

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo será disponibilizado somente a partir de 20/06/2019.

CAMILA FERNANDA RODERO

**Sistemas líquido-cristalinos como potencial estratégia para
administração vaginal de curcumina no tratamento da
candidíase vulvovaginal**



ARARAQUARA - SP
2017

CAMILA FERNANDA RODERO

**Sistemas líquido-cristalinos como potencial estratégia para
administração vaginal de curcumina no tratamento da
candidíase vulvovaginal**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Marlus Chorilli

Coorientadora: Prof. Dra. Tais Maria Bauab

ARARAQUARA - SP

2017

Ficha Catalográfica

Elaborada Pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

Rodero, Camila Fernanda
R688s Sistemas líquido-cristalinos como potencial estratégia para administração vaginal de curcumina no tratamento da candidíase vulvovaginal / Camila Fernanda Rodero. – Araraquara, 2017. 105 f.: il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientador: Marlus Chorilli.
Coorientador: Taís Maria Bauab.

1. Curcumina. 2. Sistema líquido cristalino. 3. Mucoadesão. 4. Candida albicans. 5. Candidíase vulvovaginal. I. Chorilli, Marlus, orient. II. Bauab, Taís Maria, coorient. III. Título.

CAPES: 40300005

CAMILA FERNANDA RODERO

Sistemas líquido-cristalinos como potencial estratégia para
administração vaginal de curcumina no tratamento da candidíase
vulvovaginal

Dissertação de mestrado apresentada a
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da
Universidade Estadual Paulista – UNESP,
Campus de Araraquara como requisito para
obtenção do Título de Mestre em Ciências
Farmacêuticas.

Araraquara, 20 de junho de 2017.

BANCA EXAMINADORA

PROF. DR. MARLUS CHORILLI (ORIENTADOR)

PROFA. DRA. HÉRIDA REGINA NUNES SALGADO

PROFA. DRA. MARILISA GUIMARÃES LARA

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a Deus e aos bons espíritos por terem me ajudado todos os dias e me encorajado nesta nova caminhada.

Agradeço a toda minha família, Schirley, Mariangela, Guilherme, Dodo, Pamela, Manuela, Mariana, que sempre fizeram o possível e o impossível para que eu estivesse no caminho certo, sempre me dando muita força para continuar a vencer os obstáculos da vida, e tenho certeza que hoje minha família está muito orgulhosa de mim. Agradeço muito à minha avó Schirley Rodero, por estar junto comigo nessa minha trajetória todos os dias, me ajudando a levantar e dormindo juntas, seja a hora que fosse, e sempre me incentivando a estudar e me dedicar a tudo com amor. À minha mãe Mariangela Rodero obrigada pela vida, e por sempre acreditar em mim. Obrigada Deus por ter me dado esta família que me ama e me apoia todos os dias.

Quero deixar meus agradecimentos também ao meu namorado Ivan Veloso, que me ajudou a ver a vida um pouco mais com os pés no chão, a pensar mais nas coisas com a cabeça e não tanto com o coração. Que por 3 meses me ajudou a superar a saudade, falando comigo todos os dias e horas possíveis. Obrigada por estar ao meu lado esses 8 anos e de me fazer uma pessoa extremamente feliz. Te amo.

Obrigada à minha família do coração, Nene, Sandra, Heloisa, Alan, Fernando, Vera, que em muitos momentos difíceis me estenderam a mão e me ajudaram a levantar e seguir em frente. Amo muito vocês.

Meu agradecimento à Professora Dra. Lourdes Campaner dos Santos, por ter me instruído ao mundo da pesquisa. Foi a primeira pessoa com quem pude conversar e me orientar sobre fazer um mestrado. Ao seu querido aluno Felipe Hilário meus sinceros agradecimentos pela ajuda e tempo dedicado as minhas inúmeras perguntas.

Meus agradecimentos à minha incrível e querida co-orientadora Professora Dra. Taís Maria Bauab. Um dia, marcamos de conversar e contei que nunca tinha feito nenhuma iniciação e nada relacionado à pesquisa, mas que estava muito interessada em fazer o mestrado e então ela me disse “você tem certeza que é isso que quer? ”, então eu, inocente disse, “Claro, professora”, e ela me disse “tenho uma pessoa para indicar como seu orientador o Professor Dr. Marlus Chorilli, inclusive irá ter uma seleção daqui 2 semanas e você poderia prestar”. Conclusão da história, passei no mestrado e aqui estou terminando e agradecendo à professora por ter me dado todo o apoio e me incentivado a estar no mundo da pesquisa.

Tenho que agradecer muito uma pessoa que quando cheguei me recebeu de braços abertos e me ensinou tudo o que eu sei de microbiologia, Matheus Ramos, obrigado amigo querido e amado por me ajudar tantas vezes a superar as barreiras, por acreditar em mim sempre. Obrigada, Luciana Toledo e Larissa Spósito, por me ajudarem nos experimentos, achar respostas quando eu não tinha mais esperanças.

Agradeço do fundo do meu coração ao meu orientador e querido Professor Dr. Marlus Chorilli, por ter me dado esta oportunidade de trabalhar em seu grupo. Quando fui conversar com ele para ser meu orientador ele me disse “escreva um pré-projeto, me mande e se você passar na prova conversamos”, fiquei um pouco assustada. Porém consegui ingressar no mestrado, e Deus me deu esse enorme presente que foi o Professor Marlus, sempre me incentivou, ajudou nas horas difíceis, me deu forças para continuar quando estava fazendo o estágio fora, sempre muito presente e prestativo para todas as ocasiões. Muito obrigada por ter confiado em mim e me ajudado a crescer tanto profissionalmente como pessoalmente.

Tive o prazer de trabalhar com pessoas maravilhosas, como Liliane Pedreiro, Fabiola Prezottili, Natalia Noronha, Aline Perissinato, Andressa Pironi, Lucas Noboru, Josimar Eloy, Roberta Rigon, Fernanda Boni, muito obrigada pela paciência, pela companhia de todos os dias e pela ajuda seja de um equipamento ou de um ombro amigo ou de boas risadas.

Jessica Bernegossi, eu tenho muito a lhe agradecer por ter me recebido no laboratório com muito amor. Me orientado com todos os equipamentos, cálculos...enfim com tudo, porque não fazemos o trabalho sozinha, sempre tem pessoas maravilhosas para nos ajudar. Você com certeza é uma dessas pessoas que estará comigo sempre no meu coração. Seja para trabalhar ou para ir a feira juntas, não importa o que fazemos, o importante é com quem fazemos.

Giovana Calixto, obrigada por sempre ser tão prestativa, preocupada e paciente comigo e também por me ajudar nas inúmeras dúvidas que vão surgindo quando se escreve uma dissertação.

Karen Santos e Mariana Rillo, não sei como ficamos tão amigas e nem como demoramos tanto tempo para sermos melhores amigas. Mais uma coisa eu sei, é que nos divertimos muito juntas, parecia que nos conhecíamos há anos; tivemos muitas risadas, choros, trabalho, comilança...nos tornamos amigas e logo nos separamos, mas tenho vocês no meu coração sempre. Aprendi tanto com vocês, tanto na parte da pesquisa quanto na parte pessoal. Obrigada meninas por me ajudarem a superar barreiras e estarem sempre comigo. Amo vocês!

Agradeço também à Professora Claudia Sotomayor e suas alunas Sole, Ceci, Emy por terem me recebido tão bem e me acolhido de uma forma maravilhosa em um lugar que estava tão sozinha.

Por fim, eu agradeço de enorme coração a todas essas pessoas, que com certeza me ajudaram a concluir esse trabalho de mestrado com coragem, força, amor e muita alegria.

Agradeço à Capes pela bolsa de mestrado e à Asociación de Universidades Grupo Montevideo (AUGM) pela bolsa que possibilitou a realização do mestrado sanduíche na Universidade Nacional de Córdoba - Argentina.

Muito obrigada!

Resumo

A candidíase vulvovaginal (CVV) é uma infecção fúngica causada principalmente pela espécie *Candida albicans*, sendo considerada a mais prevalente em mulheres com idade fértil, acometendo cerca de 80-85% dos indivíduos ao menos uma vez na vida. Um crescente interesse tem sido observado na utilização de compostos de origem natural, como a curcumina, de forma a atuar contra este microrganismo. Todavia, algumas de suas propriedades físico-químicas, como baixa solubilidade aquosa, dificultam a sua utilização na terapêutica. Dessa forma, a sua incorporação em sistemas líquido-cristalinos mucoadesivos (SLCM) objetivando administração vaginal pode ser uma estratégia eficiente de tratamento, de forma a potencializar a ação do fármaco, bem como oferecer maior permanência da formulação no local de ação. O objetivo deste trabalho foi desenvolver SLCM constituídos por ácido oleico e ergosterol (5:1) como fase oleosa, ácido cetílico etoxilado e propoxilado (Procetyl® AWS) como tensoativo e dispersão polimérica de quitosana (1%) como fase aquosa, acrescidos de curcumina, e caracterizá-los empregando microscopia de luz polarizada, espalhamento de raios-X de baixo ângulo (SAXS), reologia, análise de textura e mucoadesão *in vitro*. Posteriormente, avaliou-se a ação antimicrobiana *in vitro* e *in vivo* do sistema contra cepas de *C. albicans*. Pelos ensaios de microscopia de luz polarizada as formulações apresentaram estruturas semelhantes à cruz de malta e campo escuro, características de fase lamelar e microemulsões, respectivamente, resultados que foram confirmados por SAXS. Os ensaios de mucoadesão *in vitro* evidenciaram aumento da força mucoadesiva das formulações na presença de concentrações crescentes de muco vaginal artificial (MVA), corroborando os resultados de reologia, que evidenciaram alta viscosidade e elasticidade das formulações na presença de MVA, o que pode contribuir com a permanência da formulação no local de ação. Os resultados de ensaios microbiológicos *in vitro* realizados para a forma planctônica e biofilme sugerem que a curcumina teve sua ação antimicrobiana contra *C. albicans* potencializada mediante a sua incorporação em SLCM. Ensaios de ELISA evidenciaram diminuição das interleucinas IL-1 β e TGF- β por meio do tratamento com SLCM-curcumina. O teste *in vivo* para a candidíase vulvovaginal (CVV) evidenciou que o SLCM-curcumina apresentou maior eficácia que o grupo controle. Os resultados sugerem que o sistema obtido apresenta potencial para incorporação de curcumina no tratamento da CVV.

