

Joana Catarina Gonçalves Lopes

**Administração transmucosal: estratégias tecnológicas para a
administração de fármacos**



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2014

Joana Catarina Gonçalves Lopes

**Administração transmucosal: estratégias tecnológicas para a
administração de fármacos**



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2014

Administração transmucosal: estratégias tecnológicas para a administração de fármacos

Joana Catarina Gonçalves Lopes

Assinatura: _____

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Resumo

A maioria dos fármacos apresenta baixa biodisponibilidade oral em virtude das condições fisiológicas do trato gastrointestinal, nomeadamente valores de pH reduzidos, degradação enzimática ao nível do estômago e ao efeito de primeira passagem do metabolismo hepático. Desta forma, torna-se vantajoso para a terapêutica utilizar vias de administração sistémicas alternativas, como por exemplo a administração na mucosa oral. Sendo a mucosa oral altamente vascularizada, os fármacos absorvidos através desta mucosa entram diretamente na circulação sanguínea, evitando a passagem pelo trato gastrointestinal e o metabolismo de primeira passagem hepático, resultando num rápido início de ação. Adicionalmente, este via de administração é mais confortável e conveniente para os doentes do que a via intravenosa.

Os principais obstáculos da administração de fármacos pela via transmucosal na cavidade oral prendem-se com a área limitada de absorção e com as propriedades de barreira que a mucosa apresenta. Várias estratégias têm sido desenvolvidas com o objetivo de ultrapassar tais limitações, nomeadamente o recurso a novos produtos que possam combinar propriedades mucoadesivas, serem inibidores enzimáticos e promoverem a absorção, bem como a formulação de formas farmacêuticas inovadoras que, além de melhorar a adesão do doente, favorecem um contacto mais íntimo e prolongado do fármaco com a mucosa de absorção.

A presença de uma camada de muco que cobre a superfície da mucosa tem sido utilizada para desenvolver sistemas mucoadesivos, os quais permanecem no local de administração por períodos prolongados, aumentando a biodisponibilidade local e/ou sistémica do fármaco administrado.

A presente dissertação compila uma série de aspetos relacionados com a administração de fármacos pela via transmucosal na cavidade oral, incluindo a anatomia da cavidade oral, o mecanismo de permeação do fármaco, o fenómeno da mucoadesão e as características ideais que os polímeros mucoadesivos devem apresentar. Posteriormente, é feita uma breve referência às perspetivas futuras da utilização dos sistemas, sendo apresentadas as formas farmacêuticas comercialmente disponíveis em Portugal.

Abstract

The majority of drugs have poor oral bioavailability due to the physiological conditions of the gastrointestinal tract, in particular low pH values, enzymatic degradation in the stomach and first pass-effect of hepatic metabolism. It is advantageous for the therapeutic use alternative routes of systemic administration such as oral mucosal administration. Being a highly vascularized buccal mucosa, the drug absorbed through mucosa enter directly into the bloodstream, avoiding passage through the gastrointestinal tract and the first-pass liver metabolism, resulting in a rapid onset of action. Additionally, this route of administration is convenient and more comfortable for the patient than the intravenous route.

The major obstacles to the drug administration through the oral transmucosal route are the limited absorption area and the barrier properties of the mucosa. Several strategies have been developed in order to overcome such limitations, including the use of new products that can combine mucoadhesive properties, enzyme inhibitors and promote absorption, as well as the formulation of innovative dosage forms, in addition to improving patient compliance, promote a more intimate and prolonged contact of the drug with the mucosa absorption.

The presence of a mucus layer covering the mucosal surface has been used to develop mucoadhesive systems which remain at the site for prolonged periods, increasing local and / or systemic drug bioavailability.

This dissertation compiles some aspects related to the drug administration by transmucosal route in the oral cavity, including the anatomy of the oral cavity, the mechanism of drug permeation, the mucoadhesion phenomenon and the ideal characteristics of mucoadhesive polymers. Subsequently, a brief reference is made to future perspectives of the use of the systems commercially available in Portugal.

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, pelo apoio incondicional, pela presença que sempre marcaram ao longo de todas as etapas da minha vida, e porque sempre acreditaram em mim.

Um agradecimento especial à Professora Doutora Carla Martins Lopes pela orientação e acima de tudo pela disponibilidade e todo o tempo que me dedicou para aperfeiçoar este trabalho.

Agradeço ao Rui, por fazer parte da minha vida e pelo apoio incondicional, incentivo e compreensão que sempre demonstrou.

Agradeço também a todos os meus familiares e amigos por toda a força e apoio que sempre me transmitiram.

Agradeço a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a minha formação pessoal e profissional.

A todos, muito obrigada!

Índice

| | |
|--|-----------|
| I. Introdução | 13 |
| II. Administração de fármacos através da mucosa oral | 15 |
| 2.1. Anatomia e histologia da mucosa oral | 16 |
| 2.1.1. Mucosa bucal | 20 |
| 2.1.2. Mucosa sublingual | 21 |
| 2.1.3. Mucosa gengival/palatal | 21 |
| 2.2. Permeabilidade da mucosa oral | 21 |
| 2.3. Barreiras fisiológicas da mucosa oral | 23 |
| 2.3.1. Saliva | 23 |
| 2.3.2. Muco | 24 |
| 2.3.3. Grânulos de revestimento da membrana | 25 |
| 2.3.4. Membrana basal | 25 |
| 2.4. Vias e mecanismos de absorção da mucosa oral | 26 |
| 2.4.1. Difusão passiva | 26 |
| 2.4.2. Transporte mediado por transportador | 26 |
| III. Estratégias para administração de fármacos pela via oral | 28 |
| 3.1. Sistemas mucoadesivos | 28 |
| 3.1.1. Mucoadesão | 30 |
| 3.1.2. Interação mucoadesiva | 31 |
| 3.1.2.1. Ligação química | 31 |
| 3.1.2.2. Teorias da mucoadesão | 32 |
| 3.1.3. Mecanismo de ação | 34 |
| 3.1.4. Polímeros mucoadesivos | 36 |
| 3.1.4.1. Características de um polímero mucoadesivo ideal | 37 |
| 3.1.5. Fatores que afetam a mucoadesão | 38 |
| 3.1.5.1. Fatores relacionados com o polímero | 38 |
| 3.1.5.2. Fatores relacionados com o ambiente da cavidade oral | 40 |
| 3.1.6. Desenvolvimento de formulações mucoadesivas | 41 |
| 3.1.7. Requisitos para sistemas de administração de fármacos na cavidade oral | 41 |
| 3.2. Promotores de absorção | 42 |

| | |
|--|-----------|
| 3.2.1. Mecanismos de ação dos promotores de absorção | 43 |
| 3.3. Inibidores enzimáticos | 45 |
| 3.4. Formas farmacêuticas para a cavidade oral | 47 |
| IV. Perspetivas Futuras | 50 |
| 4.1. Vacinação transmucosal | 50 |
| 4.2. Imunoterapia Sublingual | 51 |
| 4.3. Quimioterapia oral | 52 |
| V. Conclusões | 54 |
| VI. Referências bibliográficas | 55 |

Lista de abreviaturas

CMC - Carboximetilcelulose

Da - Dalton

MCG - Grânulos de revestimento da membrana (do inglês, *Membrane-Coating Granules*)

nm - nanómetro

PA - Promotor de absorção

PVP - Polivinilpirrolidona

TGI - Trato gastrintestinal

µm - micrómetro

Índice de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Locais comumente utilizados para aplicação de fármacos na mucosa oral | 16 |
| Figura 2 - Estruturas da cavidade oral | 17 |
| Figura 3 - Tipos de mucosa que revestem a cavidade oral | 18 |
| Figura 4 - Representação esquemática da histologia da mucosa oral | 19 |
| Figura 5 - Mecanismos biológicos de transporte de substâncias | 26 |
| Figura 6 - Ligação mucoadesiva estabelecida por interpenetração das cadeias poliméricas do material bioadesivo no muco | 33 |
| Figura 7 - Etapas do fenômeno da mucoadesão | 34 |
| Figura 8 - Teoria da interpenetração | 35 |
| Figura 9 - Teoria da desidratação | 35 |
| Figura 10 - Promotor de absorção | 44 |
| Figura 11 - Mecanismo de ação dos inibidores enzimáticos | 46 |

Índice de tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Polímeros mucoadesivos usados na administração oral | 36 |
| Tabela 2 - Promotores de absorção usados na mucosa oral | 44 |
| Tabela 3 - Vacinas de administração transmucosal | 51 |

I. Introdução

O custo envolvido e o tempo despendido, tanto na pesquisa como no desenvolvimento de novas substâncias químicas, incentivaram a indústria farmacêutica a desenvolver novas estratégias de administração de fármacos que permitam melhorar a segurança e a eficácia terapêutica (Chien and Ho, 2008; Patel *et al.*, 2011).

Apesar dos progressos científicos e tecnológicos na área dos sistemas de libertação, a via oral continua a ser a via de eleição para a administração de fármacos devido às várias vantagens que lhe estão associadas, nomeadamente (Sangeetha *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2002): elevada aceitação por parte dos doentes à terapêutica, uma vez que se trata de um método de administração não invasivo; baixo custo associado aos processos de produção; facilidade de administração, dado não necessitar de pessoal especializado.

