

**EFETIVIDADE ANTIFÚNGICA DE FÁRMACOS COMPLEXADOS COM CICLODEXTRINAS**  
**ANTIFUNGAL EFFECTIVENESS OF DRUGS COMPLEXED WITH CYCLODEXTRINS**  
**EFECTIVIDAD ANTIFÚNGICA DE FÁRMACOS COMPLEXADOS CON CICLODEXTRINAS**

Amanda Migliorini Urban<sup>1</sup>, Paulo Vitor Farago<sup>2</sup>, Karin Hermana Neppelenbroek<sup>3</sup>, **Vanessa Migliorini Urban<sup>4</sup>**

**Submetido:** 09/05/2016

**Aprovado:** 30/06/2016

## RESUMO

**Introdução:** Devido a problemas com solubilidade, liberação e absorção de fármacos pouco solúveis, uma estratégia tem sido formar complexos de inclusão com ciclodextrinas visando aumentar estabilidade e otimizar sua atividade antifúngica. **Objetivo:** Analisar se houve melhoria da efetividade antifúngica em estudos que avaliaram fármacos complexados com ciclodextrinas. **Método:** Revisão integrativa da literatura através de pesquisa nas bases de dados: PubMed, Scopus, LILACS e Scielo. **Resultados:** Foram selecionados dez artigos de investigação em laboratório e três estudos in vivo com finalidades de tratamento diversas. A metodologia microbiológica mais utilizada foi a análise do halo de inibição e o microrganismo mais usado foi a *Candida albicans*. Os estudos in vitro obtiveram melhores resultados para as formulações complexadas em comparação aos antifúngicos isolados. **Conclusão:** A utilização de complexos de inclusão melhorou efetivamente a atividade antifúngica em relação ao fármaco isolado.

**Descritores:** Antifúngicos; Ciclodextrinas; Revisão.

## ABSTRACT

**Introduction:** Due to problems with solubility, release, and absorption of poor-water soluble drugs, a strategy has been the development of inclusion complexes with cyclodextrins with the aim of increasing their stability and improving their antifungal effectiveness. **Objective:** To analyze if there was an improvement of the antifungal effectiveness of drugs complexed with cyclodextrins in research manuscripts. **Method:** Integrative review by searching the databases: PubMed, Scopus, LILACS, and Scielo. **Results:** Ten laboratory research articles and three in vivo studies with several treatment aims were chosen. The microbiological methodology more used was the analysis of zone of inhibition and the microorganism more used was *Candida albicans*. The in vitro studies obtained the best results for the complexed drugs in comparison with the free antifungals. **Conclusion:** The use of inclusion complexes improved the antifungal effectiveness in relation to the drug-free form.

**Descriptors:** Antifungal agents; Cyclodextrins; Review.

---

<sup>1</sup> Farmacêutica. Especialista em Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica; Mestre em Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual de Ponta Grossa. E-mail: amandamurban@yahoo.com.br

<sup>2</sup> Farmacêutico. Mestre em Ciências Biológicas; Doutor em Química. Departamento de Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual de Ponta Grossa. E-mail: pvfarago@gmail.com

<sup>3</sup> Cirurgiã-dentista. Especialista em Prótese; Mestre e Doutora em Reabilitação Oral. Departamento de Prótese. Faculdade de Odontologia de Bauru – Universidade de São Paulo. E-mail: khnepp@yahoo.com.br

<sup>4</sup> Cirurgiã-dentista. Especialista em Prótese; Mestre e Doutora em Reabilitação Oral. Departamento de Odontologia. Universidade Estadual de Ponta Grossa. E-mail: vanurban@yahoo.com

## RESUMEN

**Introducción:** debido a problemas con solubilidad, liberación y absorción de fármacos poco solubles, una estrategia ha sido la de formar complejos de inclusión con ciclodextrinas visando aumentar estabilidad y optimizar su actividad antifúngica. **Objetivo:** analizar si hubo mejoría de la efectividad antifúngica en estudios que evaluaron fármacos complexados con ciclodextrinas. **Método:** revisión integrativa de la literatura a través de investigación en las bases de datos: PubMed, Scopus, LILACS y Scielo. **Resultados:** fueron seleccionados diez artículos de investigación en laboratorio y tres estudios in vivo con finalidades de tratamiento diversas La metodología microbiológica más utilizada fue el análisis del halo de inhibición y el microorganismo más usado fue la *Candida albicans*. Los estudios obtuvieron mejores resultados o sin diferencia significativa para las formulaciones complexadas en comparación a los antifúngicos aislados. **Conclusión:** la utilización de complejos de inclusión mejoró, en la mayoría de los estudios ( $\approx 70\%$ ), efectivamente la actividad antifúngica o no resultó en diferencia en relación al fármaco aislado.