Palavras-chaves: curcumina; sistema líquido cristalino; mucoadesão; *C. albicans*.

Abstract

Vulvovaginal candidiasis (VVC) is a fungal infection mainly caused by the *Candida albicans* species. The disease is being considered the most prevalent in women of childbearing age, affecting approximately 80-85% of individuals at least once in life. An increasing interest has been observed in the use of compounds of natural origin, such as curcumin, in order to act against this microorganism. However, some of its physicochemical properties, such as low aqueous solubility, make it difficult to use in therapeutics. Thus, its incorporation into mucoadhesive liquid-crystalline systems (MLCS), with vaginal administration, can be an efficient treatment strategy in order to potentiate the action of the drug, as well as to offer a longer permanence of the formulation at the site of action. The aim of this work was to develop mucoadhesive liquid-crystalline systems consisting of oleic acid and ergosterol (5: 1) as oily phase, ethoxylated and propoxylated cetylic acid (Procetyl® AWS) as a surfactant and polymer dispersion of chitosan (1%) as aqueous phase, plus curcumin and characterize them using polarized light microscopy, low-angle X-ray scattering (SAXS), rheology, texture analysis and *in vitro* mucoadhesion. Subsequently, the antimicrobial action *in vitro* and *in vivo* of the system against *C. albicans* strains was evaluated. By polarized light microscopy, the formulations presented similar structures to the cross of malt and dark field, characteristics of lamellar phase and microemulsions, respectively, the results were confirmed by low-angle X-ray scattering. *In vitro* mucoadhesion assays demonstrated an increase in the mucoadhesive strength of the formulations in the presence of increasing concentrations of artificial vaginal mucus (AVM), corroborating rheology results, which showed high viscosity and elasticity of the formulations in the presence of AVM, which may contribute to the permanence of the formulation at the site of action. The results of *in vitro* microbiological assays performed for the planktonic and biofilm form suggest that curcumin had its antimicrobial action against *C. albicans* potentiated by its incorporation into MLCS. ELISA assays showed a decrease in IL-1 β and TGF- β interleukins by treatment with MLCS - curcumin. The *in vivo* test for vulvovaginal candidiasis (VVC) showed that MLCS -curcumin was more effective than the control group. The results suggest that the obtained system presents potential for incorporation of curcumin in the treatment of VVC.

Key-words: curcumin; liquid crystalline system; Mucoadhesion; *C. albicans*.

Lista de Figuras

Figura 1. Estrutura química da curcumina.....	23
Figura 2. Diferentes aplicações para a curcumina	24
Figura 3. Desenho esquemático do rearranjo molecular de cristais líquidos termotrópicos, sendo mesofases.....	26
Figura 4. Estruturas das mesofases de sistemas líquido-cristalinos.	27
Figura 5. Ensaio do CIM em microplaca com cepa de <i>C. albicans</i> (ATCC 18804, CAV4 e SC5314).....	38
Figura 6. Ensaio de microdiluição com levedura (ATCC18804) com revelador.	39
Figura 7. Placa de seis poços utilizada no método de difusão em ágar.....	41
Figura 8. Modelo de ensaio terapêutico in vivo de CVV utilizando camundongos.	43
Figura 9. Diagrama de fases ternário constituído por ácido oléico e ergosterol (fase oleosa) na proporção 30% para F13 e 40% para F19, álcool cetílico propoxilado e etoxilado (tensoativo) na proporção de 40% para F13 e 30% para F19 e dispersão de quitosana 1% (fase aquosa) na proporção de 30% para ambas, referente a regiões.....	47
Figura 10. Fotomicrografia de (40x) microscopia de luz polarizada das formulações de cristais líquidos com e sem curcumina.	51
Figura 11. Curvas das intensidades de espalhamento em função do vetor de espalhamento q	53
Figura 12. Comportamento reológico contínuo das formulações 13 e 19.	57
Figura 13. Comportamento reológico contínuo das formulações 13 e 19, G' (símbolo cheio), G'' (símbolo vazio).	61
Figura 14. Modelo de perfil de textura, utilizando o texturômetro para obter os parâmetros de dureza, compressibilidade, adesão e coesão.....	66
Figura 15. Análise das técnicas de Adesão (A), Coesão (B), Compressibilidade (C) e Dureza (D) do perfil de textura nas formulações sem fármacos e com diferentes proporções de MVA (0%, 30%, 50%, 100%).	68
Figura 16. Análise das técnicas de Adesão (A), Coesão (B), Compressibilidade (C) e Dureza (D) do perfil de textura nas formulações com fármacos e com diferentes proporções de MVA (0%, 30%, 50%, 100%).	69

Figura 17. Mucoadesividade das formulações: no gráfico (A) observa-se o trabalho da força de mucoadesão (N.s) F19 e F13 sem fármaco e F19CUR e F13CUR com diferentes concentrações de muco. No gráfico (B) apresenta a força de mucoadesão (N) da F19 e F13 sem fármaco e a comparação da F19CUR e F13CUR em diferentes concentrações de muco.	73
Figura 18. Sistemas líquido-cristalinos mucoadesivos: (A) F13CUR e (B) F19CUR.	74
Figura 19. Perfil de liberação das formulações F13CUR, F19CUR, CUR livre	74
Figura 20. Efeito da carga fúngica sobre o biofilme em candidíase vulvovaginal recorrente com F13CUR.	80
Figura 21. Lavado vaginal com células do epitélio vaginal dos camundongos fêmeas com CVV, referente à cepa SC5314.	81
Figura 22. Lavado vaginal com presença de células fúngicas de CVV em camundongos fêmeas.	82
Figura 23. Carga fúngica (UFC) obtida do lavado vaginal no período de tratamento nos dias 2, 4, 6, 8.	83
Figura 24. Nível de citocinas nos lavados vaginais de camundongos.	85
Figura 25. Recrutamento de neutrófilos do lavado vaginal corados com Giemsa.	87

Lista de Tabelas

Tabela 1. Grau de citotoxicidade do método de difusão em ágar.	41
Tabela 2. Grupos experimentais e tratamentos do ensaio de tratamento da CVV causada por <i>C. albicans</i> em camundongos fêmeas.	44
Tabela 3. Valores de espalhamento q_{max} , periodicidade lamelar e hexagonal dos sistemas líquido-cristalinas.	54
Tabela 4. Comportamento de fluxo (n) e índice de consistência (K) dos sistemas.	59
Tabela 5. Comportamento reológico dos valores de G' e G'' do teste oscilatório para todas as formulações.	63
Tabela 6. Valores de regressão linear (r), da resistência da formulação (S) e do expoente viscoelástico (n) para as formulações estudadas.	65
Tabela 7. Valores dos coeficientes (r^2) dos diferentes modelos matemáticos..	75
Tabela 8. Concentração inibitória mínima da curcumina não incorporada e incorporada no SLCM frente a <i>C. albicans</i>	77
Tabela 9. Medidas de extensão (mm) das áreas descoradas.	79
Tabela 10. Número de animais infectados e quantificação de leveduras observadas após tratamento com F13CUR, F13Fluco e o respectivo controle.	83

Lista de abreviaturas e siglas

AO - Fase Oleosa

ASD - Ágar Sabouraud Dextrose

ASD+clo – Ágar Sabouraud Cloranfenicol

CEUA - Conselho de Ética do Uso de Animais

CFM - Concentração Fungicida Mínima

CIM - Concentração Inibitória Mínima

CP - Controle Positivo

CPA - Controle Positivo com Anfotericina B

CS - Controle do Solvente

CSD - Caldo Sabouraud Dextrose

CTX - Ciclofosfamida

CUR - Curcumina

CVV - Candidíase Vulvo Vaginal

CVVR - Candidíase Vulvo Vaginal Recorrente

DMSO – Dimetilsulfoxinato

DQ – Dispersão de Quitosana

EHL – Equilíbrio Hidrófilo Lipófilo

EM - Emulsão

G' - Módulo de armazenamento

G'' - Módulo de perda

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

MLP - Microscopia de Luz Polarizada

MVA - Muco Vaginal Artificial

OMS - Organização Mundial da Saúde

PRO - Procetyl®

QS – Quitosana

SAXS - Espalhamento de Raios-X de Baixo Ângulo

SF - Separação de Fase

SLBV - Sistema Líquido com Baixa Viscosidade

SLBVP - Sistema Líquido com Baixa Viscosidade Precipitado

SLCM - Sistemas Líquido-Cristalinos Mucoadesivos

SV - Sistema Viscoso

T2 - Tratamento 2 (F13CUR)