No entanto, a via *per os*, também designada de enteral, apresenta algumas limitações, que condicionam a biodisponibilidade de determinados fármacos e, conseqüentemente, a sua eficácia terapêutica, tais como (Sangeetha *et al.*, 2010; Bruschi and Freitas, 2005; Gilhotra *et al.*, 2014): o efeito de primeira passagem do metabolismo hepático, o pH ácido do estômago e a degradação enzimática ao longo do trato gastrointestinal (TGI). Perante tais dificuldades, nos últimos anos têm sido desenvolvidos diversos esforços com o intuito de utilizar vias de administração alternativas; algumas das quais podem mesmo constituir alternativas eficazes à administração injetável (Prego *et al.*, 2005; Gilhotra *et al.*, 2014).

Neste sentido, a administração transmucosal na cavidade oral (i.e. a administração através da mucosa bucal) surge como uma estratégia tecnológica vantajosa, apresentando resultados bastante promissores na área da administração sistémica de fármacos (Patel *et al.*, 2011).

De acordo com anatomia e a fisiologia do TGI, a administração por via oral pode realizar-se por duas sub-vias principais (Patel *et al.*, 2011; Rossi *et al.*, 2005; Gilhotra *et al.*, 2014): (i) administração *per os* ou enteral, que se caracteriza pela administração do medicamento pela boca, ocorrendo a absorção do fármaco numa região diferente do

TGI; (ii) administração na cavidade oral, que inclui a libertação do fármaco na mucosa oral, com o objetivo de alcançar um efeito local (administração mucosal) ou, absorção do fármaco através da mucosa, para que ocorra um efeito sistémico (administração transmucosal).

A presente dissertação aborda fundamentalmente os aspetos relacionados com a administração transmucosal na cavidade oral como alternativa à administração *per os*.

II. Administração de fármacos através da mucosa oral

Como referido anteriormente, a via oral é uma via com grande aceitação por parte dos doentes quando comparada com outras vias de administração. Desta forma, a mucosa oral tem sido alvo de intensa investigação para a administração de fármacos (Sangeetha *et al.*, 2010; Bruschi and Freitas, 2005).

A administração transmucosal na cavidade oral apresenta diversas vantagens relativamente à administração enteral, sendo de realçar o facto de evitar o efeito de primeira passagem hepática, evitando a eliminação pré-sistémica no TGI, e a eventual degradação química do fármaco no TGI (Bruschi and Freitas, 2005). Adicionalmente, a administração transmucosal não é influenciada pela variação na taxa de esvaziamento gástrico ou pela presença de alimentos, como se verifica na administração *per os* (Chen *et al.*, 1999). Esta via também funciona como opção quando a administração enteral está condicionada, como por exemplo, em doentes com dificuldade de deglutição, náuseas, vómitos ou falência intestinal (Zhang *et al.*, 2002).

A mucosa oral é altamente vascularizada, permitindo a passagem direta dos fármacos para a corrente sanguínea, e apresenta uma atividade enzimática reduzida comparativamente a outras mucosas, nomeadamente à intestinal, à rectal e à nasal, sendo também menos sensível a danos e irritações do que o epitélio nasal (Rossi *et al.*, 2005).

Contudo, o tempo de residência curto no local de aplicação, apresentado pelas formulações convencionais, devido ao efeito da saliva, limita a absorção dos fármacos através da membrana da mucosa oral (Mazzarino, 2014). Com o objetivo de melhorar a biodisponibilidade dos fármacos administrados por esta via, surgiram várias estratégias tecnológicas, como por exemplo, o desenvolvimento de sistemas mucoadesivos, os quais proporcionam um contacto mais íntimo com a membrana de absorção (Mazzarino, 2014). No entanto, a absorção do fármaco através da mucosa oral pode estar comprometida em determinadas condições patológicas (e.g. úlceras na mucosa bucal e doenças mucocutâneas), na medida em que afetam a integridade da mesma, dificultando a permeabilidade dos fármacos (Zhang *et al.*, 2002).

A Figura 1 ilustra os locais comumente utilizados para a administração de fármacos através da mucosa oral.

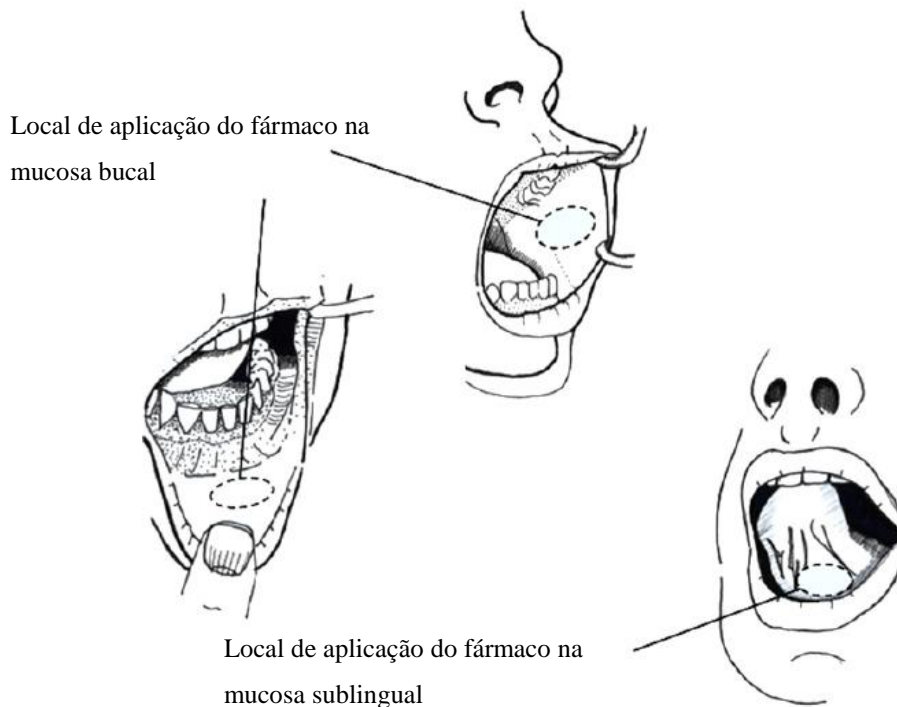


Figura 1 - Locais comumente utilizados para aplicação de fármacos na mucosa oral (adaptado de Lam *et al.*, 2014).

2.1. Anatomia e histologia da mucosa oral

Para uma melhor compreensão do processo de absorção do fármaco na administração transmucosal, é fundamental apresentar uma breve descrição da anatomia e da histologia da mucosa oral.

A cavidade oral (Figura 2) engloba várias estruturas: os lábios, as bochechas, a língua, os palatos duro e mole e o pavimento da boca (Netter, 2010). O revestimento desta cavidade, referido como mucosa oral, apresenta uma superfície específica de aproximadamente 100 a 200 cm², e inclui as mucosas bucal, sublingual, gengival, palatal e labial (Zhang *et al.*, 2002; Rossi *et al.*, 2005; Salamat-Miller *et al.*, 2005).

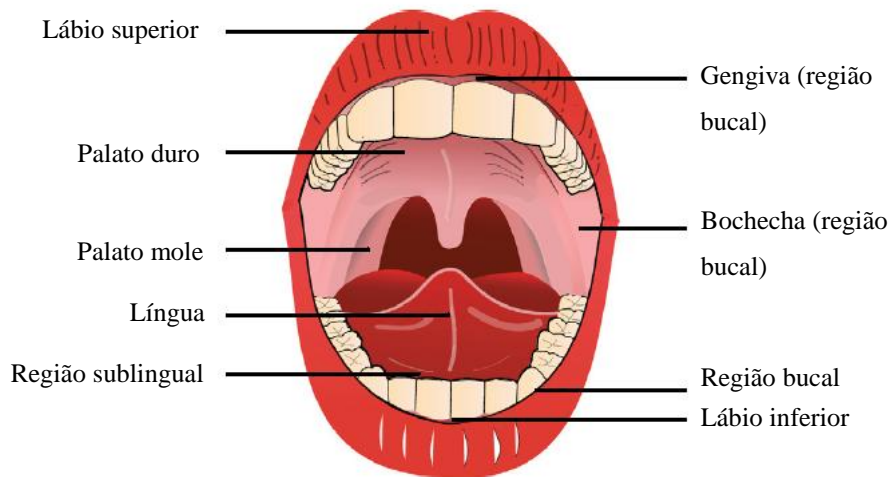


Figura 2 - Estruturas da cavidade oral (Kraan *et al.*, 2014).

A mucosa oral funciona como uma importante barreira com dupla função: proteger os tecidos subjacentes contra agressões mecânicas e potenciais substâncias nocivas ou microrganismos presentes na cavidade oral e evitar a perda excessiva de fluido a partir dos tecidos subjacentes (Squier and Kremer, 2001; Lam *et al.*, 2014; Senel and Hıncal, 2001; Nicolazzo *et al.*, 2005).

De acordo com a sua função, a mucosa oral pode ser dividida em (Ganem-Quintanar *et al.*, 1997; Squier and Kremer, 2001): mucosa mastigatória, mucosa de revestimento e mucosa especializada. A mucosa mastigatória representa cerca de 25% do total da mucosa oral no adulto, tem uma espessura de 100-200 μm e reveste a gengiva e o palato duro. Esta mucosa está continuamente exposta à tensão mecânica resultante da atividade mastigatória. A mucosa de revestimento apresenta uma espessura que varia entre os 500 e 800 μm e corresponde aproximadamente a 60% da área total da mucosa oral, abrangendo os lábios, as bochechas, o palato mole, a cavidade sublingual e a mucosa alveolar. A mucosa especializada, englobando aproximadamente 15% da mucosa oral, encontra-se no dorso da língua e está envolvida na percepção do paladar.

A Figura 3 ilustra os locais da cavidade oral revestidos pelos diferentes tipos de mucosa.