**Descriptor:** Antifúngicos; Ciclodextrinas; Revisión.

## INTRODUÇÃO

Espécies do gênero *Candida* vivem em relação de comensalismo em diversas partes do organismo da maioria dos indivíduos saudáveis<sup>1</sup>. Entretanto, sob determinadas condições ambientais, esses microrganismos podem atuar como patógenos oportunistas e colonizar mucosas e tecidos, causando infecções locais e sistêmicas<sup>1,2</sup>. Inicialmente, ocorre a adesão de células leveduriformes comensais (blastóporos) de *Candida* spp., que, por apresentarem forma ovoide e tamanho reduzido, disseminam-se pela corrente sanguínea<sup>3</sup>. Essa forma passa por uma transição para células patogênicas alongadas filamentosas denominadas pseudohifas ou hifas, septadas ou não, respectivamente<sup>4</sup>. Na forma de hifas, as barreiras epiteliais protetoras do hospedeiro podem ser superadas, favorecendo o

aparecimento de infecções<sup>4</sup>. No caso da candidose bucal, pode haver evolução para a região orofaríngea em pacientes imunocomprometidos, especialmente em portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA)<sup>5</sup>. Em caso de envolvimento do esôfago, os pacientes podem apresentar dificuldade de deglutição, acarretando deficiências nutricionais e debilidade sistêmica<sup>6</sup>. Além do que, a constante aspiração e deglutição das espécies fúngicas em indivíduos com a saúde geral comprometida tem sido associada à disseminação da candidose, podendo resultar em fungemia<sup>7</sup>, infecção sistêmica relacionada com alta taxa de mortalidade (40 a 80%)<sup>8</sup>. Esses microrganismos têm, ainda, a capacidade de se organizar em biofilmes complexos e estruturados aderidos a superfícies e encapsulados por uma matriz

extracelular protetora composta principalmente por polissacarídeos<sup>9</sup>. Dentre os substratos, podem ser citados os dispositivos médicos implantados como catéteres vasculares ou urinários, próteses articulares, válvulas cardíacas, lentes de contato e próteses dentárias removíveis a base de acrílicos<sup>10</sup>.

Com a finalidade de tratamento das infecções fúngicas causadas por *Candida* spp., fármacos antifúngicos têm sido utilizados isoladamente ou em associação. Esses fármacos são divididos em quatro classes: azóis, polienos, pirimidinas e equinocandinas. Os azóis estão representados pelos fármacos miconazol, cetoconazol, fluconazol, itraconazol, clotrimazol, sertaconazol, bifonazol, econazol, terconazol, voriconazol e posaconazol. São antifúngicos totalmente sintéticos, classificados como imidazóis ou triazóis. Apresentam atividade fungistática de amplo espectro e atuam por inibição das enzimas P-450, responsáveis pela síntese do ergosterol das membranas fúngicas<sup>11</sup>. A classe azólica apresenta alto índice de resistência e todos os fármacos dessa categoria, exceto o voriconazol, apresentam pouca solubilidade ou são praticamente insolúveis em água. Já os antifúngicos da classe dos polienos são representados pelos fármacos nistatina e anfotericina B. Apresentam ação fungicida e atuam na alteração do ergosterol com aumento da permeabilidade da membrana fúngica<sup>11</sup>. Estes fármacos poliênicos também são praticamente insolúveis em água. A classe das pirimidinas, por sua vez, é representada pela flucitosina, a qual atua na inibição da síntese de DNA e RNA<sup>12</sup>. Devido a alta ocorrência de resistência natural ou secundária, outra classe de antifúngicos foi desenvolvida: as

equinocandinas. Tratam-se de grandes peptídeos cíclicos ligados a um ácido graxo de cadeia longa. Essa última classe de antifúngicos atua na parede celular fúngica ao inibir a síntese de glicanos. A caspofungina, a micafungina e a anidulafungina são fármacos dessa categoria, os quais estão na fase 3 de ensaios clínicos e apenas a caspofungina está licenciada para uso clínico. Por apresentar má absorção oral e baixa biodisponibilidade, está disponível apenas na forma intravenosa<sup>13</sup>.

No contexto de problemas relacionados à solubilidade, liberação e absorção de fármacos pouco solúveis em água, uma estratégia tem sido a formação de complexos de inclusão com ciclodextrinas com a finalidade de aumentar a estabilidade e otimizar a atividade antimicrobiana dos fármacos. Um complexo no qual um dos componentes (a molécula hospedeira) forma uma cavidade em que as entidades moleculares de uma segunda espécie química (hóspedes) estão localizadas pode ser definido como um complexo de inclusão. As ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos que contêm, ao menos, seis unidades de D-(+)-glicopiranosose unidas por ligações do tipo ( $\alpha$ -1,4). Sua configuração tridimensional mais estável apresenta-se no formato de um cone truncado e as ciclodextrinas mais comuns são as  $\alpha$ -,  $\beta$ - e  $\gamma$ -ciclodextrinas. Estes açúcares apresentam uma cavidade interna apolar (hidrofóbica), devido ao posicionamento do oxigênio das ligações glicosídicas e aos hidrogênios das unidades glicopiranosose, e uma superfície externa polar (hidrofílica), devido à posição ocupada pelas hidroxilas primárias unidas ao carbono C6 e hidroxilas secundárias ligadas aos carbonos C2 e C3. A presença da cavidade hidrofóbica possibilita

que as ciclodextrinas sejam capazes de alojar uma molécula hóspede ou sua parte, formando, assim, um complexo de inclusão<sup>14,15</sup>. Após a dissociação, o fármaco estará na forma livre e apto para ser absorvido e distribuído pelo organismo, uma vez que complexado ele não consegue atravessar as membranas plasmáticas devido à hidrofília da ciclodextrina, característica que justifica sua baixa toxicidade<sup>16</sup>. Além do que uma formulação nanoestruturada como esta poderia superar os problemas de solubilidade dos fármacos, criando um sistema de liberação controlada com excelente atividade antimicrobiana e poucos efeitos adversos<sup>17-19</sup>. Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo analisar se houve melhoria da efetividade antifúngica em estudos que avaliaram fármacos antifúngicos complexados com ciclodextrinas.