TPA - Análise de perfil de textura

TTC - Cloreto de 2,3,5-Trifeniletrozólio

UFC - Unidades Formadoras de Colônias

VB - Vaginite Bacteriana

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1. Principais doenças infecciosas vaginais	19
2.1.1. Candidíase vulvovaginal	19
2.1.1.1. Incidência de infecções leveduriformes	21
2.1.1.2. Candida albicans	22
2.1.1.3. Principais fatores de virulência de Candida spp	22
2.2. Curcumina	23
2.3. Sistemas de liberação de fármacos	25
2.3.1. Sistemas líquido-cristalinos	25
2.3.2. Sistemas mucoadesivos.....	28
2.4. Ensaios experimentais in vivo de candidíase vulvovaginal.....	30
3. OBJETIVOS.....	31
3.1. Objetivo geral.....	31
3.2. Objetivos específicos	31
4. MATERIAL E MÉTODOS	32
4.1. Material.....	32
4.1.1. Matérias-primas, reagentes e soluções:.....	32
4.1.2. Equipamentos	32
4.2. Métodos	33
4.2.1. Preparo da dispersão de quitosana.....	33
4.2.2. Cepas fúngicas.....	33
4.2.3. Construção do diagrama de fase	33
4.2.4. Preparo das formulações	33
4.2.5. Adição de muco artificial vaginal às formulações.....	33
4.2.6. Análise por microscopia de luz polarizada (MLP).....	34

4.2.7. Espalhamento de raios X a baixo ângulo (SAXS)	34
4.2.8. Análises reológicas	34
4.2.8.1. Análise reológica contínua.....	34
4.2.8.2. Análise reológica oscilatória	35
4.2.9. Análise de perfil de textura (TPA).....	35
4.2.10. Avaliação in vitro da força mucoadesiva	36
4.2.11. Incorporação da curcumina.....	36
4.2.12. Avaliação da cinética de liberação in vitro da curcumina	36
4.3. Ensaio antifúngicos in vitro	37
4.3.1. Testes de avaliação antimicrobiana	37
4.3.2. Determinação da concentração inibitória mínima (CIM).....	37
4.3.3. Determinação da concentração fungicida mínima (CFM)	39
4.3.4. Leitura com revelador.....	39
4.3.5. Teste de citotoxicidade in vitro em linhagem celular fibroblastos (L929)	40
4.3.6. Formação do biofilme in vitro	41
4.4. Ensaio experimentais de CVV in vivo	42
4.4.1. Ensaio terapêutico experimental in vivo de CVV causada por <i>C. albicans</i> para camundongos	42
4.4.2. Grupos experimentais e tratamento terapêutico para camundongo	43
4.4.3. Determinação de concentrações de citocinas nos lavados dos camundongos.....	44
4.4.4. Determinação do recrutamento de neutrófilos nos lavados vaginais dos camundongos.....	44
4.4.4.1. Coloração das lâminas por May-Grünwald Giemsa.....	45
4.4.5. Análise da eficácia do tratamento	45
4.4.6. Análise da recidiva de infecção e eutanásia	45
4.4.7. Análises estatísticas.....	45
5. RESULTADOS.....	46

5.1. Desenvolvimento do sistema liquido-cristalino mucoadesivo	46
5.1.1. Elaboração do diagrama de fases ternário.....	46
5.1.3. Espalhamento de raios X a baixo ângulo (SAXS)	51
5.1.4. Análises reológicas	54
5.1.4.1. Análise reológica contínua.....	54
5.1.4.2. Análise reológica oscilatória	60
5.1.5. Análise do perfil de textura (TPA).....	66
5.1.6. Avaliação in vitro da força mucoadesiva	70
5.1.7. Incorporação da curcumina.....	73
5.1.8. Avaliação da cinética de liberação in vitro da curcumina	74
5.2. Análises antifúngicas in vitro.....	76
5.2.1. Testes de avaliação antimicrobiana	76
5.2.2. Determinação da concentração inibitória mínima (CIM).....	76
5.2.3. Determinação da concentração fungicida mínima (CFM)	78
5.2.4. Determinação da citotoxicidade in vitro.....	78
5.2.5. Ensaio de inibição do biofilme in vitro	80
5.3. Análises antifúngicas in vivo	81
5.3.1. Ensaio terapêutico de CVV causada por C. albicans em camundongos	81
5.3.2. Determinação de concentrações de citocinas nos lavados dos camundongos.....	84
5.3.3. Recrutamento de neutrófilos na cavidade vaginal dos lavados vaginais dos camundongos.....	85
6. CONCLUSÕES	88
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89

1. INTRODUÇÃO

Dentre os muitos microrganismos responsáveis por promover estados anormais, causando o declínio da saúde humana, está a *Candida albicans*, levedura comensal do trato genital e do trato gastrointestinal que causa a candidíase vulvovaginal (CVV), que apresenta como sinais clínicos corrimento vaginal, irritação e prurido contínuo, sendo estas as queixas ginecológicas mais comuns entre as mulheres (MCGREAL et al., 2013; WOOD et al., 2013; AMOURI et al., 2010).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a CVV engloba cerca de 95% das infecções do trato genital feminino, caracterizando-se como uma doença de grande incidência; sendo necessários diagnósticos e tratamentos adequados para cada paciente (MORALES et al., 2012).

Cerca de 80% das mulheres com idade fértil são acometidas pelo menos uma vez na vida com distúrbios vaginais ocasionados por *Candida sp.* (TIYYAGURA et al., 2013). Esta alta incidência se dá devido à flexibilidade morfológica da *C. albicans*, sendo um fator determinante na sua virulência e desempenhando um papel fundamental no processo de infecção. Nas infecções em mucosas, as hifas invadem as células epiteliais e endoteliais, causando danos provavelmente pela liberação de enzimas hidrolíticas (ZHU et al., 2010).

Em muitos casos as terapias medicamentosas tornam-se ineficazes, devido ao mecanismo natural de colonização que se dá pela formação de hifas, aumentando, desta forma, a infestação em tecidos epiteliais e na mucosa vaginal (ZHANG et al., 2006).

A parede vaginal consiste em três camadas: a camada epitelial, o revestimento muscular e túnica adventícia. O epitélio é escamoso, estratificado, não-cornificado e a sua espessura é dependente da idade. Com a atividade hormonal, o epitélio vaginal aumenta de espessura, atingindo o ápice na fase proliferativa e o mais alto conteúdo de glicogênio durante a ovulação. A espessura do epitélio também é dependente das diferentes fases da vida, como recém-nascidos, crianças, adultos e após a menopausa. O principal suprimento de sangue para a vagina é através da sucursal vaginal da artéria uterina. A vagina tem características únicas em termos de microflora, pois produz ácido láctico para manter as secreções vaginais, o valor de pH vaginal e a flora

bacteriana impedem o crescimento descontrolado de fungos (VALENTA et al., 2005).

Ultimamente vias alternativas para a administração de fármacos têm ganhado bastante evidência. Dentre as inúmeras rotas alternativas, pode-se citar a via vaginal, que permite a absorção de fármacos diretamente na circulação sanguínea, evitando o metabolismo pré-hepático, desvantagem está presente na administração oral de fármacos. Além disso, permite que as mulheres auto-administrem a medicação continuamente por semanas ou meses (MACHADO et al., 2012). Esta via propicia a administração de fármacos, tanto com efeito local, como sistêmico, por ser uma região extremamente vascularizada, com grande área de superfície, tendo elevado suprimento sanguíneo, evitando o efeito de primeira passagem de alguns fármacos. Assim, esta via permite o uso de esquemas de dosagem prolongados, menores administrações de doses e liberação contínua do fármaco (ALEXANDER et al., 2004).

Na iniciativa de controlar a infestação do fungo e sanar problemas com *C. albicans*, normalmente são empregados pomadas e cremes vaginais. Porém, estas formas farmacêuticas promovem incômodo aos pacientes, em virtude da fácil eliminação a partir da região de aplicação (MERABET et al., 2005).

Desta forma, as formas farmacêuticas para administração vaginal comercialmente disponíveis não são totalmente adequadas às necessidades das pacientes. Partindo deste princípio, sistemas mucoadesivos facilitam a retenção local das formas farmacêuticas; potencializando a ação do fármaco sem a desvantagem das formulações tradicionais (ACARTURK et al., 2009).

Dentre os sistemas mucoadesivos se destacam os sistemas líquido-cristalinos mucoadesivos (SLCM), que apresentam características de estado intermediário entre o sólido e o líquido, denominado estado mesomórfico, podendo ser classificados em duas classes gerais: termotrópicos e liotrópicos. Os termotrópicos são cristais líquidos em que sua estabilidade está diretamente relacionada a temperatura. Já para os cristais líquidos liotrópicos, com o aumento da concentração de tensoativos, podem ser formadas diferentes formas líquido-cristalinas: lamelares, hexagonais e cúbicas (FORMARIZ et al., 2005).