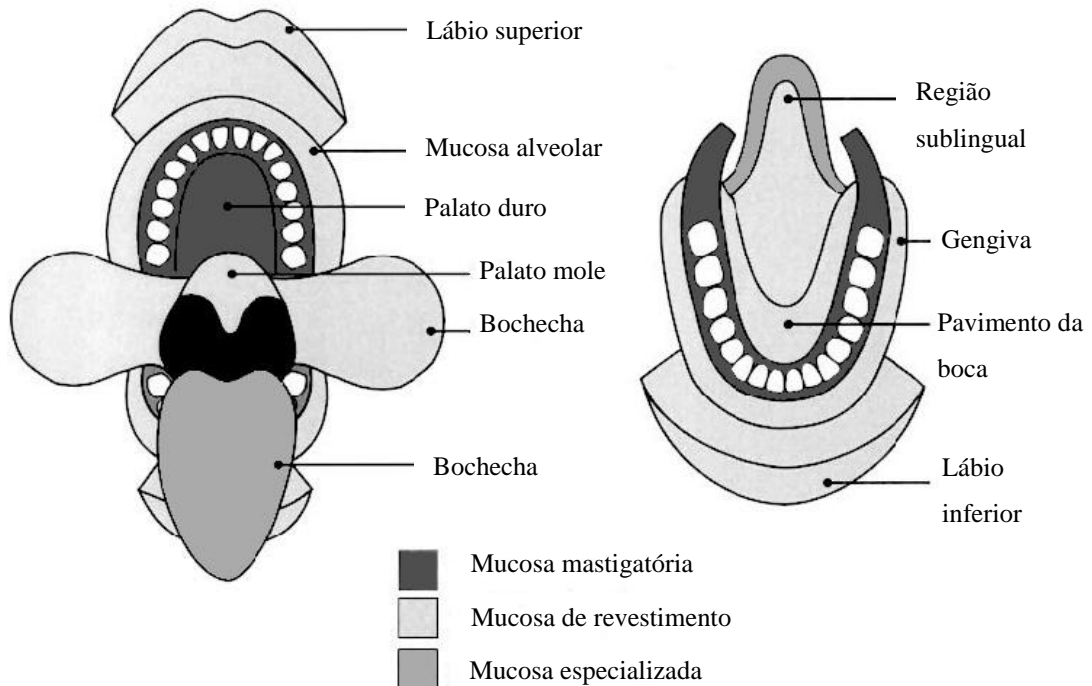


Figura 3 - Tipos de mucosa que revestem a cavidade oral (adaptado de Squier and Kremer, 2001).

Histologicamente, a mucosa oral é composta por três camadas distintas (Figura 4) (Raghav *et al.*, 2011; Shojaei *et al.*, 1998; Dixit and Puthli, 2009; Nicolazzo *et al.*, 2005). A camada mais externa é constituída por um epitélio escamoso estratificado. Por baixo deste epitélio encontra-se a membrana basal (uma camada contínua de material extracelular), apoiada no tecido conjuntivo subjacente, o qual é composto por lâmina própria e submucosa (camada mais interna). A membrana basal confere a aderência necessária entre o epitélio e os tecidos conjuntivos subjacentes, funciona como suporte mecânico ao epitélio e exerce uma função barreira à passagem de macromoléculas. O tecido conjuntivo subjacente proporciona propriedades mecânicas à mucosa oral (Gilhotra *et al.*, 2014). A camada contínua de tecido conjuntivo apresenta um número significativo de capilares sanguíneos que lhe confere características importantes na administração de fármacos (Silva *et al.*, 2012).

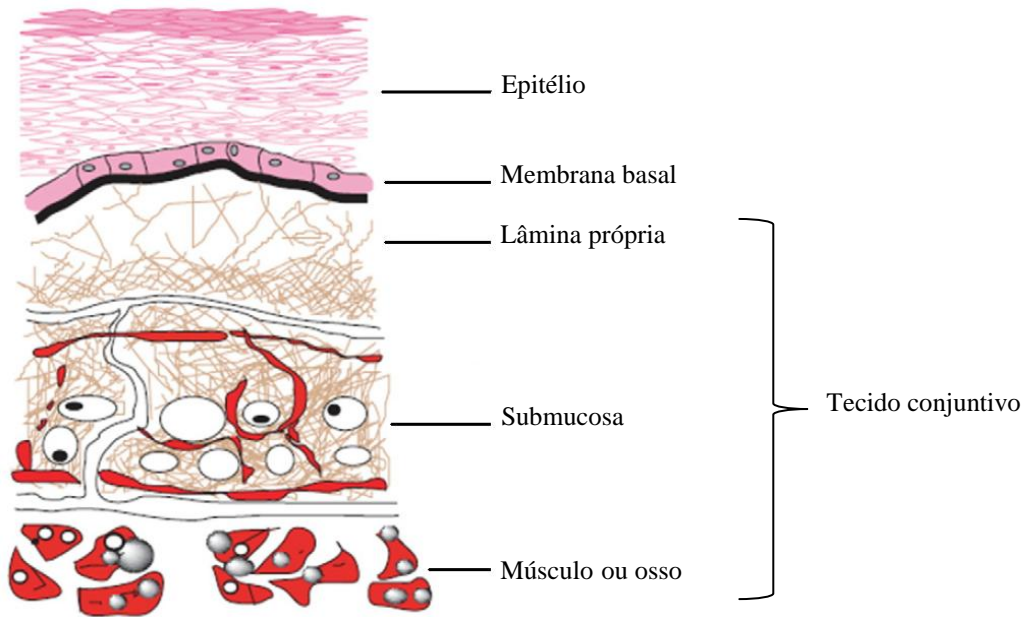


Figura 2 - Representação esquemática da histologia da mucosa oral (adaptado de Patel *et al.*, 2011).

A membrana basal é mitoticamente ativa, ocorrendo uma renovação celular contínua nas camadas mais profundas e posterior migração das células para a superfície do epitélio. Ao longo das camadas intermédias sucede a diferenciação das células (i.e. dos queratinócitos), alterando o tamanho, a forma e o conteúdo à medida que migram da região basal para a região superficial, onde são eliminadas através da descamação (Sangeetha *et al.*, 2010; Gilhotra *et al.*, 2014; Nicolazzo *et al.*, 2005). As etapas deste processo são representadas em quatro camadas morfológicas, nomeadamente a camada basal, a camada de células espinhosas, a camada intermédia e a camada superficial, (Sattar *et al.*, 2014).

O tecido epitelial da cavidade oral é dividido em (Gilhotra *et al.*, 2014; Kraan *et al.*, 2014): (i) superfície não queratinizada no revestimento da mucosa do palato mole, da superfície da língua, da zona sublingual, da mucosa alveolar, do vestíbulo, dos lábios e das faces, e (ii) epitélio queratinizado presente no palato duro e nas regiões não-flexíveis da cavidade oral. Os epitélios queratinizados são epitélios relativamente impermeáveis à água, exercendo funções de barreira. Em contraste, os epitélios não queratinizados, tal como o epitélio bucal e sublingual, apresentam boas características de permeabilidade (Shojaei *et al.*, 1998).

2.1.1. Mucosa bucal

A via bucal é normalmente utilizada para administração mucosal (i.e. para exercer um efeito local) ou para administração transmucosal (i.e. para alcançar uma ação sistêmica) de libertação prolongada (Lam *et al.*, 2014).

A mucosa bucal delinea o revestimento interior da bochecha, bem como a área entre as gengivas e os lábios superior e inferior, apresentando uma superfície específica de aproximadamente 100 cm² (Sattar *et al.*, 2014; Rossi *et al.*, 2005). Esta mucosa representa $\frac{1}{3}$ do total da superfície da mucosa oral.

A maior diferença entre a mucosa da cavidade oral e a do TGI é a organização do epitélio. Enquanto o TGI apresenta um epitélio simples, composto por uma única camada de células, o epitélio bucal é do tipo não queratinizado e apresenta na sua composição cerca de 40 a 50 camadas de células basais, resultando numa espessura total de 500-600 µm (Sattar *et al.*, 2014; Nicolazzo *et al.*, 2005).

Tal como referido anteriormente, as células basais têm capacidade de se dividirem por mitose, garantindo a manutenção das células epiteliais. A homeostasia do tecido requer a diferenciação das células basais, com posterior migração e descamação das células superficiais. O tempo médio de reposição das células epiteliais bucais é de 5-7 dias, e o fluxo de sangue na mucosa bucal é de cerca de 2,4 ml min⁻¹ cm⁻² (Sattar *et al.*, 2014).

As células espinhosas, presentes na camada intermédia, acumulam lípidos e citoqueratinas de baixo peso molecular, que não se agregam para formar filamentos. Uma pequena quantidade de lípidos intracelulares é armazenada em pequenos organelos, designados por grânulos de revestimento da membrana (*Membrane-Coating Granules* - MCG). Estes grânulos migram para a superfície apical das células, na qual a sua membrana se funde com a membrana da célula, e os lípidos armazenados são libertados no espaço extracelular, traduzindo-se na principal barreira à permeabilidade no epitélio da mucosa bucal (Rossi *et al.*, 2005; Sattar *et al.*, 2014; Raghav *et al.*, 2011).

O epitélio bucal apresenta ainda junções intercelulares do tipo junções de oclusão (ou *tight junction*), junções de comunicação (ou *gap junctions*), desmossomas e

hemidesmossomas (Rossi *et al.*, 2005). As junções de comunicação são as de maior interesse na administração de fármacos pelo seu papel relevante no transporte de moléculas entre as células epiteliais (Harris and Robinson, 1992).