## MÉTODOS

Constitui-se de uma revisão integrativa de literatura com as seguintes etapas: 1. identificação do tema; 2. seleção da questão de pesquisa e definição do objetivo; 3. estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; 4. seleção dos estudos; 5. análise, apresentação dos dados evidenciados nos artigos e discussão.

Com o propósito de orientar este estudo, foi estabelecida a seguinte questão de pesquisa: Após a complexação com ciclodextrinas, os fármacos antifúngicos com baixa solubilidade em água melhoram sua efetividade antifúngica?

A pesquisa bibliográfica foi feita por meio de buscas nas bases de dados eletrônicos PubMed, Scopus, LILACS e Scielo.

Foram utilizadas as seguintes palavras\palavras-chave\descritores\Mesh *Terms*: “*cyclodextrin*”, “*effect*”, “*antifungal*” ou “ciclodextrina”, “efeito” “antifúngico”. Para a seleção dos descritores, foi utilizado o vocabulário bilíngue dos Descritores em Ciências da Saúde.

O levantamento de dados foi realizado no mês de abril de 2016, tendo como critérios de inclusão artigos de pesquisa disponíveis em inglês ou português e, como critérios de exclusão, temáticas não adequadas ao tema proposto, resumos ou artigos completos indisponíveis na íntegra. Para a verificação da área temática, foi elaborada uma tabela com as seguintes informações: título e resumo do artigo, base de dados de vinculação e número de identificação na mesma, de modo a possibilitar a avaliação cega pelos pesquisadores.

Uma vez selecionados os artigos, foi preenchido um instrumento contendo as seguintes informações: número de referência, proposição microbiológica da realização do estudo, finalidade terapêutica, metodologia e principais resultados obtidos nos estudos. Com a finalidade de reduzir possíveis vieses, três pesquisadores realizaram as etapas descritas acima de forma independente e os resultados foram, na sequência, comparados.

## RESULTADOS

Durante a análise dos artigos de pesquisa potencialmente elegíveis para este estudo, foram selecionados 331 manuscritos, sendo que, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, resultaram 13 artigos (n=13) finais como pode ser visualizado na Figura 1.

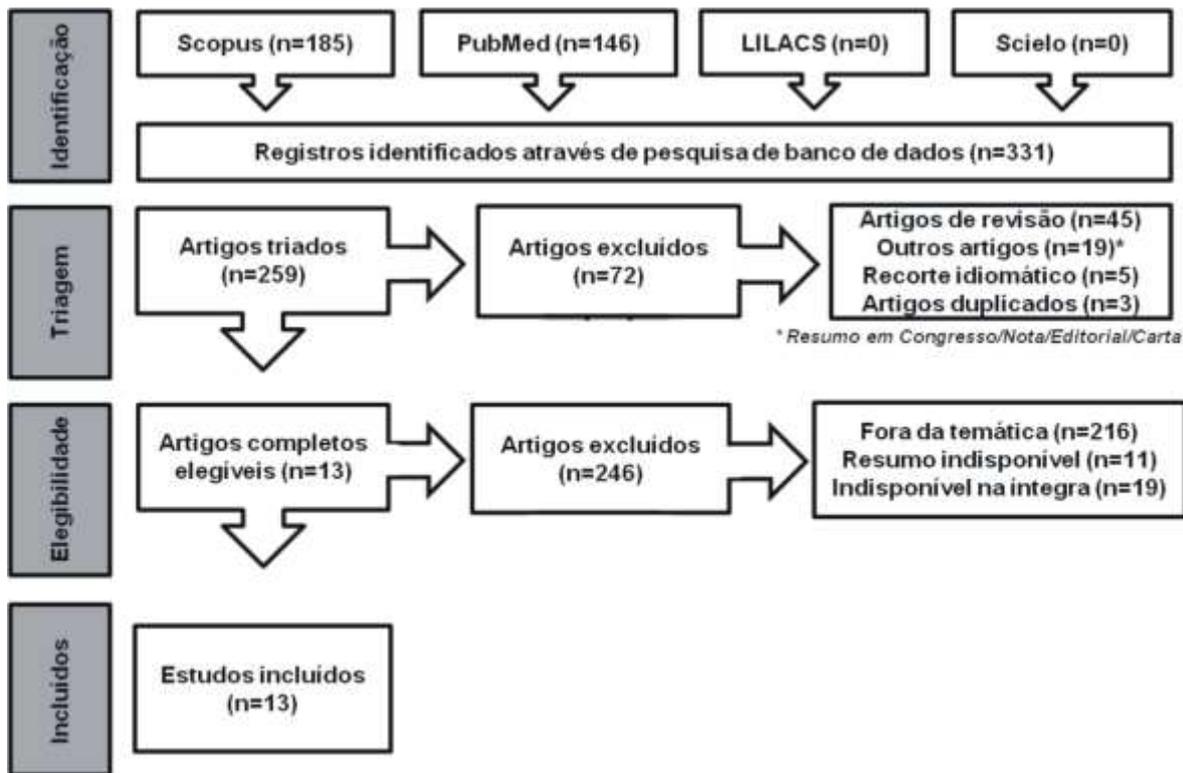


Figura 1 - Processo de seleção dos artigos

Os artigos foram publicados entre os anos de 1998 e 2015. A Tabela 1 apresenta os estudos selecionados contendo as seguintes informações: número da referência, objetivo, metodologia, microrganismo usado, tempo de avaliação e principais resultados.