Os cristais-líquidos liotrópicos estão atraindo cada vez mais a atenção pelas suas propriedades físico-químicas e microestrutura única. Moléculas bioativas como fármacos e proteínas podem ser solubilizados tanto na fase aquosa quanto

na fase oleosa, sendo protegidos de hidrólise ou oxidação, além de terem sua liberação modulada (GUO et al., 2010).

Dessa forma, os SLCM podem ser uma estratégia adequada para a administração vaginal de fármacos, protegendo o fármaco contra degradações, possibilitando a sua liberação no local de ação (KANG et al., 2009).

Dentre os inúmeros compostos que apresentam atividade contra *C. albicans*, tem-se a curcumina. Estudos encontrados na literatura mostram que a *Curcuma longa* apresenta atividade antifúngica contra algumas espécies, como *Aspergillus*, *Fusarium* e *Candida* (DHINGRA et al., 2007, HEGAZY et al., 2012, FERREIRA et al., 2013).

Na *Curcuma longa* L. também conhecida como açafrão, é encontrada a curcumina; composto normalmente isolado do rizoma da cúrcuma que apresenta pigmento amarelo. Apresenta ponto de fusão de 183°C, absorção máxima em 420 nanômetros, fórmula $C_{21}H_{20}O_6$ e peso molecular de 368,37 g/mol. É insolúvel em água e éter, mas apresenta-se solúvel em etanol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetona e outros solventes orgânicos (SHARMA et al., 2005).

Estudos *in vitro* demonstraram que a curcumina é degradada rapidamente em condições fisiológicas (tampão fosfato isotônico, pH 7,2 a 37°C). Sendo assim, a estabilidade dela é muito elevada quando ocorre a redução do pH, pois há uma modificação na estrutura dieno conjugada da molécula. Já quando ocorre um ajuste de pH para valores neutro ou alcalino, o próton do grupamento fenólico é removido, provocando a destruição desta molécula (WANG et al., 1997, ANSARI et al., 2005).

As propriedades físico-químicas da curcumina, como baixa solubilidade aquosa, curta meia-vida e instabilidade química dificultam a sua utilização na terapêutica. Dessa forma, a sua incorporação em sistemas líquidos cristalinos mucoadesivos (SLCM), pode possibilitar a melhora de suas propriedades biofarmacêuticas.

Portanto, este trabalho visa desenvolver um SLCM, que possa auxiliar no estudo de novas terapêuticas contra *Cândida albicans*, visando a diminuição da incidência de candidíase (HAHN et al., 2003, BERGOLD et al., 2004, SHEIKH et al., 2013, XIE et al., 2014).

6. CONCLUSÕES

- Foi possível obter sistemas líquido-cristalinos utilizando Procetyl®-AWS como tensoativo, ácido oleico e ergosterol como fase oleosa e dispersão de quitosana 1% como fase aquosa, observando-se regiões lamelares e hexagonais.
- As formulações selecionadas (F13 e F19) demonstraram comportamentos reológicos, mecânicos, térmicos e mucoadesivos compatíveis com sistemas de fase líquido-cristalina, favoráveis para aplicação vaginal.
- O potencial antifúngico da curcumina foi potencializado mediante à sua incorporação em sistemas líquido-cristalinos.
- A citotoxicidade das formulações testadas foi moderada, segundo os ensaios de difusão de ágar.
- A formulação F13CUR apresentou eficácia em ensaios *in vitro* e *in vivo*, apresentando potencial no tratamento da CVV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACARTURK, F. Mucoadhesive vaginal drug delivery systems. **Recent patents on drug delivery & formulation**, v.3, p. 193-205, 2009.

AGGARWAL, B. B.; SHISHODIA, S. Suppression of the nuclear factor-kappaB activation pathway by spice-derived phytochemicals: reasoning for seasoning. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1030, p. 434-441, 2004.

ALEXANDER, N.J.; BAKER, E.; KAPTEIN, M.; KARCK, U.; MILLER, L.; ZAMPAGLIONE, E. Why consider vaginal drug administration?. **Fertility and Sterility**, v.82, p. 1-12, 2004.

AMOURI, L.; ABBES S.; SELLAMI H.; MALNI F.; SELLAMI A.; AYADI A. A candidíase vulvovaginal: avaliação; **Candidíase vulvovaginal: Uma revisão**, v.20, p.108-1015, 2010.

ANSARI, M.J.; AHMAD, S.; KHAR, R. K. Stability-indicating HPTLC determination of curcumin in bulk drug and pharmaceutical formulations. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 39, n. 2, p. 132-138, 2005.

ANAND, P.; KUNNUMAKKARA, A. B.; NEWMAN, R. A.; AGGARWAL, B. B. Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. **Molecular Pharmaceutics**, v. 4, n. 6, p. 807-818, 2007.

ANAND, P.; SUNDARAM, C.; JHURANI, S.; KUNNUMAKKARA, A. B.; AGGARWAL, B. B. Curcumin and cancer: an "old-age" disease with an "age-old" solution. **Cancer Letters**, v. 267, n. 1, p. 133-164, 2008.

ANGEBAULT, C.; DJOSSOU, F.; ABÉLANET, S.; PERMAL, E.; SOLTANA, M. B.; DIANCOURT, L.; BOUCHIER, C.; WOERTHER, P. L.; CATZEFLIS, F.; ANDREMONT, A.; D'ENFERT, C.; BOUGNOUX, M. E. *Candida albicans* is not always the preferential yeast colonizing humans: a study in Wayampi Amerindians. **Journal of Infectious Diseases**, v. 208, n. 10, p. 1705-1716, 2013.

ASSIS, O.B.G.; SILVA, V.L. Caracterização Estrutural e da Capacidade de Absorção de Água em Filmes Finos de Quitosana Processados em Diversas Concentrações. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 13, n. 4 p. 223-228, 2003.

BAROUSSE, M.; VAN Der Pol, B. J.; FORTENBERRY, D.; ORR, D.; FIDEL, P. L. Jr. Vaginal yeast colonization, prevalence of vaginitis, and associated local immunity in adolescents. **Journal Sexually Transmitted Infections**, v. 80, p. 48-53, 2004.

BARBEDO, L. S.; SGARBI, D. B. G. Candidíase. **DST. Journal Bras. Doenças Sex. Transm.**, v. 22, n. 1, p. 22-38, 2010.

BARBUGLI, P. A.; SIQUEIRA-MOURA, M. P.; ESPREAFICO, E. M.; TEDESCO, A. C. In Vitro Phototoxicity of Liposomes and Nanocapsules Containing

Chloroaluminum Phthalocyanine on Human Melanoma Cell Line. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v.10, p. 569-573, 2010.

BASSI, P. KAUR, G. Innovations in bioadhesive vaginal drug delivery system. **Expert Opin**, v. 22, p. 1019-1032, 2012.

BEAUCAGE, G. *et al.* Multiple size scale structures in silica-siloxane composites studied by small-angle scattering. **American Chemical Society Symposia Proceedings**, v. 585, p. 97-111, 1995.

BEN-AMI, R.; OLSHTAIN-POPS, K.; KRIEGER, M.; OREN, I.; BISHARA, J.; WIENER-WELL, D. Y.; WEINBERGER, M.; ZIMHONY, O.; CHOWERS, M.; WEBER, G.; POTASMAN, I.; CHAZAN, B.; KASSIS, I.; SHALIT, I.; BLOCK, C.; KELLER, N.; KONTOYIANNIS, D. P.; GILADI, M. Antibiotic exposure as a risk factor for fluconazole-resistant *Candida* bloodstream infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 5, p. 2518-2523, 2012.

BERGOLD, A.M.; GEORGIADIS, S. Novidades em fármacos antifúngicos: uma revisão. **Visão Acadêmica**, 5: 159-172, 2004.

BHATTARAI, N.; GUNN, J.; ZHANG, M. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 62, p. 83-99, 2010.

BHARDWAJ, V.; KUMAR, M. N. V. R. Drug Delivery Systems to Fight Cancer. In: SIEPMANN, J.; SIEGEL, R. A. ; RATHBONE, M. J. **Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery**. New York: Springer, 2012. p.493-516. (Advances in Delivery Science and Technology), 2012.

BROCKLEHURSTL, P.; GORSON, A.; HEATLEY, E.; MILAN, S. J. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy, **Wiley**. p. 1-3, 2013.

BRUSCHI, M. L.; JONES, D. S.; PANZERI, H.; GREMIÃO, M. P. D.; DE FREITAS, O.; LARA, E. H. G. Semisolid systems containing propolis for the treatment of periodontal disease: In Vitro release kinetics, syringeability, rheological, textural, and mucoadhesive properties. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, n. 8, p. 2074-2089, 2007.

CALIXTO, G.M.F.; CILLI, M. H.; CHIAVACCI, E. M.; CHORILLI, M. Design and characterization of a Novel p1025 Peptide-loaded liquid crystalline system for the treatment of dental caries, **Molecules**, v. 21, p. 158, 2016.

CALVO, P.; LOPÈZ, R.; VILA-JATO, J. L.; ALONSO, M.J. Chitosan and Chitosan/Ethylene Oxide-Propylene Oxide Block Copolymer Nanoparticles as Novel Carriers for Proteins and Vaccines. **Pharmaceutical Research**, v.14, nº 10, 1997.