2.1.2. Mucosa sublingual

Estruturalmente, a mucosa sublingual é comparável com a mucosa bucal, apresentando uma espessura compreendida entre 100 e 200 μm (Shojaei *et al.*, 1998). O epitélio é do tipo não queratinizado e o fluxo de sangue na mucosa sublingual é menor quando comparado com a mucosa bucal, sendo este na ordem dos $1,0 \text{ ml min}^{-1} \text{ cm}^{-2}$ (Sattar *et al.*, 2014).

Com base na espessura mais fina, na composição celular epitelial e na elevada vascularização, a mucosa sublingual apresenta uma permeabilidade superior aos fármacos do que a mucosa bucal, o que a torna particularmente adequada nos casos em que é necessário um efeito sistémico imediato (Sattar *et al.*, 2014).

2.1.3. Mucosa gengival/ palatal

Os epitélios gengival e palatal são epitélios queratinizados, sendo que a mucosa gengival tem uma espessura de aproximadamente 250 μm , e a palatal uma espessura de cerca de 200 μm . Estas mucosas são menos permeáveis do que as mucosas bucal e sublingual, mas existem poucos estudos que permitam comparar estas mucosas com as outras regiões da mucosa oral (Sattar *et al.*, 2014).

2.2. Permeabilidade da mucosa oral

O coeficiente de permeabilidade de um fármaco relaciona-se com a facilidade que este apresenta para atravessar uma membrana. O coeficiente de permeabilidade depende de diferentes fatores, nomeadamente da espessura da membrana, do grau de queratinização dos tecidos e das propriedades físico-químicas do fármaco (i.e. peso e tamanho molecular, solubilidade lipídica e grau de ionização) (Shakya *et al.*, 2011).

A permeabilidade da mucosa oral situa-se entre a da pele e a da mucosa gástrica, sendo 4-4000 vezes mais permeável do que a pele (Danckwerts, 2003; Madhav *et al.*, 2009;

Dixit and Puthli, 2009). Esta diferença é, supostamente, devida à presença de materiais intercelulares derivados dos MCG (Bruschi and Freitas, 2005). Os MCG são pequenos organelos esféricos ou ovais, apresentando 100-300 nm de diâmetro, derivados do complexo de Golgi, que se encontram tanto no epitélio queratinizado como no epitélio não-queratinizado, contribuindo para a impermeabilidade do epitélio da mucosa bucal (Nicolazzo *et al.*, 2005; Raghav *et al.*, 2011).

A composição dos MCG é diferente no epitélio queratinizado e não queratinizado. No epitélio queratinizado apresentam-se em camadas de lípidos dispostos de forma lamelar, compostos essencialmente por ceramidas, glicosilceramidas, esfingomiéline e outros lipídios não polares. Por sua vez, no epitélio não queratinizado os MCG encontram-se dispostos de forma não-lamelar e os componentes lipídicos incluem o colesterol, os ésteres de colesterol e os glicoesfingolípídios (Bruschi and Freitas, 2005).

Estes pequenos grânulos citoplasmáticos surgem na camada de células espinhosas onde, após sofrerem diferenciação, migram para a superfície do epitélio, e se fundem com a membrana plasmática, libertando o seu conteúdo lipídico nos espaços intercelulares, garantindo assim a coesão epitelial (Matoltsy and Parakka, 1965; Danckwerts, 2003; Sangeetha *et al.*, 2010; Nicolazzo *et al.*, 2005). Tal como referido anteriormente, o conteúdo lipídico libertado forma uma barreira à permeabilidade de vários compostos, uma vez que dificulta a sua passagem através do epitélio (Ganem-Quintanar *et al.*, 1997; Raghav *et al.*, 2011). A diferença de permeabilidade que se verifica no epitélio queratinizado e no epitélio não queratinizado relaciona-se com a composição lipídica dos MCG e não propriamente com a presença de queratina (Hearnden *et al.*, 2012; Madhav *et al.*, 2009).

Além dos MCG, a membrana basal pode apresentar alguma resistência à permeabilidade, contudo a sua estrutura não é suficientemente densa para excluir moléculas, mas pode limitar a passagem de partículas, tais como certos imunocomplexos. Também o epitélio se apresenta como barreira à permeabilidade, sendo considerado o passo limitante da velocidade de penetração da mucosa (Shojaei *et al.*, 1998).

As propriedades físico-químicas (i.e. peso e tamanho da molécula, solubilidade lipídica e grau de ionização) e o tipo de tecido a ser penetrado também contribuem para o coeficiente de permeabilidade do fármaco são (Salamat-Miller *et al.*, 2005). Estes parâmetros intervêm também nas vias e nos mecanismos de absorção da mucosa oral.

2.3. Barreiras fisiológicas da mucosa oral

A cavidade oral apresenta certas características fisiológicas que condicionam o processo de absorção dos fármacos, incluindo o pH, o volume de fluido, a atividade enzimática e a permeabilidade da mucosa oral (Smart, 2005). Adicionalmente, para sistemas de libertação prolongada na cavidade oral (e.g. sistemas mucoadesivos), a estrutura, a quantidade de saliva e a renovação celular da mucosa, são também fatores determinantes para obter o efeito pretendido (Andrews *et al.*, 2009).

2.3.1. Saliva

O meio fisiológico da cavidade oral é maioritariamente formado pela saliva. A saliva é composta pela secreção exócrina das glândulas salivares maiores (parótida, submandibular e sublingual) e das glândulas salivares menores ou glândulas vestibulares, situadas no interior ou imediatamente abaixo da mucosa (Sattar *et al.*, 2014, Squier and Kremer, 2001). As glândulas parótidas e submandibular produzem uma secreção aquosa, enquanto a sublingual produz um fluido viscoso com atividade enzimática reduzida (Patel *et al.*, 2011).

As principais funções da saliva são: lubrificar a cavidade oral, facilitar a deglutição e prevenir a desmineralização dos dentes. Adicionalmente, a saliva intervêm na digestão dos hidratos de carbono e regula a flora microbiana presente na cavidade oral através da manutenção do pH e da atividade enzimática. A saliva apresenta um poder tampão fraco com um pH compreendido entre os 5,5 e os 7,0 (Patel *et al.*, 2011; Sattar *et al.*, 2014).

A saliva contém diversas enzimas, como esterases e fosfatases, que podem degradar determinados fármacos (e.g. fármacos proteicos). Embora a secreção de saliva facilite a dissolução do fármaco, a sua deglutição involuntária também pode afetar a biodisponibilidade (Sudhakar *et al.*, 2006).

O volume total de secreção salivar diária varia entre os 0,5 e 2,0 litros. No entanto, o volume de saliva continuamente presente na boca é cerca de 1,1 ml, proporcionando um volume de líquido disponível para a libertação do fármaco relativamente baixo, quando comparado com o volume do fluido fisiológico ao longo do TGI (Fox, 2014). Em relação ao fluido gastrointestinal, a saliva é relativamente menos viscosa, sendo constituída essencialmente por água (99,5%), proteínas, glicoproteínas e eletrólitos (Sattar *et al.*, 2014, Patel *et al.*, 2011).

O pH e a composição da saliva dependem da taxa de fluxo da mesma, a qual é afetada por três fatores: a hora do dia, o tipo de estímulo e o grau de estimulação (Danckwerts, 2003). Por exemplo, situações com taxas de fluxo salivar superiores ao normal, verificase um aumento nas concentrações de sódio e de bicarbonato, conduzindo a um incremento no valor do pH (Patel *et al.*, 2011).

Por último, a espessura da película salivar varia entre 40 e 300 μm , podendo afetar de forma significativa a aderência dos sistemas mucoadesivos à mucosa bucal (Raghav *et al.*, 2011).

2.3.2. Muco

As células epiteliais da mucosa bucal estão rodeadas por uma substância designada por muco (Lam *et al.*, 2014).

O muco é um material intercelular secretado pelas glândulas salivares maiores e menores, como um componente da saliva. É principalmente composto por água (\approx 95-99%), sais inorgânicos e glicoproteínas de elevado peso molecular, designadas mucinas. Contudo, a composição do muco pode variar com o local de secreção, com o seu papel fisiológico ou mecânico, e com a presença de qualquer estado de doença subjacente (Andrews *et al.*, 2009).

A espessura da camada de muco depende também da sua localização, e varia entre 40 μm a 300 μm , tendo sido determinada pelo equilíbrio entre a taxa de secreção e a taxa de degradação e excreção (Sudhakar *et al.*, 2006; Shakya *et al.*, 2011).

As substâncias tóxicas e irritantes podem estimular significativamente a secreção de muco aumentando a espessura da sua camada, removendo essas substância de forma rápida e eficaz do epitélio (Shakya *et al.*, 2011).

A matriz de muco desempenha um papel importante na adesão célula-célula, e atua também como lubrificante, permitindo que as células se movam umas em relação às outras. Do mesmo modo, o muco também desempenha um papel crucial na adesão dos sistemas mucoadesivos (Gilhotra *et al.*, 2014).

Perante valores de pH fisiológico, as mucinas apresentam carga negativa, resultado da presença de resíduos de ácido siálico e sulfato. Esta carga negativa permite ao muco formar um gel altamente coeso, que se liga à superfície das células epiteliais como uma camada gelatinosa. Nestas circunstâncias, a difusão do fármaco no epitélio pode ser limitada pela barreira física da camada de muco (Lam *et al.*, 2014).

2.3.3. Grânulos de Revestimento de Membrana

Como referido na secção 2.2., a propriedade de barreira da mucosa oral é predominantemente devida à existência de materiais intercelulares derivados dos grânulos de revestimento de membrana (MCG).