**Tabela 1 - Artigos selecionados**

Ref.	Proposição microbiológica da realização do estudo	Finalidade terapêutica	Metodologias utilizadas	Microrganismos usados	Tempo de avaliação	Principais resultados obtidos
20	Formular uma preparação tópica de anfotericina B:γ-ciclodextrina e testar sua atividade antifúngica in vitro.	Terapia tópica contra infecções fúngicas cutâneas e profilaxia antifúngica em cateteres	Análise do halo de inibição (investigação experimental em laboratório)	<i>Candida</i> spp. ( <i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. guilliermondii</i> , <i>C. krusei</i> e <i>C. parapsilosis</i> ), <i>Saccharomyces</i> spp. e <i>Trichosporon</i> spp.	48 h	O complexo de inclusão anfotericina B:γ-ciclodextrina apresentou a maior atividade antifúngica e em biofilme complexo ( <i>Candida</i> spp., <i>Saccharomyces</i> spp. e <i>Trichosporon</i> spp.) comparado à anfotericina B e a um creme de clotrimazol.
21	Formular colírios contendo clotrimazol:β-ciclodextrina e avaliar sua eficácia terapêutica em Ceratite fúngica em comparação com colírios de anfotericina B.	Tratamento de ceratite fúngica (oftálmica)	Testes microbiológicos e estudo in vivo (prospectivo intervencional)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>C. albicans</i> e <i>Aspergillus niger</i>	≈ 3,2 semanas	A maioria dos pacientes (80%) mostrou uma resposta favorável para o colírio contendo clotrimazol:β-ciclodextrina. O curso médio de tratamento foi significativamente menor no grupo do complexo de inclusão e esta formulação foi mais efetiva no tratamento de casos severos e contra <i>Candida</i> spp. que a anfotericina B, considerada tratamento de escolha para Ceratite fúngica.
22	Formular sistemas de liberação oftálmicas baseados em carreadores poliméricos que sofrem processo sol-gel sobre mudanças de temperatura ou na presença de cátions, de modo a prolongar o efeito in situ de formulações gel contendo voriconazol:hidroxipropil-β-ciclodextrina.	Tratamento tópico oftálmico contra infecções fúngicas	Análise do halo de inibição (investigação experimental em laboratório)	<i>C. albicans</i> e <i>Aspergillus fumigatus</i>	24 h	A formulação gel contendo o complexo de inclusão voriconazol:hidroxipropil-β-ciclodextrina inibiu o crescimento fúngico, enquanto que os controles géis sem o fármaco ou sem a ciclodextrina não causaram inibição. Os halos de inibição aumentaram com o aumento do fármaco difundido in situ a partir do gel.



23	Investigar a eficácia de uma solução de ciclodextrina contendo itraconazol no tratamento de Estomatite protética em comparação com o tratamento com itraconazol em cápsulas.	Tratamento tópico de Estomatite protética	Estudo in vivo (prospectivo intervencional)	<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>C. guilliermondii</i>	6 meses	As formulações apresentaram-se igualmente eficazes no tratamento da Estomatite protética.
24	Preparar um sistema nanoparticulado contendo bifonazol: ou clotrimazol:β-ciclodextrinas e determinar suas concentrações inibitórias mínimas.	Facilitar a administração parenteral de antifúngicos pobremente solúveis.	Microdiluição em caldo (investigação experimental em laboratório)	<i>C. albicans</i>	24 h	As concentrações inibitórias mínimas das nanoesferas contendo bifonazol:β-ciclodextrina reduziram 2 vezes e aquelas contendo clotrimazol reduziram 10 vezes em relação aos fármacos não complexados.
25	Desenvolver um sistema de liberação nanoestruturado contendo clorexidina:β-ciclodextrina ou dois de seus derivados (metil e hidroxipropil) e avaliar sua efetividade microbiológica.	Tratamento de patologias bucais, utilizando fármacos clássicos de modo a aumentar sua estabilidade, melhorar sabor e ação antimicrobiana	Análise do halo de inibição (investigação experimental em laboratório)	<i>C. albicans</i> e <i>Streptococcus mutans</i>	24 h	Todos os complexos de inclusão apresentaram atividade antimicrobiana semelhante à clorexidina não complexada.
26	Avaliar a atividade antifúngica do clotrimazol a partir de diferentes formulações de supositórios, incluindo duas composições complexadas com β-ciclodextrina.	Tratamento de candidíase vaginal recorrente	Análise do halo de inibição (investigação experimental em laboratório)	<i>C. albicans</i>	3 dias	Os complexos de inclusão clotrimazol:β-ciclodextrina apresentaram maior efetividade antifúngica que o fármaco não complexado.
27	Avaliar a atividade antifúngica de complexos de inclusão clotrimazol:ciclodextrinas (α-, β- e o derivado DM-β-ciclodextrina) sobre o crescimento de <i>C. albicans</i> .	Tratamento tópico de infecções fúngicas, principalmente candidíase vaginal	Análise do halo de inibição - bioensaio (investigação experimental em laboratório)	<i>C. albicans</i>	20 h	O complexo de inclusão clotrimazol:DM-β-ciclodextrina nos comprimidos vaginais efervescentes apresentou maior inibição do crescimento fúngico em relação aos outros complexos e ao clotrimazol não complexado.