CAMARGO, A. C. C.; MURTA, E. F. C.; MICHELIN, M. A.; PAULINELLI, R. R.; REIS, C. Avaliação de citocinas em Ssecreção endocervical de mulheres com

candidíase, tricomoníase ou vaginite bacteriana. **Revista Patologia Tropical**, v. 40, p. 125-136 2011.

CARVALHO, F. C *et al.* Rheological, mechanical and adhesive properties of surfactant-containing systems designed as a potential platform for topical drug delivery. **Journal of biomedical nanotechnology.**, v. 8, n. 2, 2012.

CARVALHO, C. F; BRUSCHI, M.L; EVANGELISTA, R.C; GREMIÃO, M.P.D. Mucoadhesive drug delivery systems. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol. 46, n.1, p. 17, 2010.

CARVALHO, F. C.; CAMPOS, M. L.; PECCININI, R. G.; GREMIAO, M. P. Nasal administration of liquid crystal precursor mucoadhesive vehicle as an alternative antiretroviral therapy. **European Journal Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 84, n. 1, p. 219-227, 2013.

CARVALHO, F. C.; CHORILLI, M.; GREMIÃO, M. P. D. Plataformas bio (muco) adesivas poliméricas baseadas em nanotecnologia para liberação controlada de fármacos - propriedades, metodologias e aplicações. **Polímeros**, v. 24, n. 2, p. 203-213, 2014.

CASSONE, A. Vulvovaginal *Candida albicans* infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 2014, p. 1-10, 2014.

CASSONE, A.; SOBEL, J. Experimental models of vaginal candidiasis and their relevance to human candidiasis. **American Society for Microbiology**, v. 85, p. 1-31, 2016.

CHAI, L. Y. A.; NETEA, M. G.; TAI, B. C.; KHIN, L. W.; VONK, A. G.; TEO, B. W. SCHLAMM, H. T.; HERBRECHT, R.; DONNELLY, J. P.; TROKE, P. F.; KULLBERG, B. An elevated pro-inflammatory cytokine response is linked to development of amphotericin B-induced nephrotoxicity. **Journal Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, p. 1655–1659, 2013.

CHENG, G.; YEATER, K. M.; HOYER, L. L. Cellular and molecular biology of *Candida albicans* estrogen response. **Eukaryotic Cell**, v. 5, n. 1, p. 180-191, 2006.

CHORILLI, M. Structural characterization and *in vivo* evaluation of retinyl palmitate in non-ionic lamellar liquid crystalline system. **Colloids and Surfaces B-Biointerfaces**, v.85, n: 2, p. 182-188, 2011.

CHORILLI, M.; LEONARDI, G.R.; SALGADO, H.R.; SCARPA, M.V. Evaluation of preservative effectiveness of liquid crystalline systems with retinyl palmitate by the challenge test and D-value. **Journal of AOAC International**, v.94, p.118-127, 2011.

CONSOLARO, M. E. L.; ALBERTONI, T. A.; YOSHIDA, C. S.; MAZUCHELI, J.; PERALTA, R. M.; SVIDZINSKI, T. I. E. Correlation of *Candida* species and

symptoms among patients with vulvovaginal candidiasis in Maringá, Paraná, Brazil. **Revista Iberoamericana Micologia**, v. 21, p. 202-205, 2004.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Science**. v. 13, n. 2, p. 23 – 133, 2001.

CLSI. Manual Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference methods for broth dilution antifungal susceptibility tests for yeasts; approved standards, CLSI document M27-A3. **Wayne, PA.**, 2008.

CRODA DO BRASIL. Folha de Informações de Segurança de Produto Químico – FISPQ. **Procetyl AWS: revisão nº 1** de 29/01/2002 de acordo com NBR 14725. Campinas, 2002.

CHORILLI, M. et al. Structural characterization and in vivo evaluation of retinyl palmitate in non-ionic lamellar liquid crystalline system. **Colloids Surfaces B-Biointerfaces**, v.85, n. 2, p.182-188, 2011.

DASH, M.; CHIELLINI, F.; OTTENBRITE R.M; CHIELLINI, E. Chitosan – A versatile semisynthetic polymer in biomedical. **Progress in Polymer Science**, v. 36, p. 981-1014, 2011.

De LUCA, A.; CARVALHO, A.; CUNHA, C.; *et al.* IL-22 and IDO1 affect immunity and tolerance to murine and human vaginal candidiasis. **PLoS Pathog**, v 9, p. e1003486, 2013.

DENNING, D. W.; HOPE, W. W. Therapy for fungal diseases: opportunities and priorities. **Trends Microbiology**, v. 18, n. 5, p. 195-204, 2010.

DEORUKHKAR, S.; SAINI, S. Non *albicans Candida species*: its isolation pattern, species distribution, virulence factors and antifungal susceptibility profile. **International Journal of Medical Science and Public Health**, v. 2, p. 533-538, 2013.

DHINGRA, O.D.; JHAM, G.N.; BARCELOS, R.C.; MENDONÇA, F.A.; GHIVIRIGA, I. Isolation and Identification of the Principal Fungitoxic Component of Turmeric Essential Oil. **Journal of Essential Oil**, 19: 387-391, 2007.

DONNIO, B.; BUATHONG, S.; BURY, I.; GUILLON, D. Liquid crystalline dendrimers. **Chemical Society Reviews**, v. 36, n. 9, p. 1495-1513, 2007.

FAUCI, A. S.; JAMESON, J. L.; LONGO, D. L.; LOSCALZO, J.; KASPER, D. **Medicina Interna de Harrison**, v. 2, p. 4016, 2016.

FEIGENSON, G. W.; BUBOLTZ, J. Ternary Phase Diagram of Dipalmitoyl-PC/Dilauroyl- PC/Cholesterol: Nanoscopic Domain Formation Driven by Cholesterol. **Biophysical Journal**, v. 80, n. 6, 2001.

FERREIRA, M.R.A.; SANTIAGO, R.R.; ZUCOLOTTO, L.; MELLO, J.C.P.; SVIDZINSKI, T.I.E.; SOARES, L.A.L. Antifungal activity of medicinal plants from

North eastern Brazil. **Journal of Medicinal Plants Research**, v.7, p. 3008-3013, 2013.

FIDEL, P. L. Jr. History and update on host defense against vaginal candidiasis. **American Journal Reproductive Immunology**, v. 57, p. 2–12, 2007.

FORMARIZ, T.P.; URBAN, M.C.C.; JUNIOR, A.A.D.A.; GREMIÃO, M.P.D.; OLIVEIRA, A.G.D. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.41, n.3, 2005.

FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. **Physicochemical Principles of Pharmacy**. London: Pharmaceutical Press, p. 492, 2006.

GABBOUN, N.H. et al. Release of salicylic acid and diclofenac acid salts from isotropic and anisotropic nonionic surfactant systems across rat skin. **International Journal of Pharmaceutics**, v.212, n.1, p.73-80, 2001.

GABRIELSON, J.; HART, M.; JARELÖV, A.; KUHN, I.; MCKENZIE, D.; MÖLLBY, R. Evaluation of redox indicators and the use of digital scanners and spectrophotometer for quantification of microbial growth in microplates. **Journal Microbiological Methods**, v. 50, p. 63-73, 2002.

GALLO, M. F. ; MACALUSO, M.; WARNER, L.; FLEENOR, M. E.; HOOK, E. W.; BRILL, I.; WEAVER, M. A. Bacterial vaginosis, gonorrhoea, and Chlamydial infection among women attending a sexually transmitted disease clinic: a longitudinal analysis of possible causal links. **Annals of Epidemiology**, v. 22, p. 213-220, 2012.

GAZETA-JÚNIOR, A.; GRIGOLETO, A. R. L.; FREGONEZI, P. A. G. Candidíase Vaginal: uma questão de educação em saúde. **Brazilian Journal of Health**, v. 2, p. 89-96, 2011.

GOEL, A.; AJAIKUMAR B.K.; BHAHARAT, B.A. Curcumin as “Curcumin”: From kitchen to clinic. **Biochemical Pharmacology**, v. 75, p. 787-809, 2008.

GUO, C.; WANG, J.; CAO, F.; LEE, R. J.; ZHAI, G. Lyotropic liquid crystal systems in drug delivery. **Drug Discovery Today**. v.15, n.24/25, 2010.

HÄGERSTRÖM, H.; EDSMAN, K.; STRØMME, M. Low-frequency dielectric spectroscopy as a tool for studying the compatibility between pharmaceutical gels and mucous tissue. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 92, n. 9, p. 1869-1881, 2003.

HANI, U.; SHIVAKUMAR, H. G.; OSMANI, R. A. M.; SRIVASTAVA, A.; VARMA, N. S. K. Development of a Curcumin Bioadhesive Monolithic Tablet for Treatment of Vaginal Candidiasis. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v.15, p. 23-34, 2016.

HAHN, R.C.; MORATO, CONCEIÇÃO, Y.T.; SANTOS, N.L.; FERREIRA, J.F.; HAMDAN, J.S. Disseminated Paracoccidioidomycosis: Correlation Between Clinical and in vitro Resistance to Ketoconazole and Trimethoprim Sulphamethoxazole. **Mycoses**, v.46, p. 342-347, 2003.