2.3.4. Membrana basal

Embora a camada superficial do epitélio bucal represente a principal barreira para a entrada de substâncias a partir do exterior, a membrana basal desempenha também um papel relevante na restrição da passagem de substâncias através da junção entre o epitélio e o tecido conjuntivo, ocorrendo um mecanismo semelhante no sentido oposto. A carga dos constituintes da lâmina basal pode condicionar a penetração de compostos lipófilos, ou seja, compostos que podem atravessar facilmente a barreira epitelial (Sudhakar *et al.*, 2006).

2.4. Vias e mecanismos de absorção da mucosa oral

De um modo semelhante ao processo de absorção ao nível da mucosa intestinal, os fármacos podem ser transportados através das membranas epiteliais da cavidade oral por um ou uma combinação dos seguintes mecanismos: por difusão passiva, transporte ativo mediado por transportador ou por endocitose/exocitose (Hearnden *et al.*, 2012; Squier and Kremer, 2001).

2.4.1. Difusão passiva

A maioria dos estudos de absorção oral indicam que o principal mecanismo envolvido na permeação dos fármacos através da mucosa oral é a difusão passiva através das membranas lipídicas pela via paracelular ou via transcelular (Raghav *et al.*, 2011; Shojaei *et al.*, 1998).

A via paracelular envolve o transporte de compostos através dos espaços intercelulares das células, enquanto a via transcelular abrange a passagem através das células (i.e. intracelular), como ilustrado na Figura 7 (Muheem *et al.*, 2014; Squier and Kremer, 2001).

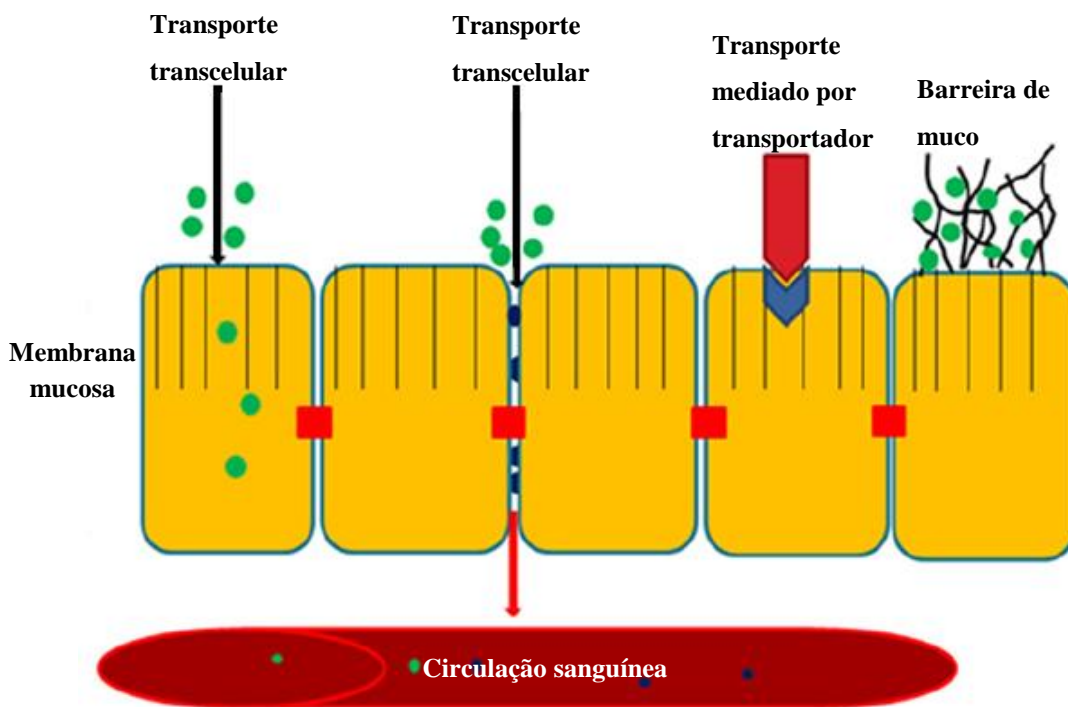


Figura 3 - Mecanismos biológicos de transporte de substâncias (adaptado de Muheem *et al.*, 2014).

A natureza hidrófila dos espaços intercelulares e citoplasmáticos promove uma barreira para a permeabilidade dos fármacos lipófilos, no entanto, pode ser favorável para o transporte dos fármacos hidrófilos. Contrariamente, a via transcelular é preferencialmente utilizada para fármacos que penetram facilmente através da membrana celular lipófila (i.e. fármacos lipófilos), até atingirem a circulação sistêmica.

Em suma, os espaços intercelulares apresentam-se como a principal barreira à penetração de compostos lipófilos e a membrana celular como a principal barreira para o transporte de compostos hidrófilos (Shojaei *et al.*, 1998). Desta forma, a via paracelular é a principal via para os compostos hidrófilos, uma vez que é difícil para um composto hidrófilo penetrar na membrana celular lipófila, e assim, o espaço intercelular, é a via preferida para o transporte do fármaco (Raghav *et al.*, 2011).

De referir que os fármacos podem utilizar ambas as vias simultaneamente, embora uma das vias é geralmente preferida relativamente à outra, dependendo das propriedades físico-químicas do fármaco (Patel *et al.*, 2011; Shojaei *et al.*, 1998). Do ponto de vista dinâmico, os fármacos difundem-se através da via que lhes oferece menor resistência.

2.4.2. Transporte mediado por transportador

Embora a difusão passiva seja o principal mecanismo de transporte para a penetração de fármacos através da mucosa oral, a absorção de certos nutrientes a partir da cavidade oral tem demonstrado envolver outros sistemas de transporte (Raghav *et al.*, 2011; Patel *et al.*, 2011).

Segundo Kimura *et al.*, 2000, a absorção da D-glicose e da L-arabinose através da mucosa oral, demonstrou ser tanto saturável como estereoespecífica. Tal processo implica a presença de um sistema de transporte mediado por transportador específico para estes açúcares. Além da absorção específica para os açúcares, a absorção de várias vitaminas, incluindo o ácido L-ascórbico, o ácido nicotínico e a nicotinamida, tem demonstrado ser dependente da presença de iões de sódio, indicando que a absorção a partir da cavidade oral é em alguns casos um processo mediado por transportador (Raghav *et al.*, 2011).

III. Estratégias para administração de fármacos na mucosa oral

A barreira à permeabilidade na mucosa oral permanece como a principal limitação para a administração de fármacos por esta via (Senel and Hincal, 2001). Por conseguinte, considerações fisiológicas, tais como a composição da mucosa oral, a espessura da camada de muco, o efeito da saliva e outros fatores ambientais devem ser considerados aquando da formulação das formas farmacêuticas para administração transmucosal na cavidade oral. Embora a secreção da saliva facilite a dissolução do fármaco, a sua deglutição involuntária também afeta a biodisponibilidade (Sudhakar *et al.*, 2006).

Neste contexto, tornou-se imperativo o desenvolvimento de estratégias promissoras, com o intuito de aumentar a biodisponibilidade dos fármacos administrados por esta via (Senel and Hincal, 2001). Tais estratégias podem incluir o recurso a novos materiais que possivelmente possam combinar propriedades mucoadesivas, inibidores enzimáticos e promotores de absorção, bem como a formulação de formas farmacêuticas inovadoras que, além de melhorar a adesão do doente, favorecem um contacto mais íntimo e prolongado do fármaco com a mucosa de absorção (Hearnden *et al.*, 2012; Rossi *et al.*, 2005).

3.1. Sistemas mucoadesivos

Ao longo das últimas décadas, a área da mucoadesão foi alvo de intensa investigação pelo seu potencial de otimizar a libertação espacial do fármaco, através da retenção de formas de dosagem no local de ação, por exemplo dentro do TGI, ou sistémica, através de formulações que promovam o contacto íntimo com a mucosa de absorção, como a mucosa oral (Smart, 2005).

Os sistemas mucoadesivos são concebidos para permitir intervalos de administração mais espaçados, mantendo-se o sistema em contacto com a mucosa, por períodos prolongados. A concentração do fármaco no sistema mucoadesivo deve ser adequada à potência do fármaco, para que sejam alcançadas as doses terapêuticas desejáveis, e a libertação do fármaco deve ser completa para evitar desperdícios. O sistema mucoadesivo ideal deve ainda ser capaz de superar as condições ambientais de elevada

hidratação, bem como as condições enzimáticas e mecânicas da cavidade oral. Por outro lado, este sistema não deve causar qualquer irritação ou inconveniência para o doente e não deve interferir com as funções normais, como a fala e a alimentação (Sudhakar *et al.*, 2006).

Os sistemas mucoadesivos usam polímeros com características específicas como o principal componente adesivo. Estas formulações, geralmente solúveis em água, quando se encontram no estado seco atraem a água da superfície biológica, sofrendo o processo de intumescimento. A transferência de água conduz a uma interação físico-química forte entre o muco e o polímero do sistema mucoadesivo (Sudhakar *et al.*, 2006). Quando hidratados, os polímeros formam uma camada gelificada, permitindo um aumento do tempo de retenção sobre as superfícies da mucosa, favorecendo a ocorrência de interações adesivas. Para que tal fenómeno ocorra, os dispositivos devem possuir características que favoreçam as interações mucoadesivas, como por exemplo, moléculas com grupos capazes de estabelecer ligações de hidrogénio (-OH, -COOH), carga de superfície aniónica, elevado peso molecular, cadeias flexíveis e propriedades de superfície que facilitem a sua dispersão pela camada de muco (Boddupalli *et al.*, 2010).