28	Determinar a concentração inibitória mínima e o tempo de morte ( <i>time kill</i> ) do nitrato de econazol complexado com derivados de $\beta$ -ciclodextrinas (hidroxipropil- $\beta$ -, hidroxietil- $\beta$ -, EPI- $\beta$ - e SBE- $\beta$ - contra cepas de <i>C. albicans</i> e <i>C. krusei</i> .	Sistema de liberação tópico para tratamento de candidose bucal	Microdiluição em caldo e análise da viabilidade celular por metil tetrazólio (MTT) e cloreto de trifênil tetrazólio (TTC) (investigação experimental em laboratório)	<i>C. albicans</i> e <i>C. krusei</i>	24 h	Os valores de concentrações inibitórias mínimas dos complexos de econazol: $\beta$ -ciclodextrina, na maioria dos casos, não variaram estatisticamente do fármaco puro e da anfotericina B (controle positivo). A viabilidade da <i>C. albicans</i> diminuiu logo após a exposição ao econazol e a seus complexos, enquanto que, para a <i>C. krusei</i> , isso ocorreu após 4 h. Os complexos foram mais efetivos nas horas subsequentes para a <i>C. albicans</i> e não houve diferença para a <i>C. krusei</i> .
29	Avaliar a atividade antimicrobiana de complexos de inclusão $\alpha$ -, $\beta$ - e $\gamma$ -ciclodextrinas com clorexidina e outros dois antissépticos.	Tratamento de infecções fúngicas	Nefelometria laser e ensaio ATP-bioluminescência (investigação experimental em laboratório)	<i>C. albicans</i> e <i>Malassezia pachydermatis</i>	24 e 48 h	Todos os complexos de inclusão com clorexidina exibiram significativa atividade antifúngica contra <i>M. pachydermatis</i> . Os complexos clorexidina: $\alpha$ - e $\beta$ -ciclodextrinas apresentaram efeito antifúngico distinto, enquanto que aqueles contendo $\gamma$ -ciclodextrina não demonstraram efetividade contra <i>C. albicans</i> .
30	Desenvolver lipossomas deformáveis contendo itraconazol na presença de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina para melhorar sua atividade antifúngica.	Tratamento de infecções fúngicas cutâneas	Análise do halo de inibição (investigação experimental em laboratório)	<i>C. albicans</i>	48 h	O itraconazol preservou sua atividade antifúngica mesmo quando carregado nos lipossomas contendo ciclodextrina.
31	Investigar a segurança, a farmacocinética e a farmacodinâmica do complexo de inclusão itraconazol:ciclodextrina em crianças e adolescentes portadores de SIDA (Síndrome da imunodeficiência adquirida) com	Tratamento de Candidíase orofaríngea em pacientes pediátricos portadores de SIDA	Estudo in vivo (prospectivo intervencional) e ensaios de microdiluição	<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> e <i>C. humicola</i>	15 dias	Todos os pacientes pediátricos com isolados fluconazol-resistentes responderam ao tratamento com o complexo itraconazol:ciclodextrina, no entanto, não houve uma correlação clara entre a concentração inibitória mínima do itraconazol e a resposta à terapia. O

Candidíase Orofaringea.

complexo de inclusão foi bem tolerado e eficaz para o tratamento da Candidíase Orofaringea em pacientes pediátricos portadores de SIDA.

<sup>32</sup>	Investigar os efeitos da complexação de sertocanazol com diferentes tipos de ciclodextrinas ( $\alpha$ -, $\beta$ -, $\gamma$ -, hidroxipropil- $\beta$ - e hidroxipropil- $\gamma$ -ciclodextrinas) na atividade antifúngica do fármaco.	Tratamento de infecções fúngicas resistentes	Análise do halo de inibição (investigação experimental em laboratório)	<i>C. albicans</i>	24 h	A atividade antifúngica do sertocanazol foi melhorada após a complexação com ciclodextrinas. Nenhum halo de inibição foi observado com o sertocanazol não complexado na mesma concentração dos complexos.
---------------	---	--	--	--------------------	------	---

## DISCUSSÃO

Os estudos selecionados sobre complexação de fármacos antifúngicos pouco solúveis em água com ciclodextrinas buscaram melhores resultados de efetividade antifúngica para as mais variadas finalidades de tratamento de infecções: cutâneas<sup>20,30</sup>, oftálmicas<sup>21,22</sup>, de estomatite protética<sup>23,28</sup>, bucais não específicas<sup>25</sup>, vaginal<sup>26,27</sup>, orofaríngea<sup>31</sup> e outras não específicas<sup>29</sup>, incluindo aquelas microrganismo-resistentes<sup>32</sup>.