HEGAZY, S. K.; MOBROUK, M. M.; ELISISI, A. E.; MANSOUR, N. O. Effect of clarithromycin and fluconazole on the pharmacokinetics of montelukast in human volunteers. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 68, n. 9, p. 1275-1280, 2012.

HOLLAND, L. M.; SCHRODER, M. S.; TURNER, S. A.; TAFF, H.; ANDES, D.; GRÓZER, Z.; GÁCSEK, A.; AMES, L.; HAYNES, HIGGINS, D. G.; BUTLER. Comparative phenotypic analysis of the major fungal pathogens *Candida parapsilosis* and *Candida albicans*. **PLoS Pathogens**, v. 10, n. 9, p. 1-18, 2014.

HOLMQVIST, P. *et al.* Modification of the Microstructure in Poloxamer Block Copolymer-Water-Oil Systems by Varying the Oil Type. **Macromolecules**. v. 30, p. 6788-6797, 1997.

HOHL, T. M. Overview of vertebrate animal models of fungal infection. **Journal Immunol. Method.**, v. 410C, p. 100-112, 2014.

HYDE, S.T. **Handbook of Applied Surface and Colloid Chemistry**. New York: John Wiley & Sons. cap. 16. p. 299-332, 2001.

ISAAC, V. L. B. *et al.* Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 29, n.1, p. 81-96, 2008.

JONES, D.S.; BRUSCHI, M.L.; FREITAS, O.; GREMIÃO, M.P.; LARA, E.H.; ANDREWS, G.P. Rheological, mechanical and mucoadhesive properties of thermoresponsive, bioadhesive binary mixtures composed of poloxamer 407 and carbopol 974P designed as platforms for implantable drug delivery systems for use in the oral cavity. **International Journal Pharmaceutics**, v.373, p.49-58, 2009.

JONES, D. S.; WOOLFSON, A. D.; BROWN, A. F. Textural analysis and flow rheometry of novel, bioadhesive antimicrobial oral gels. **Pharmaceutical Research**, v. 14, n. 4, p. 450-457, 1997a.

JONES, D.S.; WOOLFSON, A.D.; BROWN, A.F.; COULTER, W.A.; MCCLENLLAND, C.; IRWIN, C.R. Design, characterisation and preliminary clinical evaluation of a novel mucoadhesive topical formulation containing tetracycline for the treatment of periodontal disease. **Journal Controlled Release**, v. 67, p. 357- 368, 2000.

KANG, M.L.; CHO, C.S.; YOO, H.S. Application of chitosan microspheres for nasal delivery of vaccines. **Biotechnology advances**, v.27, p.857-86, 2009.

KIM, J.; SUDBERY, P. *Candida albicans*, a major human fungal pathogen. **Journal of Microbiology**, v. 49, n. 2, p. 171-177, 2011.

KOOP, H. S.; FREITAS, R. A.; SOUZA, M. M.; SAVI-Jr, R. S. topical curcumin-loaded hydrogels obtained using galactomannan from *Schizolobium parahybae* and xanthan. **Carbohydrate Polymers**, v. 116, p. 229-236, 2015.

KOFFI, A.A.; AGNELY, F.; PONCHEL, G.; GROSSIORD, J.L. Modulation the rheological and mucoadhesive properties of thermosensitive poloxamer-based hydrogels intended for the rectal administration of quinine. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.27, p. 328-335, 2006.

KHUTORYANSKIY, V. V. Advances in mucoadhesion and mucoadhesive polymers. **Macromolecular Bioscience**, v. 11, n. 6, p. 748-764, 2011.

KLEIN, T.; LONGHINI, R.; BRUSCHI, M.L.; MELLO, J.C.P. Fitoterápicos: um mercado promissor. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, V. 30, P. 241-248, 2009.

KLEPSEK, M. The value of amphotericin B in the treatment of invasive fungal infections. **Journal of Critical Care**, v. 26, n. 2, p. 225-235, 2011.

LAFFLEUR, F. Mucoadhesive polymers for buccal drug delivery. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 40, n. 5, p. 591-598, 2014.

LAGES, C. A. S.; SILVA, J. N.; SILVA FILHO, E. C.; NUNES, L. C. C.; SILVA, B. B. Polímeros mucoadesivos para uso vaginal: uma prospecção tecnológica. **Revista Geintec**, v. 4, n.1, p.622-631, 2014.

LAHOUD, M.H.; CAMPOS, R. Aspectos teóricos relacionados à reologia farmacêutica. **Visão Acadêmica**, v.11, n.1, p. 65-73, 2010.

LAWRENCE, M.J.; REES, D.G. Microemulsions-based as novel drug delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 45, p.89-121, 2000.

LEE, J.; YOUNG, S. A.; KELLAWAY, I. W. Water quantitatively induces the mucoadhesion of liquid crystalline phases of glyceryl monooleate. **Journal Pharmacy Pharmacology**, v. 53, n. 5, p. 629-636, 2001.

LEE, C. H.; MOTURI, V.; LEE, Y. Thixotropic property in pharmaceutical formulations. **Journal Controlled Release**, v. 136, n. 2, p. 88-98, 2009.

LINHARES, I. M.; GIRALDO, P. C.; CAETANO M. E.; NISSA, M. D.; GONÇALVES, A. K.; GIRALDO, H. P. D. Candidíase vulvovaginal recorrente: fisiopatogênese, diagnóstico e tratamento. **Revista Ciências Médicas**. v. 14, p. 373-378, 2005.

LITWINIENKO, G.; INGOLD, K. U. Abnormal solvent effects on hydrogen atom abstraction. 2. Resolution of the curcumin antioxidant controversy. The role of

sequential proton loss electron transfer. **Journal Organic Chemistry**, v. 69, n. 18, p. 5888-5896, 2004.

LYRA, M. A. M.; SOBRINHO, J. L. S.; BRASILEIRO, M. T.; ROCA, M. F.; BRRRAZA, J. A.; VIANA, O. S.; ROLIM-NETO, P. J. Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, p. 784-93, 2007.

MACHADO, R. S. M. **Desenvolvimento de uma nova forma farmacêutica: a folha vaginal**. Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas - Universidade da Beira Interior. p. 1-126, 2012.

MAIA, S.R.; FERREIRA, A.C.; ABREU, L.R. Uso do açafrão (*Curcuma longa L.*) na redução da *Escherichia coli* (ATCC 25922) e *Enterobacter aerogenes* (ATCC 13048) em ricota. **Ciência e Agrotecnologia**, Lavras, v.28, p. 358-365, 2004.

MAIA, S.R.; FERREIRA, A.C.; ABREU, L.R. Phase Transformations in Self-Assembly Systems for Drug Delivery Applications. **Journal of Dispersion Science and Technology**, v. 28, n. 1, p. 63-72, 2007.

MALMSTEN, M. **Surfactants and Polymers in Drug Delivery**. New York: Infoma Healthcare, p.348, 2002.

MANAIA, E. B. **Desenvolvimento de sistemas líquido-cristalinos multifuncionais contendo nanopartículas de TiO₂ para proteção solar e liberação controlada de terpinem-4-ol**. 2012. 91f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, 2012.

MATHIOWITZ, E.; CHICKERING, D. E.; LEHR, C. M. **Bioadhesive drug delivery systems: fundamentals, novel approaches, and development**. New York: Marcel Dekker, 1999. p.696.

MENDES, D. B.; LEMES, L. S.; CRUZ, R. C. S.; MORAES FILHO, A. V.; CASTRO, M. L. L.; CARNEIRO, L. C. Teor de ácido oleico nos óleos de girassol, milho e soja. **Revista de Trabalhos Acadêmicos**, v. 3, n. 6, p. 19-25, 2012.

MERABET, J.D.; Thompson, S.R. Advancing vaginal drug delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v.2, n.4, p. 769-777, 2005.

MIRÓ, M. S.; RODRÍGUEZ, E.; VIGEZZI, C.; ICELY, P. A.; ARAÚJO, M. G. F.; RIERA, F. O.; VARGAS, L.; ABIEGA, C.; CAEIRO, J. P.; SOTOMYOR, C. E. Candidíasis vulvovaginal: uma antiua enfermidade com nuevos desafios. *Revista Iberoamericana de Micología*, p. 1-7, 2017.

MOLERO, G.; DÍEZ-OREJAS, R.; NAVARRO-GARCIA, MONTEOLIVA, L.; PLA, J.; GIL, C.; SÁNCHEZ-PÉREZ, M.; NOMBELA, C. *Candida albicans*: genetics, dimorphism and pathogenicity. **International Microbiology**, v. 1, n. 2, p. 95-106, 1998.

MONTERO, J. G.; MARTÍN, A. D.; CABRERA, E. G.; PIPAÓN, M. R. P.; CABALLERO, C. H.; MARTÍN, J. A.; CISNEROS, J. M.; LEYBA, C. O. Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 8, p. 3149–3154, 2010.

MORALES, G.I.; YANETH, M.C. Candidiasis en mujeres en edad reproductiva que asistieron al hospital Eduardo Arredondo Daza en la ciudad de Valledupar. **Revista Colombiana de Microbiología Tópica**, v. 22, p. 13-21, 2012.