Originalmente, as vantagens dos sistemas mucoadesivos prendiam-se com o seu potencial de, nomeadamente (Roy and Prabhakar, 2010; Tangri, 2011): (i) prolongar o tempo de permanência no local de absorção, reduzindo a frequência de dosagem; (ii) intensificar o contacto com a barreira epitelial da mucosa subjacente, para melhorar o transporte epitelial de fármacos fracamente absorvidos; (iii) promover uma absorção rápida devido à elevada irrigação sanguínea local; (iv) proteger o fármaco contra a degradação e condições adversas do TGI; (v) gerar uma maior aceitação e adesão por parte dos doentes. O contacto íntimo entre o sistema mucoadesivo e a mucosa de absorção gera um gradiente de concentração mais acentuado, aumentando a taxa de absorção. Posteriormente, descobriu-se que alguns polímeros mucoadesivos têm também a capacidade de modular a permeabilidade dos tecidos epiteliais, atuando sobre as *tight-junctions*, e de agir como inibidores enzimáticos (Roy and Prabhakar, 2010).

3.1.1. Mucoadesão

Em 1986, Longer e Robinson definiram bioadesão como o fenómeno que ocorre entre dois materiais (uma macromolécula natural ou sintética e a camada de muco e/ou superfície epitelial), que são mantidos unidos durante um longo período de tempo, mediante forças interfaciais (Landová *et al.*, 2013; Dias *et al.*, 2007; Figueiras *et al.*, 2007; Sosnik *et al.*, 2014). Em geral, o termo bioadesão é utilizado para definir interações adesivas com qualquer material biológico. Quando o material biológico em causa é a membrana mucosa revestida por muco, as interações adesivas ocorrem primariamente com a membrana mucosa, sendo este fenómeno referido como mucoadesão (Vasir *et al.*, 2003; Tangri, 2011).

Considerando o muco que reveste a cavidade oral como o substrato biológico, é possível concluir que a presença de um filme de mucina (saliva), que reveste a superfície da mucosa oral, permite que o sistema administrado permaneça em contacto com a mesma durante um período de tempo maior e que este contacto pode ainda ser auxiliado pela presença de compostos mucoadesivos. Este é um método prático para imobilizar o fármaco à superfície da mucosa oral e um parâmetro importante na administração prolongada de fármacos (Dias *et al.*, 2007; Figueiras *et al.*, 2007).

Para ocorrer o fenómeno da mucoadesão é necessário uma sucessão de eventos. O sucesso desse fenómeno e a intensidade da força mucoadesiva dependem da natureza do agente mucoadesivo. A primeira fase envolve um contacto íntimo entre o sistema mucoadesivo e a camada de muco, resultante de um bom humedecimento da superfície do polímero mucoadesivo ou a partir da intumescência do sistema mucoadesivo. Na segunda fase, após o contacto estabelecido, ocorre a penetração do polímero mucoadesivo em fendas da superfície da mucosa ou interpenetração das cadeias poliméricas. Posteriormente, estabelecem-se novas ligações químicas entre o muco e o polímero mucoadesivo (Shakya *et al.*, 2011; Tangri, 2011; Landová *et al.*, 2013).

3.1.2. Interações mucoadesivas

Até ao momento ainda não existe uma teoria que defina de forma clara o mecanismo de ligação das macromoléculas poliméricas à membrana mucosa. Nesse sentido, várias teorias têm sido propostas com o objetivo de entender e descrever o fenómeno da mucoadesão (Sosnik *et al.*, 2014). Algumas das teorias baseiam-se em interações físicas enquanto outras fundamentam a mucoadesão com base em interações químicas. No entanto, é provável que a mucoadesão envolva uma combinação de interações, i.e. tanto interações físicas como químicas, sendo o tipo de polímero mucoadesivo utilizado o responsável pela predominância do tipo de interações (Landová *et al.*, 2013). Para uma melhor interpretação, é vital uma correta compreensão das forças e interações que ocorrem entre o agente mucoadesivo e a camada de muco à superfície da mucosa (Sosnik *et al.*, 2014).

3.1.2.1. Ligação química

Para que ocorra a mucoadesão, as moléculas devem ligar-se através da interface. Estas ligações químicas podem ser de dois tipos (Dias *et al.*, 2007):

- Ligações químicas primárias fortes (e.g. covalentes)
- Ligações químicas secundárias fracas (e.g. ligações de hidrogénio, interações de van-der-Waals, interações eletrostáticas e hidrofóbicas).

As ligações químicas de carácter permanente apresentam alguns fatores que limitam a sua utilização, nomeadamente (Figueiras *et al.*, 2007): i) as barreiras existentes no muco podem inibir o contacto direto entre o polímero e o tecido epitelial; ii) as ligações permanentes que se estabelecem com o epitélio podem não se traduzir numa retenção permanente do sistema mucoadesivo, devido à descamação que ocorre no tecido epitelial; e iii) uma vez que a biocompatibilidade destas ligações com a membrana biológica não é totalmente conhecida, não pode ser excluída a hipótese de ocorrerem problemas de incompatibilidade. Desta forma, o interesse dos investigadores direcionou-se para os sistemas mucoadesivos que estabelecem ligações secundárias fracas. Estas ligações, apesar de individualmente apresentarem um carácter fraco, podem, no seu conjunto, conduzir a fortes adesões mediante o desenvolvimento de numerosos locais de interação (Dias *et al.*, 2007).

3.1.2.2. Teorias da mucoadesão

Muitas teorias têm sido propostas para explicar as forças que sustentam a mucoadesão (Sosnik *et al.*, 2014). No entanto, uma vez que se trata de um mecanismo complexo, não existe nenhuma teoria universalmente aceite e que individualmente explique este fenómeno. Contudo, supõe-se, que várias teorias podem complementar-se no sentido de explicar o mecanismo da formação de ligações mucoadesivas (Huang *et al.*, 2000)

- Teoria eletrónica

A teoria eletrónica assenta na suposição de que o material mucoadesivo e o material biológico alvo apresentam estruturas eletrónicas diferentes (Huang *et al.*, 2000). Quando estas duas superfícies entram em contacto, ocorre a transferência de eletrões, resultando na formação de uma dupla camada de carga elétrica na sua interface. A força de interação parece estar presente devido às forças atrativas resultantes da dupla camada elétrica (Tangri, 2011).

- Teoria da adsorção

De acordo com esta teoria, a formação de interações adesivas entre o polímero e a membrana mucosa ocorre por ação de forças secundárias fracas, tais como interações de van-der-Waals, ligações de hidrogénio, interações hidrofóbicas ou forças eletrostáticas e outras relacionadas com as anteriores (Huang *et al.*, 2000). Apesar de individualmente apresentarem um carácter fraco, o conjunto destas interações pode resultar numa força mucoadesiva intensa (Figueiras *et al.*, 2007).

- Teoria da molhabilidade (intumescimento)

A teoria da molhabilidade é aplicável principalmente a sistemas mucoadesivos líquidos ou semissólidos e avalia a capacidade de um polímero mucoadesivo se propagar ao longo da superfície biológica. Esta teoria permite calcular o coeficiente de difusão e prever a intensidade da ligação mucoadesiva (Landová *et al.*, 2013).

- Teoria da difusão

Esta teoria baseia-se no conceito de interpenetração e enrolamento das cadeias do polímero mucoadesivo e das cadeias poliméricas do muco, com consequente desenvolvimento de uma ligação adesiva semi-permanente. Após o contato inicial, a

difusão da cadeia do polímero mucoadesivo na rede de muco origina um enrolamento das cadeias, como representado na Figura 6 (Salamat-Miller *et al.*, 2005).

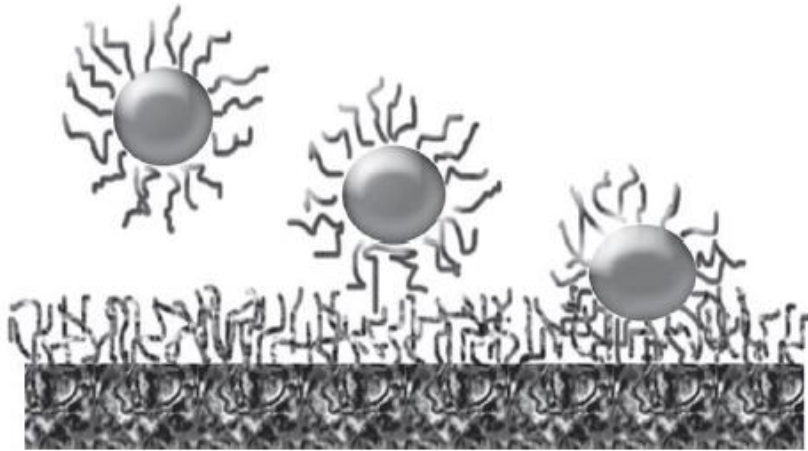


Figura 6 - Ligação mucoadesiva estabelecida por interpenetração das cadeias poliméricas do material bioadesivo no muco (adaptado de Dias *et al.*, 2007).

A força de adesão aumenta com a profundidade de penetração, que por sua vez depende dos gradientes de concentração e dos coeficientes de difusão (Tangri, 2011).

A flexibilidade e a natureza da cadeia do polímero, o coeficiente de difusão e a similaridade das estruturas químicas são os principais fatores que influenciam a difusão das cadeias poliméricas, e conseqüentemente a força da ligação estabelecida (Boddupalli *et al.*, 2010; Salamat-Miller *et al.*, 2005). A profundidade de interpenetração das cadeias do polímero e das cadeias de mucina pode ser estimada pela seguinte equação (Boddupalli *et al.*, 2010):

$$l = (tD_b)^{1/2}$$

onde t é o tempo de contacto e D_b é o coeficiente de difusão do polímero no muco. A força de adesão de um polímero é alcançada quando a profundidade de penetração é equivalente à dimensão da cadeia do polímero.