Foram revisados dez artigos de investigação experimental em laboratório<sup>20,22,24-30,32</sup> e três artigos que realizaram estudos in vivo<sup>21,23,31</sup>. A metodologia de avaliação microbiológica in vitro mais utilizada foi a análise do halo de inibição<sup>20,22,25-27,30,32</sup> por ser de fácil execução e não necessitar da utilização de reagentes e equipamentos onerosos, seguida pela microdiluição em caldo<sup>24,28</sup>, análise da viabilidade celular por MTT e TTC<sup>28</sup> e nefelometria laser e ensaio ATP-bioluminescência<sup>29</sup>. Os estudos in vivo<sup>21,23,31</sup> foram todos prospectivos intervencionais. Os estudos in vitro incubaram os microrganismos durante 20 h<sup>27</sup>, 24 h<sup>22,24,25,28,32</sup>, 48 h<sup>20,29,30</sup> e 3 dias<sup>26</sup> e os in vivo acompanharam a efetividade dos tratamentos nos pacientes por 15 dias<sup>31</sup>, por aproximadamente 3,2 semanas<sup>21</sup> ou por 6 meses<sup>23</sup>. As cepas fúngicas mais utilizadas foram as do gênero *Candida*, sendo a espécie *albicans* empregada em todos os estudos<sup>20-32</sup>, uma vez que é a mais prevalente nas infecções fúngicas. Cepas de *C. glabrata*<sup>20,23,31</sup>, *C. krusei*<sup>20,23,28</sup>, *C. guilliermondii*<sup>20,23</sup>, *C. parapsilosis*<sup>20,23</sup>, *C. dubliniensis*<sup>20</sup>, *C. tropicalis*<sup>23</sup>, *C. humicola*<sup>31</sup>, *Saccharomyces* spp.<sup>20</sup>, *Saccharomyces cerevisiae*<sup>23</sup>, *Trichosporon* spp.<sup>20</sup>, *Aspergillus niger*<sup>21</sup> e *fumigatus*<sup>22</sup> e *Malassezia pachydermatis*<sup>29</sup> também foram utilizadas.

Os fármacos antifúngicos complexados com ciclodextrinas eram das classes dos macrolídeos poliênicos, a anfotericina B<sup>20</sup>; dos imidazois, dentre eles, o clotrimazol<sup>21,24,26,27</sup>, o sertocanazol<sup>32</sup>, o bifonazol<sup>24</sup> e o econazol<sup>28</sup> e dos triazois, o voriconazol<sup>22</sup> e o itraconazol<sup>23,30,31</sup>, além da bisbiguanida catiônica, a clorexidina<sup>25,29</sup>. A ciclodextrina mais utilizada para preparar os complexos de inclusão foi a  $\beta$ -ciclodextrina<sup>21,24-27,29,32</sup> ou seus derivados, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina<sup>22,25,30-32</sup>, metil- $\beta$ -ciclodextrina<sup>25</sup>, hidroxil- $\beta$ -ciclodextrina<sup>23</sup>, DM- $\beta$ -ciclodextrina<sup>27</sup>, copolímero de  $\beta$ -ciclodextrina-epicloridrina<sup>28</sup>, sulfobutileter- $\beta$ -ciclodextrina<sup>28</sup>, além das ciclodextrinas naturais  $\alpha$ -ciclodextrina<sup>27,29,32</sup> e  $\gamma$ -ciclodextrina<sup>20,29,32</sup> e seu derivado hidroxipropil- $\gamma$ -ciclodextrina<sup>32</sup>. Das ciclodextrinas, a  $\beta$ - tem sido a ciclodextrina natural mais utilizada, uma vez que possui aproximadamente 6 Å de diâmetro em sua cavidade interna, acomodando, assim, grupos aromáticos encontrados na maioria dos fármacos<sup>33</sup>. A  $\beta$ -ciclodextrina apresenta maior rigidez, facilidade de obtenção de cristais e também se encontra em maior abundância no mercado.

A maioria dos estudos laboratoriais (70%, n=7) observou aumento da atividade antifúngica dos fármacos complexados com as ciclodextrinas em comparação com os mesmos fármacos não complexados<sup>20,22,24,26,27,29,32</sup>. Os demais estudos in vitro (30%, n=3) não observaram diferença estatisticamente significativa entre a atividade antifúngica dos complexos de inclusão e a dos fármacos não complexados, dentre os quais estavam a clorexidina<sup>25</sup>, o econazol<sup>28</sup> e o itraconazol<sup>30</sup>. Dos estudos in vivo, dois relataram efetividade de tratamento nos pacientes para os quais foram administrados fármacos antifúngicos

complexados, clotrimazol<sup>21</sup> e itraconazol<sup>31</sup>, e um não observou diferença entre os tratamentos utilizando o complexo de inclusão ou o fármaco itraconazol isolado<sup>23</sup>.