MORISHITA, M.; PARK, K. **Biodrug Delivery Systems: Fundamentals, Applications and Clinical Development**. Boca Raton: CRC Press, 2010. p. 451.

MOSCI, P.; PIETRELLA, D.; RICCI, G.; PANDEY, N.; MONARI, C.; PERICOLINI, E.; GABRILLI, E.; PERITO, S.; BISTONI, F.; VECCHIARELLI, A. Mouse strain-dependent differences in estrogen sensitivity during vaginal candidiasis. **Mycopathologia**, v. 175, n. 2, p. 1-11, 2013.

McGREAL, S; WOOD, P. Recurrent vaginal discharge in children. **Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology**, v.26, p. 205-208, 2013.

NARAYANA, R. C.; HARISH, N. M.; MOHAMMED, G. A.; PRABHAKARA, P.; SINGH, A. K.; SUBRAHMANYAAM, E. V. S. Formulation and in vitro evaluation of in situ gels containing secnidazole for vaginitis. **Yakugaku Zasshi**, v. 129, n. 5, p. 569-574, 2009.

NOMANBHOY, F.; STEELE, C.; Yano, J.; Fidel, P. L. Jr. Vaginal and oral epithelial cell anti-Candida activity. **Infection Immunity**, v.70, p. 7081–7088, 2002.

NYIRJESY, P. Vulvovaginal candidiasis and bacterial vaginosis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 22, p. 637–652, 2008.

OLIVEIRA, A. G.; SCARPA, M. V.; CORREA, M. A.; CERA, L. F. R.; FORMARIZ, T. P. Microemulsões: estrutura e aplicações como sistema de liberação de fármacos. **Química Nova**, v. 27, p. 131-138, 2004.

OTTO, A.; PLESSIS, J. D.; WIECHERS, J. W. Formulation effects of topical emulsions on transdermal and dermal delivery. **International Journal Cosmetic Science**, v.31, p. 1–19, 2009.

OWEN DH, KATZ D. A vaginal fluid simulant. **Contraception**, v. 59, p. 91-95, 2000.

PAN, M. H.; HUANG, T. M.; LIN, J. K. Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 27, n. 4, p. 486-494, 1999.

PAPADOPOULOU, V.; KOSMIDIS, K.; VLACHOU, M.; MASCHERAS, P. On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanisms. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 309, p. 44-50, 2006.

PARK, D. *et al.* Development of chitosan-based ondansetron buccal delivery system for the treatment of emesis. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 38, n. 9, p. 1077- 1083, 2012.

PATEL, R.; PATEL, T. N. Liquid crystals and their application in the field of drug delivery. In: FANUN, M. **Colloids in Drug Delivery**. Boca Raton: CRC Press, p.311-336, 2010.

PATRAVALE, V. B.; MANDAWGADE, S. D. Novel cosmetic delivery systems : an application update. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 30, p. 19–33, 2008.

PAYTON, F.; SANDUSKY, P.; ALWORTH, W. L. NMR Study of the Solution Structure of Curcumin. **Journal of Natural Products**, v. 70, n. 2, p. 143-146, 2007.

PÉNZES, T.; CSÓKA, I.; ERŐS, I. Rheological analysis of the structural properties effecting the percutaneous absorption and stability in pharmaceutical organogels. **Rheologica Acta**, v. 43, p. 457-463, 2004.

PEREIRA, A.S.; STRINGHTA, P.C. Considerações sobre a cultura e processamento do açafraão. **Horticultura Brasileira**, v. 16, n. 2, p. 102, 1998.

PERALTA, M. A.; SILVA, M. A.; ORTEGA, M. G.; CABRERA, J. L.; PARAJE, M. G. Antifungal activity of a prenylated flavonoid from *Dalea elegans* against *Candida albicans* biofilms. **Phytomedicine**, v. 22, p. 975-980, 2015.

PESTANA, K.C. **Microemulsões biocompatíveis de anfotericina b para administração oral estudo estrutural, liberação *in vitro* e farmacocinética pré-clínica**. 2009. 109 p. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, 2009.

PETERS, B. M.; PALMER, G. E.; NASH, A. K. Fungal morphogenetic pathways are required for the hallmark inflammatory response during *Candida albicans* vaginitis. **Infect Immun**, v. 82, p. 532-43, 2014a.

PETERS, B. M.; YANO, J.; NOVERR, M. C.; FIDEL, P. L. J. *Candida* vaginitis: when opportunism knocks, the host responds. **PLoS Pathog**, v. 10, p. 1-4, 2014b.

PIERCE, C. G.; UPPULURI, P.; TRISTAN, A. R.; WORMLEY, F. L. Jr.; MOWAT, E.; RAMAGE, G.; RIBOT, J. L. A simple and reproducibile 96 well plate-based method for the formation of fungal biofilms and its application to antifungal susceptibility testing. **Nature Protocols**, v. 3, p. 1494-1500, 2008.

POWELL, A.M.; NYIRJESY, P. Recurrent vulvovaginitis. **Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 28, n. 7, p. 967-976, 2014.

POWELL, A.M.; NYIRJESY, P. Recurrent vulvovaginitis. **Best Cancer Research and treatment**, v.145, p.371-379, 2014.

PFALLER, M. A. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. **The American Journal Medicine**, v.125, n. 1A, p. 1-13, 2012.

PUSNIK, M.; IMERI, M.; DEPPIERRAZ, G.; BRUINIK, A.; ZINN, M. The agar diffusion scratch assay-A novel method to assess, the bioactive and cytotoxic potential of new materials and compounds. **Reports Scientific**, v.6, p. 1-10, 2016.

RAO, M.A. Measurement of viscoelastic properties of fluid and semisolid food. In: RAO, M.A.; STEFFE, J.F. **Viscoelastic properties of foods**. New York: Elsevier Applied Science, p. 207-231,1992.

RAMOS, M.A.S.; TOLEDO, L.G.; CALIXTO, G.M.F.; GUIOTI, F.; BONIFÁCIO, B.V.; NEGRI, K.M.S.; SILVA, P.B.; SANTOS, L.C.; ALMEIDA, M.T.G.; CHORILLI, M.; Bauab, T.M. Avaliação in vitro e in vivo do extrato de *Syngonanthus nitens* incorporado ou não em sistema nanoestruturado utilizado no tratamento da candidíase vulvovaginal. In: XXII JORNADA DE JÓVENES INVESTIGADORES, 29/09 a 01/10 de 2014, Chile, 2014.

RAMOS, M.A.S.; CALIXTO, G.; TOLEDO, L.G.; BONIFACIO, B.V.; SANTOS, L.C.S.; ALMEIDA, M.T.G.; CHORILLI, M.; BAUAB, T.M. Liquid crystal precursor mucoadhesive system as a strategy to improve the prophylactic action of *Syngonanthus nitens* (Bong.) Ruhland against infection by *Candida krusei*. **International Journal of Nanomedicine**, v. 10, p. 7455-7466, 2015.

RAVINDRANATH, V.; CHANDRASEKHARA, N. Absorption and tissue distribution of curcumin in rats. **Toxicology**, v. 16, n. 3, p. 259-265, 1980.

RAVINDRANATH, V.; CHANDRASEKHARA, N. Metabolism of curcumin-studies with [³H]curcumin. **Toxicology**, v. 22, n. 4, p. 337-344, 1981.

RENNA, M.S.; FIGUEREDO, C.M.; RODRIGUEZ-GALAN, M.C.; *et al.* *Candida albicans* up-regulates the Fas-L expression in liver Natural Killer and Natural Killer T cells. **Immunobiology**, v 220, p. 1210-8, 2015.

REPKA, M. A.; MCGINITY, J. W. Physical mechanical, moisture absorption and bioadhesive properties of hydroxypropylcellulose hot-melt extruded. **Biomaterials**, v. 21, n. 2, p. 1509-1517, 2000.

REPENTIGNY, L. Animal models in the analysis of *Candida* host-pathogen interactions. **Current Opinion Microbiology**, v. 7, p. 324-329, 2004.

ROMANI, L. Immunity to fungal infections. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 4, p. 275-288, 2011.

ROSSETTI, F. C. et al. Analysis of Liquid Crystalline Nanoparticles by Small Angle X-Ray Diffraction: Evaluation of Drug and Pharmaceutical Additives Influence on the Internal Structure. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 100, n. 7, p 2849–2857, 2012.

SAINI, S.; SINGH, J. Mucoadhesive Polymers: Drug Delivery. **Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials**, p.4917-4928, 2015.

SABATINI, K.; MATTILA, J. P.; KINNUNEN, P. K. J. Interfacial behavior of cholesterol, ergosterol, and lanosterol in mixtures with DPPC and DMPC. **Journal of Biophysical**, v. 95, p. 2340-2355, 2008.

SALMAZI, R.; CALIXTO, G.; BERNEGOSI, J.; RAMOS, M.A.S.; BAUAB, T.M.; CHORILLI, M. A curcumin-loaded liquid crystal precursor mucoadhesive system for the treatment of vaginal candidiasis. **International Journal of Nanomedicine**, p. 4815-4824, 2015.

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

SANDRI, G.; ROSSI, S.; FERRARI, F.; BONFERONI, M. C.; MUZZARELLI, C.; CAMELLA, C. Assessment of chitosan derivatives as buccal and vaginal penetration enhancers. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 21, n. 2–3, p. 351-359, 2004.