- Teoria da fratura

De acordo com esta teoria, a força de adesão está relacionada com a força necessária para que ocorra a separação das duas superfícies envolvidas pelas forças mucoadesivas.

Esta teoria apenas considera a força necessária para separar as partes, e não tem em conta a difusão ou a interpenetração das cadeias de polímero. Nesse sentido, a teoria da fratura é adequada para calcular a força necessária para a fratura das ligações adesivas que envolvem materiais mucoadesivos rígidos ou semirrígidos, nos quais as cadeias de polímero não penetram na camada de muco (Boddupalli *et al.*, 2010).

3.1.3. Mecanismo de ação

Como referido anteriormente, a mucoadesão envolve a interacção entre os materiais mucoadesivos e a membrana mucosa, sendo um fenómeno que ocorre em duas etapas: a fase de contacto e a fase de consolidação, como representado na Figura 7 (Boddupalli *et al.*, 2010; Smart, 2005).

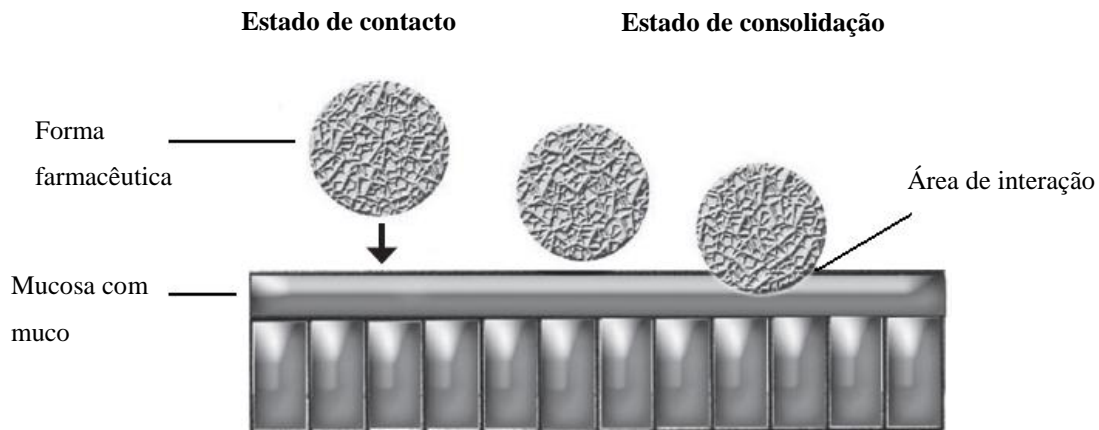


Figura 7 - Etapas do fenómeno da mucoadesão (adaptado de Dias *et al.*, 2007).

Fase 1- Estado de contacto: caracteriza-se pelo estabelecimento de um contato íntimo entre o polímero mucoadesivo e a membrana mucosa, ocorrendo um intumescimento do sistema mucoadesivo (Boddupalli *et al.*, 2010).

Fase 2 - Estado de consolidação: caracteriza-se pelo estabelecimento de interações físico-químicas para que ocorra a ligação mucoadesiva, com o objetivo de promover uma adesão prolongada (Smart, 2005).

Para o desencadeamento do mecanismo de mucoadesão é fundamental uma prévia hidratação do polímero mucoadesivo, responsável pelo seu intumescimento, fenómeno designado por *swelling*. A hidratação é determinante para que ocorra desenrolamento e

interpenetração das cadeias poliméricas na rede glicoproteica de muco, existente à superfície das mucosas (Dias *et al.*, 2007).

Existem duas teorias que definem a etapa de consolidação: a teoria da interpenetração e a teoria da desidratação.

Teoria da interpenetração - esta teoria baseia-se na teoria de difusão. Nesta teoria as moléculas mucoadesivas e as glicoproteínas do muco interagem mutuamente por meio da interpenetração das suas cadeias e consequente construção de ligações secundárias, como ilustrado na Figura 8 (Boddupalli *et al.*, 2010).

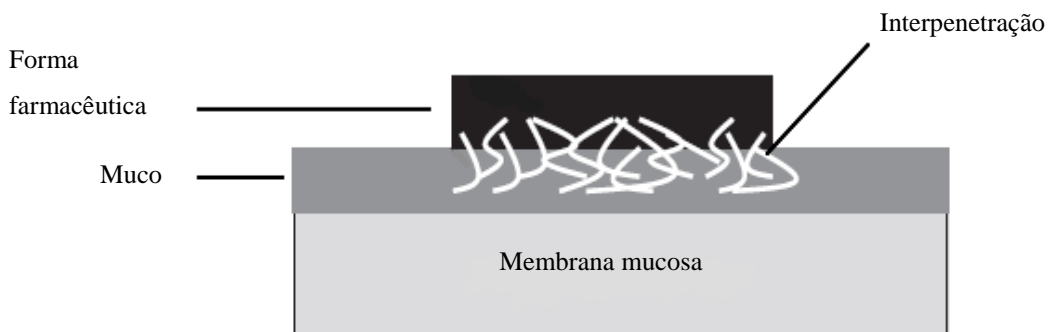


Figura 8 - Teoria da interpenetração (adaptado de Dias *et al.*, 2007).

Teoria da desidratação - ocorre quando um material com uma elevada capacidade de gelificação é colocado num ambiente aquoso em contacto com outro gel, fazendo com que a água se movimente entre ambos os materiais de forma a atingir o equilíbrio (Figura 9) (Dias *et al.*, 2007).

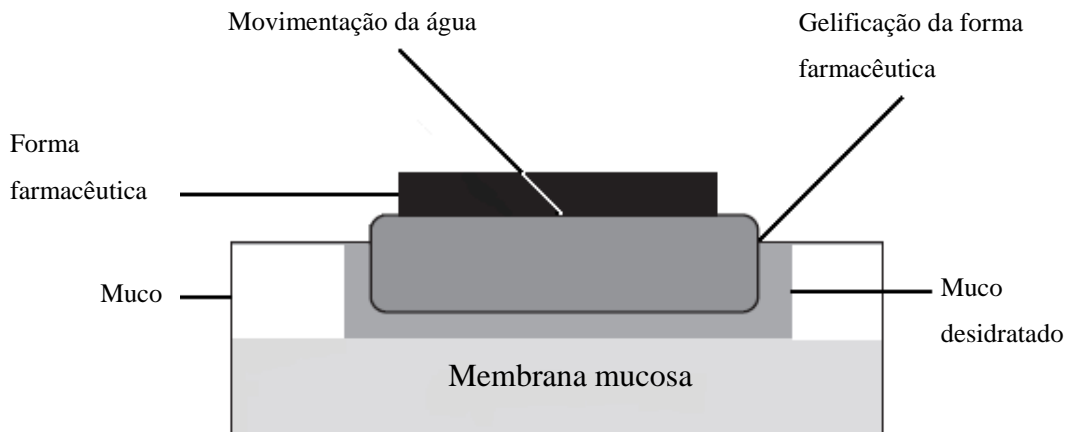


Figura 9 - Teoria da desidratação (adaptado de Dias *et al.*, 2007).

3.1.4. Polímeros mucoadesivos

Os polímeros mucoadesivos são macromoléculas hidrófilas que contêm numerosos grupos funcionais, nomeadamente carboxílicos, hidroxilos, amidas e aminas, capazes de estabelecer ligações químicas primárias fortes e/ou secundárias fracas, sofrendo hidratação e intumescimento quando colocados em contacto com uma solução aquosa. Estes materiais necessitam de sofrer hidratação para adquirirem propriedades adesivas, mas quando esta é excessiva, resulta na formação de uma mucilagem demasiado fluída com consequente diminuição das propriedades adesivas.

De uma forma geral, os polímeros mucoadesivos podem classificar-se quanto à sua origem, em natural ou sintético, quanto à sua solubilidade em água, em solúveis ou em insolúveis, ou quanto à sua carga iónica à superfície, em catiónicos, iónicos ou não iónicos (Tabela 1).

Tabela 1 - Polímeros mucoadesivos usados na administração oral (adaptado de Salamat-Miller *et al.*, 2005).

| Critério | Categoria | Exemplos |
|---------------------|-----------------------|--|
| Natureza | Natural/ Semi-natural | Quitosano, Agarose, Gelatina Ácido hialurónico Gomas (xantana, pectinas, alginato de sódio) |
| | | Derivados da celulose Carboximetilcelulose (CMC), CMC tiolada, CMC sódica, metilhidroxi-etil/propil-celulose |
| | Sintéticos | Derivados do Anidrido Maleico Poli (metil-vinil-éster- anidro maleico) |
| | | Outros Óxido de poli(etileno) (Poliox [®]), Polivinilpirrolidona (PVP) |
| Solubilidade | Solúvel | Ácido poliacrílico, Alginato de sódio |

| | | |
|---------------------|-------------|--|
| aquosa | Não solúvel | Policarbófilo, Quitosano |
| Carga iônica | Catiônicos | Quitosano |
| | Aniônicos | CMC, Policarbófilo, Pectinas, Alginato de sódio, Goma xantana |
| | Não iônicos | Poliox [®] , PVP |

3.1.4.1. Características de um polímero mucoadesivo ideal

O polímero mucoadesivo ideal e os seus produtos de degradação não devem ser tóxicos nem irritantes para não danificar a mucosa. Adicionalmente, estes compostos devem apresentar um pH biocompatível com a cavidade oral e devem ser biodegradáveis. A aderência à mucosa oral deve ser rápida sendo por isso necessário que exiba uma forte interação com a mucina. Relativamente à capacidade mucoadesiva, o polímero deve ser facilmente solúvel e deve apresentar boas propriedades viscoelásticas, de hidratação e de intumescimento para garantir a eficácia do sistema mucoadesivo. Além disso, as propriedades mucoadesivas devem ocorrer tanto no estado sólido como no estado líquido, uma vez que não podem ser afetadas pelas condições de hidratação da cavidade oral, nem pelas condições hidrodinâmicas, presença de alimentos ou alterações de pH.