A atividade antifúngica melhorada apresentada pelos complexos de inclusão com ciclodextrinas em relação aos fármacos não complexados foi associada à maior solubilidade e estabilidade físico-química dos fármacos dentro dos complexos de inclusão e à sua difusão melhorada, uma vez que os fármacos são menos solúveis em água que os complexos<sup>20,21,27,32</sup>. Os valores mais baixos de concentrações inibitórias mínimas apresentados pelos complexos de inclusão foram atribuídos à supersaturação do meio de cultura com os antifúngicos liberados<sup>24</sup> devido à sua maior solubilidade<sup>34</sup>. Além disso, também foi verificado em um estudo in vivo que a biodisponibilidade de um fármaco (clotrimazol) foi melhorada após sua inclusão na ciclodextrina<sup>21</sup>. Em vista dos ganhos obtidos com a associação entre fármacos pouco solúveis e ciclodextrinas, poderiam ser realizados mais estudos avaliando a efetividade antifúngica dos complexos de inclusão visando seu uso clínico. Isto porque, para sua produção, são utilizadas técnicas simples, instrumentos, solventes e equipamentos comumente empregados na rotina laboratorial e é necessário um período de, no máximo, 72 horas para seu preparo e obtenção.

Alguns dos estudos selecionados também avaliaram a efetividade antifúngica das ciclodextrinas utilizadas para o preparo dos complexos de inclusão como grupos controles e não observaram inibição do crescimento fúngico<sup>22,29,32</sup>. Entretanto, Ruiz et al.<sup>20</sup> relacionaram a atividade antifúngica aumentada do complexo de inclusão ao efeito sinérgico entre o fármaco (anfotericina B) e a ciclodextrina na membrana fúngica. Isto porque a ciclodextrina

pode interagir com as membranas de organismos vivos devido aos seus grupos OH<sup>35</sup> causando desestabilização e alterando sua estabilidade física<sup>36</sup>, o que, por sua vez, modifica sua permeabilidade e acarreta em desintegração da célula<sup>37</sup>.

Várias são as aplicações e vasta é a literatura relacionada à complexação de fármacos com ciclodextrinas. Foram triados 259 artigos utilizando as palavras chave de busca para a presente revisão de literatura. Entretanto, após a aplicação dos critérios de exclusão, poucos foram os estudos selecionados no tema em revisão (n=13). Apesar disso, pôde ser observado que a associação entre fármacos antifúngicos pobremente solúveis em água e agentes carreadores oligossacarídeos como as ciclodextrinas pode resultar em estratégias interessantes para o desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas, uma vez que necessitam ter comportamentos antagônicos; características lipofílica, para que penetrem e atuem sobre as membranas celulares fúngicas e hidrofílica, para que possam chegar até o alvo da infecção<sup>21</sup>.

## CONCLUSÃO

A utilização de complexos de inclusão antifúngicos:ciclodextrinas melhorou efetivamente sua atividade antifúngica in vitro em relação ao fármaco não complexado.

## REFERÊNCIAS

1. Salerno C, Pascale M, Contaldo M, Esposito V, Busciolano M, Milillo L, et al. Candida-associated denture stomatitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(2):e139-43.

2. Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends Microbiol.* 2001;9(7):327-35.
3. Jacobsen ID, Wilson D, Wachtler B, Brunke S, Naglik JR, Hube B. *Candida albicans* dimorphism as a therapeutic target. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(1):85-93.
4. Sudbery P, Gow N, Berman J. The distinct morphogenic states of *Candida albicans*. *Trends Microbiol.* 2004;12(7):317-24.
5. Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. *Postgrad Med J.* 2002;78(922):455-9.
6. Repentigny L de, Lewandowski D, Jolicoeur P. Immunopathogenesis of oropharyngeal candidiasis in human immunodeficiency virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(4):729-59, table of contents.
7. Krcmery V, Barnes AJ. Non-*albicans* *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect.* 2002;50(4):243-60.
8. Dimopoulos G, Karabinis A, Samonis G, Falagas ME. Candidemia in immunocompromised and immunocompetent critically ill patients: a prospective comparative study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26(6):377-84.
9. Chandra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, Hoyer LL, McCormick T, Ghannoum MA. Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. *J Bacteriol.* 2001;183(18):5385-94.
10. d'Enfert C. Biofilms and their role in the resistance of pathogenic *Candida* to antifungal agents. *Curr Drug Targets.* 2006;7(4):465-70.
11. Georgopapadakou NH. Antifungals: mechanism of action and resistance, established and novel drugs. *Curr Opin Microbiol.* 1998;1(5):547-57.
12. Sardi JC, Scorzoni L, Bernardi T, Fusco-Almeida AM, Mendes Giannini MJ. *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *J Med Microbiol.* 2013;62:10-24.
13. Pigatto MC, Uchoa FT, Dalla Costa T. Farmacocinética dos novos antifúngicos de uso sistêmico utilizados em pacientes imunocomprometidos. *Rev Bras Farm.* 2009;90(1):86-94.
14. Duchêne D, Wouessidjewe D. Physicochemical characteristics and pharmaceutical uses of cyclodextrin derivatives, part I. *Pharm Technol.* 1990;6:26-34.
15. Frömring KL, Szejtli J. *Cyclodextrins in pharmacy.* Dordrecht: Klumer Academic Publishers; 1993.
16. Uekama K, Hirayama F, Irie T. Cyclodextrin drug carrier systems. *Chem Rev.* 1998;98(5):2045-76.
17. Loftsson T, Brewster ME. Pharmaceutical applications of cyclodextrin I. Drug solubilization and stabilization. *J Pharm Sci.* 1996;85(10):1017-25.