SARDI, J. C. O, SCORZONI, L.; BERNARDI, T.; FUSCO-ALMEIDA A. M.; GIANNINI, M. J. S. M. *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. **Journal of Medical Microbiology**, v. 62, p. 10-24, 2013.

SAVIC, S.; LUKIC, M.; JAKSIC, I.; REICHL, S.; TAMBURIC, S.; GOYMANN, C.M. An alkyl polyglucoside-mixed emulsifier as stabilizer of emulsion systems: The influence of colloidal structure on emulsions skin hydration potential. **Journal Colloid Interface Science**, v. 358, n. 1, p. 182-191, 2011.

SAXENA, A.; KALOTI, M.; BOHIDAR, H.B. Rheological properties of binary and ternary protein–polysaccharide co-hydrogels and comparative release kinetics of salbutamol sulfate. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 48, p. 263–270, 2011.

FONSECA-SANTOS, B.; GREMIÃO, M. P. D.; CHORILLI, M. Nanotechnology-based drug delivery systems for the treatment of Alzheimer's disease. **International Journal of Nanomedicine**, v. 2015, p. 4981-5003, 2015.

SILVA, H. R. **Sistemas nanoestruturados estabilizados com álcool cetílico etoxilado e propoxilado contendo fluconazol potencialmente ativo contra**

dermatomicoses, 2011. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, 2011. p.190.

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

SOBEL, D. J. Vulvovaginal candidiasis. **The Lancet**. v. 369, n. 9, p. 1961-1971, 2007.

SOBEL, J. D. Genital candidiasis. **Medicine**, v. 38, n. 6, p. 286-290, 2010.

SOGIAS, I. A.; WILLIAMS, A. C.; KHUTORYANSKIY, V. V. Why is Chitosan Mucoadhesive? **Biomacromolecules**, v. 9, n. 7, p. 1837-1842, 2008.

SOGIAS, I.A.; WILLIAMS, A.C; KHUTORYANSKIY, V.V. Chitosan-based mucoadhesive tablets for oral delivery of ibuprofen. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 436, p. 602-610, 2012.

SCHRAMM, G. **Reologia e Reometria: Fundamentos Teóricos e Práticos**. São Paulo: Artiber, 2006.

SHARMA, C.; KAUR, J.; SHISHODIA, S.; AGGARWAL, B. B.; RALHAN, R. Curcumin down regulates smokeless tobacco-induced NF- κ B activation and COX-2 expression in human oral premalignant and cancer cells. **Toxicology**, v. 228, n. 1, p. 1-15, 2006.

SHARMA, R. A.; GESCHER, A. J.; STEWARD, W. P. Curcumin: the story so far. **European Journal of Cancer**, v. 41, n. 13, p. 1955-1968, 2005.

SHEIKH, N.; JAHAGIRDAR, V.; KOTHADIA, S.; NAGOBA, B. Antifungal Drug Resistance in Candida Species. **European Journal of General Medicine**, 10: 254-258, 2013.

SMART, J. D. *et al.* The retention of C-labelled poly(acrylic acids) on gastric and oesophageal mucosa: an *in vitro* study. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 20, n. 6, p. 83-90, 2003.

SMART, J. D. Lectin-mediated drug delivery in the oral cavity. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 4, p. 481-489, 2004.

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

SMART, J. D. Buccal drug delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 2, n. 3, p. 507-517, 2005b.

STRECK, L.; SARMENTO, V. H. V. MACHADO, P. R. L.; FARIAS, K. J. S.; PEDROSA, M. F. F.; SILVA-JUNIOR, A. A. Phase transitions of isotropic to anisotropic biocompatible lipid-based drug delivery systems overcoming insoluble benzodazole loading. **International Journal of Molecular Science**, v.17, p. 2-18, 2016.

TIDDY, G.J.T. Surfactant-Water Liquid Crystal Phases. **Physics Reports**, v57, p. 1-46, 1980.

TIYYAGURA, S.; TARANIKANTI, M.; ALA, S.; MATHUR, D. R. Prevalance of vulvovaginal candidiasis in women of reproductive age group. **International Journal of Biomedical Research**, v. 4, p. 42-44, 2013.

TUĞCU-DEMİRÖZ, F.; ACARTÜRK, F.; ERDOĞAN, D. Development of long-acting bioadhesive vaginal gels of oxybutynin: formulation, in vitro and in vivo evaluations. **International Journal Pharmaceutics**, v. 457, n. 1, p. 25-39, 2013.

TSANG, P. W.; BANDARA, H. M.; FONG, W. P. Purpurin suppresses *Candida albicans* biofilm formation and hyphal development. **PLoS One**, v. 7, n. 11, p. 1-8, 2012.

VALENTA, C. The use of mucoadhesive polymers in vaginal delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.57, p.1692-1712, 2005.

VERMANI, K.; GARG, S.; ZANEVELD, L.J.D. Assemblies for In Vitro Measurement of Bioadhesive Strength and Retention Characteristics in Simulated Vaginal Environment. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.28, n.9, p.1133–1146, 2002.

XIE, J.L.; POLVI, E.J.; GUTURJA, T.S. Elucidating Drug Resistance in Human Fungal Pathogens. **Future microbiology**, 9: 523-542, 2014.

WAHLSTROM, B.; BLENNOW, G. A study on the fate of curcumin in the rat. **Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)**, v. 43, n. 2, p. 86-92, 1978.

WANG, Y.J.; PAN, M.H.; CHENG, A.L.; LIN, L.I.; HO, Y.-S., HSIEH, C.Y.; LIN, J.K. Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 15, n. 12, p. 1867-1876, 1997.

WANG, Z.; ZHOU, W. Lamellar liquid crystals of brij 97 aqueous solutions containing different additives. **Journal of Solution Chemistry**, v. 38, p. 659–668, 2009.

WILLIAMS, A. C.; BARRY, B. W. Penetration enhancers. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 5, p. 603-618, 2004.

WIRA, C. R.; FAHEY, J. V.; SENTMAN, C. L. Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions. **Immunol Rev**, v. 206, p. 306-35, 2005.

WOOD, P.; MCGREAL, S. Recurrent vaginal discharge in children. **Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology**, v.26, p. 205-208, 2013.

WOODLEY, J. Bioadhesion, new possibilities for drug administration? **Clinic Pharmacokinet**, v.40(2), p. 77-84, 2001.

YARIV, D.; EFRAT, R.; LIBSTER, D.; ASERIN, A.; GARTI, N. *In vitro* permeation of diclofenac salts from lyotropic liquid crystalline systems. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 78, p. 185–192, 2010.

YAGHMUR, A.; GLATTER, O. Characterization and Potencial Applications of Nanostructured Aqueous Dispersions. **Advances in Colloid and Interface Science**, v.147, p. 333-342, 2009.

YANO, J.; LILLY, E.; BAROUSSE, M.; FIDEL, PL. Jr. Epithelial cell-derived S100 calcium-binding proteins as key mediators in the hallmark acute neutrophil response during *Candida* vaginitis. **Infection and immunity**, v. 78, p. 5126-37, 2010.

YANO, J.; FIDEL, PL. Jr. Protocols for vaginal inoculation and sample collection in the experimental mouse model of *Candida* vaginitis. **Journal of Visualized Experiments**, v,58, p. 1-7, 2011

YANO, J.; NOVERR, M. C.; FIDEL, P. L. Jr. Cytokines in the host response to *Candida* vaginitis: Identifying a role for non classical immune mediators, S100 alarmins. **Cytokine**, v. 58, 118-28, 2012.

YILDIZ, O.; YURT, B.; BASTURK, A.; TOKER, O. S.; YILMAZ, M. T.; KARAMAN, S.; DAGLIOGLU, O. Pasting properties, texture profile and stress-relaxation behavior of wheat starch/dietary fiber systems. **Food Research International**, v. 53, p. 278-290, 2013.

ZAMBRANO, L. J. M.; ESCRIBANO, P.; BOUZA, E.; GUINEA, J. Production of biofilm by *Candida* and non-*Candida* spp. Isolates causing fungemia: comparison of biomass production and metabolic activity and development of cut-off points. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 304, p. 1192-1198, 2014.

ZIARRUSTA, G. B. Vulvovaginitis candidiásica, **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 19, p. 22-24, 2002.

ZHU, W.; FILLER. S. Interactions of *Candida albicans* with epithelial cells. **Cellular Microbiology**, v.12, p. 273-282, 2010.

ZHANG, J.D.; XU, Z.; CAO, Y.; YAN, L.; WANG, Y.; JIANG, Y. Antifungal activities and action mechanisms of compounds from *Tribulus terrestris*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 103, p. 79-84, 2006.

ZHANG, D.; LUO, J. Y.; YAN, D.; JIN, C.; DONG, X. P.; XIAO, X. H. Effects of Two Curcuminoids on *Candida albicans*. **Chinese Herbal Medicines**, v.4, p. 205-212, 2012.

ZLOTOGORSKI, A.; DAYAN, A.; DAYAN, D.; CHAUSHU, G.; SALO, T.; VERED, M.
Nutraceuticals as new treatment approaches for oral cancer--I: Curcumin. **Oral
Oncol**, v. 49, n. 3, p. 187-191, 2013.