997.

SMART, J. D. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 57, n. 11, p. 1556-1568, 2005.

SOOL, D. R. *Candida* commensalisms and virulence: the evolution of phenotypic plasticity. **Acta Tropica**, v. 81, n. 2, p. 101-110, 2002.

SPIEGELEER, B. *et al*. Dissolution Stability and IVIVC Investigation of a Buccal Tablet. **Analytica Chimica Acta**, v. 446, p. 345-351, 2001.

SUDBERRY, P.; GOW, N.; BERMAN, J. The distinct morphogenic states of *Candida albicans*. **Trends in Microbiology**, v. 12, n. 7, p. 317-324, 2004.

SUDHAKAR, Y.; KUOTSU, K.; BANDYOPADHYAY, A. K. Buccal bioadhesive drug delivery – a promising option for orally less efficient drugs. **Journal of Controlled**, v. 114, p. 15-40, 2006.

SUZUKI, H. *et al*. Acetaminophen-containing chewable tablets with bitterness and improved oral feeling. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 278, p. 51-61, 2004.

TALLURY, P. *et al*. Effects of solubilizing surfactants and loading of antiviral, antimicrobial and antifungical on their release rates from ethylene vinyl acetate copolymer. **Dental Material**, v. 23, p. 977-982, 2007.

TAMBURIC, S. & CRAIG, D. Q. M. An investigation into the rheological, dielectric and mucoadhesive properties of poly(acrylic acid) gel systems. **Journal of Controlled Release**, v. 377, n. 1-2, p. 59-68, 1995.

TAVARES, W. **Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfecciosos**. 3. ed., Rio de Janeiro: Atheneu, 2001, p. 20, 21, 747, 748, 749, 758, 759.

TOMMASI, A. F. **Diagnóstico em Patologia Bucal**. 2. ed. São Paulo: Pancast, 1998, p. 196, 197, 202.

THE INDEX MERCK, 14 th ed. Whitehouse Station: Merck & CO., 2006, p. 6737.

UNITED STATES PHARMACOPEIA, 30 th ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2007, v. 1, p. 103-109.

UNITED STATES PHARMACOPEIA, 30 th ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2007, v. 3, p. 630, 2786.

VAN VELDE, F. Structure and function of hybrid carrageenans. **Food Hydrocolloids**, disponível em 06 de junho de 2007.

WAN, E.; GALEMBECK, E.; GALEMBECK, F. **Cadernos Temáticos de Química da Nova na Escola** 2002, nº 2, 05.

WILLIS, A. M. *et al*. The influence of antifungical drugs on virulence properties of *Candida albicans* in patients with diabetes mellitus. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 91, n.3, p. 317-321, 2001.

WINGETER, M. A. *et al*. Identificação microbiológica e sensibilidade *in vitro* de Candida isoladas da cavidade oral de indivíduos HIV positivos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 3, p. 272-276, 2007.

Livros Grátis

(http://www.livrosgratis.com.br)

Milhares de Livros para Download:

Baixar livros de Administração
Baixar livros de Agronomia
Baixar livros de Arquitetura
Baixar livros de Artes
Baixar livros de Astronomia
Baixar livros de Biologia Geral
Baixar livros de Ciência da Computação
Baixar livros de Ciência da Informação
Baixar livros de Ciência Política
Baixar livros de Ciências da Saúde
Baixar livros de Comunicação
Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE
Baixar livros de Defesa civil
Baixar livros de Direito
Baixar livros de Direitos humanos
Baixar livros de Economia
Baixar livros de Economia Doméstica
Baixar livros de Educação
Baixar livros de Educação - Trânsito
Baixar livros de Educação Física
Baixar livros de Engenharia Aeroespacial
Baixar livros de Farmácia
Baixar livros de Filosofia
Baixar livros de Física
Baixar livros de Geociências
Baixar livros de Geografia
Baixar livros de História
Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura
Baixar livros de Literatura de Cordel
Baixar livros de Literatura Infantil
Baixar livros de Matemática
Baixar livros de Medicina
Baixar livros de Medicina Veterinária
Baixar livros de Meio Ambiente
Baixar livros de Meteorologia
Baixar Monografias e TCC
Baixar livros Multidisciplinar
Baixar livros de Música
Baixar livros de Psicologia
Baixar livros de Química
Baixar livros de Saúde Coletiva
Baixar livros de Serviço Social
Baixar livros de Sociologia
Baixar livros de Teologia
Baixar livros de Trabalho
Baixar livros de Turismo