18. Hoppe JE. Treatment of oropharyngeal candidiasis in immunocompetent infants: a randomized multicenter study of miconazole gel vs. nystatin suspension. *The Antifungals Study Group. Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(3):288-93.
19. Uekama K. Design and evaluation of cyclodextrin-based drug formulation. *Chem Pharm Bull.* 2004;52(8):900-15.
20. Ruiz HK, Serrano DR, Dea-Ayuela MA, Bilbao-Ramos PE, Bolas-Fernandez F, Torrado JJ, et al. New amphotericin B-gamma cyclodextrin formulation for topical use with synergistic activity against diverse fungal species and *Leishmania* spp. *Int J Pharm.* 2014;473(1-2):148-57.
21. Rasool BK, Salmo HM. Development and clinical evaluation of clotrimazole-beta-cyclodextrin eyedrops for the treatment of fungal keratitis. *AAPS PharmSciTech.* 2012;13(3):883-9.
22. Pawar P, Kashyap H, Malhotra S, Sindhu R. Hp-beta-CD-voriconazole in situ gelling system for ocular drug delivery: in vitro, stability, and antifungal activities assessment. *Biomed Res Int.* 2013:1-9.
23. Cross LJ, Bagg J, Aitchison TC. Efficacy of the cyclodextrin liquid preparation of itraconazole in treatment of denture stomatitis: comparison with itraconazole capsules. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(2):425-7.
24. Memisoglu E, Bochot A, Ozalp M, Sen M, Duchene D, Hincal AA. Direct formation of nanospheres from amphiphilic beta-cyclodextrin inclusion complexes. *Pharm Res.* 2003;20(1):117-25.
25. Pupe CG, Villardi M, Rodrigues CR, Rocha HV, Maia LC, de Sousa VP, et al. Preparation and evaluation of antimicrobial activity of nanosystems for the control of oral pathogens *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*. *Int J Nanomedicine.* 2011;6:2581-90.
26. Balata G, Mahdi M, Bakera RA. Improvement of solubility and dissolution properties of clotrimazole by solid dispersions and inclusion complexes. *Indian J Pharm Sci.* 2011;73(5):517-26.
27. Ahmed MO, El-Gibaly I, Ahmed SM. Effect of cyclodextrins on the physicochemical properties and antimycotic activity of clotrimazole. *Int J Pharm.* 1998;171:111-21.
28. Mura P, Mennini N, Kosalec I, Furlanetto S, Orlandini S, Jug M. Amidated pectin-based wafers for econazole buccal delivery: formulation optimization and antimicrobial efficacy estimation. *Carbohydr Polym.* 2015;121:231-40.
29. Finger S, Wiegand C, Buschmann HJ, Hipler UC. Antimicrobial properties of cyclodextrin-antiseptics-complexes determined by microplate laser nephelometry and ATP bioluminescence assay. *Int J Pharm.* 2012;436(1-2):851-6.
30. Alomrani AH, Shazly GA, Amara AA, Badran MM. Itraconazole-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin loaded deformable liposomes: in vitro skin penetration studies and antifungal efficacy using *Candida albicans* as model. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2014;121:74-81.
31. Groll AH, Wood L, Roden M, Mickiene D, Chiou CC, Townley E, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of cyclodextrin itraconazole. in pediatric patients with

oropharyngeal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(8):2554-63.

32. Perdomo-Lopez I, Rodriguez-Perez AI, Yzquierdo-Peiro JM, White A, Estrada EG, Villa TG, et al. Effect of cyclodextrins on the solubility and antimycotic activity of sertaconazole: experimental and computational studies. *J Pharm Sci.* 2002;91(11):2408-15.

33. Balte AS, Goyal PK, Gejji SP. Theoretical studies on the encapsulation of paracetamol in the  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ -cyclodextrins. *J Chem Pharm Res.* 2012;4(5):2391-9.

34. Raso EMG, Cortés ME, Teixeira KI, Franco MB, Mohallem NDS, Sinisterra RD. A new controlled release system of chlorhexidine and chlorhexidine:  $\beta$ cd inclusion compounds based on porous silica. *J Incl Phenom Macrocycl Chem.* 2010;67(1):159-68.

35. Cortés ME, Sinisterra RD, Avila-Campos MJ, Tortamano N, Rocha RG. The chlorhexidine:  $\beta$ -cyclodextrin inclusion compound: preparation, characterization and microbiological evaluation. *J Includ Phenom Macrocyc Chem.* 2001;40(4):297-302.

36. Lopez CA, de Vries AH, Marrink SJ. Molecular mechanism of cyclodextrin mediated cholesterol extraction. *PLoS Comput Biol.* 2011;7(3):e1002020.

37. Puskas I, Csempez F. Influence of cyclodextrins on the physical stability of DPPC-liposomes. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2007;58(2):218-24.