Do ponto de vista tecnológico, estes agentes devem ser fáceis de incorporar em várias formas de dosagem, e o impacto sobre a libertação do fármaco deve ser mínimo. Também se torna importante que o seu custo não seja elevado.

Por fim, não é desejável que estes agentes promovam o desenvolvimento de infeções secundárias, como cárie dentária, ou outras afeções locais (Roy and Prabhakar, 2010).

3.1.5. Fatores que afetam a mucoadesão

Como referência às teorias de mucoadesão, vários aspetos estruturais e funcionais do polímero podem ter um efeito sobre sua capacidade de interação com o muco e sobre a capacidade de interpenetração. Como tal, a potencial modificação de tais propriedades dos polímeros pode permitir a adaptação específica dos sistemas mucoadesivos.

3.1.5.1. Fatores relacionados com o polímero

Peso molecular

A força mucoadesiva do polímero aumenta com pesos moleculares acima de 100,000 Da. Exemplo disso é a correlação direta entre a força mucoadesiva e os pesos moleculares (200.000 a 7.000.000 Da) dos polímeros de polioxietileno (Tiwari *et al.*, 1999). Os polímeros com pesos moleculares elevados sofrem intumescimento de forma mais lenta, demorando mais tempo a libertar os grupos de ligação a interagir com um substrato. Contrariamente, os polímeros de menor peso molecular sofrem um intumescimento rápido, formando geles fracos que se dissolvem com maior facilidade (Smart, 2005).

Flexibilidade

A flexibilidade das cadeias é fundamental para a interpenetração e entrelaçamento dos polímeros mucoadesivos. Desta forma, os polímeros devem apresentar um elevado grau de flexibilidade, a fim de alcançar o entrelaçamento com a camada de muco. O aumento da interpenetração cadeia foi atribuído ao aumento da flexibilidade estrutural do polímero mediante a incorporação de polietileno-glicol. Em geral, a mobilidade e a flexibilidade dos polímeros podem estar relacionadas com a viscosidade e o coeficiente de difusão, sendo que quanto maior for a flexibilidade de um polímero, maior será a sua difusão na camada de muco (Boddupalli *et al.*, 2010).

Capacidade para formar ligações de hidrogénio

Para que ocorra mucoadesão, os polímeros utilizados devem possuir grupos funcionais capazes de estabelecer ligações químicas (e.g. ligações de hidrogénio, interações de van der Waals, eletrostáticas). Os grupos funcionais hidrófilos responsáveis pela formação de ligações de hidrogénio são o hidroxilo (-OH) e grupos carboxílicos (-COOH). Os

polímeros hidrófilos são preferidos, uma vez que a cavidade oral é um meio ambiente rico em água, devido à presença de saliva (Roy and Prabhakar, 2010).

Densidade de reticulação

O tamanho médio dos poros do polímero utilizado, o seu peso molecular médio e a densidade de reticulação são os três parâmetros estruturais que influenciam o funcionamento de um sistema mucoadesivo (Salamat-Miller *et al.*, 2005; Roy and Prabhakar, 2010). Com o aumento da densidade de reticulação, a difusão da água para o interior do polímero ocorre a uma velocidade inferior, provocando um intumescimento insuficiente do polímero e, conseqüentemente, um decréscimo na taxa de interpenetração entre polímero e a mucina (Andrews *et al.*, 2009).

Carga elétrica

Peppas and Buri (1985) sugerem que os polímeros mucoadesivos aniônicos apresentam uma capacidade adesiva superior quando comparados com os polímeros não iônicos. Neste sentido, a carga aniônica forte é uma das características requeridas para a mucoadesão. Alguns polímeros catiónicos tendem a demonstrar propriedades mucoadesivas superiores, especialmente em meio neutro ou ligeiramente alcalino. Para além disso, alguns dos polímeros de alto peso molecular e catiónicos tais como o quitosano, têm mostrado possuir boas propriedades adesivas. Não existem estudos significativos sobre a influência da carga da membrana na mucoadesão, no entanto, o pH da membrana pode influenciar as formas ionizadas ou não ionizada dos polímeros, afetando a mucoadesão (Boddupalli *et al.*, 2010).

Concentração

A concentração de polímero mucoadesivo influencia diretamente o desenvolvimento de uma ligação adesiva forte com o muco, podendo ser explicada pelo tamanho da cadeia de polímero disponível para que ocorra a penetração na camada de muco. Neste contexto, quando a concentração do polímero é demasiado baixa, o número de cadeias de polímero disponível para penetrar por unidade de volume no muco é baixa, tornando a interação instável. Por outro lado, uma concentração elevada do polímero resulta num comprimento de cadeia mais longo e numa melhor adesão. Para cada polímero existe uma concentração limite, acima da qual o polímero atinge um estado inalterável/imutável. Em suma, concentrações mais elevadas de polímero não se traduzem num

aumento das propriedades mucoadesivas do mesmo (Roy and Prabhakar, 2010; Boddupalli *et al.*, 2010).

Hidratação/intumescimento

A hidratação é um requisito para que ocorra o intumescimento do polímero mucoadesivo e para induzir a mobilidade das cadeias poliméricas, a fim de aumentar a capacidade de interpenetração entre o polímero e a mucina. O intumescimento permite o enrolamento, expondo os locais de ligação de hidrogénio. No entanto, existe um grau crítico de hidratação do polímero mucoadesivo, no qual o intumescimento e a mucoadesão atingem o ponto ótimo (Salamat-Miller *et al.*, 2005).

3.1.5.2. Fatores relacionados com o ambiente da cavidade oral

A mucoadesão de um polímero não depende só das propriedades moleculares mas também dos fatores ambientais adjacentes.

A saliva que funciona como um meio de dissolução pode afetar o comportamento do polímero. O pH do ambiente envolvente tem influência na carga de superfície do muco podendo também alterar o estado de ionização do polímero mucoadesivo e, por conseguinte, as suas propriedades adesivas. Um pH ácido, induz um atraso no tempo de libertação do fármaco (Vasir *et al.*, 2003). A presença de iões metálicos, que podem interagir com polímeros carregados, afeta também o processo de adesão (Smart, 2005).

O tempo de renovação ou *turnover* da mucina é outro fator ambiental. O tempo de residência da forma farmacêutica no local alvo é limitado pelo tempo de renovação da mucina (Vasir *et al.*, 2003; Andrews *et al.*, 2009).

Algumas patologias podem alterar as propriedades físico-químicas do muco, por exemplo, a colite ulcerativa, inflamações e infeções bacterianas e fúngicas (Vasir *et al.*, 2003).

Adicionalmente, o movimento dos tecidos bucais que ocorrem durante as ações de comer, de beber e de falar é outra preocupação que deve ser considerada na conceção de formas farmacêuticas orais, uma vez que esses movimentos são contínuos, mesmo

durante o sono, e podem, potencialmente, conduzir ao desprendimento da forma farmacêutica (Salamat-Miller *et al.*, 2005). De acordo com esta informação, o intervalo de tempo para a administração da forma farmacêutica deve ser o ideal de modo a evitar muitos dos fatores interferentes.

3.1.6. Desenvolvimento de formulações mucoadesivas

As formulações bucais mucoadesivas são consideradas promissoras alternativas aos medicamentos orais convencionais, uma vez que podem ser facilmente ligados à cavidade bucal, manter-se retidos por um longo período tempo e serem removidos a qualquer momento (Sudhakar *et al.*, 2006).

Alguns fatores de formulação e de processamento podem influenciar as propriedades de libertação fármaco a partir do sistema adesivo bucal. Várias considerações importantes devem ser atendidas durante o desenvolvimento de tais formulações, como por exemplo a biocompatibilidade (tanto do fármaco com o dispositivo, como do dispositivo com as mucosas), a segurança, a estabilidade ambiental e a permeabilidade (Sudhakar *et al.*, 2006).

As formulações mucoadesivas para aplicação bucal devem apresentar propriedades reológicas e mecânicas adequadas, ser de fácil aplicação, possuir boa capacidade de dispersão/ espalhamento, resistência adequada às agressões mecânicas e tempo de permanência prolongado na cavidade oral. Estas propriedades podem afetar o desempenho final das formulações e a sua aceitação pelos doentes (Sudhakar *et al.*, 2006).

3.1.7. Requisitos para sistemas de administração de fármacos na cavidade oral

Os sistemas de administração de fármacos devem considerar diversos fatores, incluindo a aceitação por parte do doente, o perfil de libertação do fármaco e a facilidade com que são usados. Relativamente à aceitação por parte do doente devem ser considerados eventuais distúrbios de sabor, da fala e da alimentação que estes sistemas possam causar. Se o objetivo é o de produzir um dispositivo para auto-administração, este deve ser fácil de usar e de retirar em caso de efeitos adversos, e ter um prazo de validade aceitável. O perfil de libertação do fármaco e de penetração através do epitélio da mucosa oral são cruciais no desenvolvimento de uma terapia eficaz. Em alguns casos, a

administração contínua pode ser benéfica em comparação com a administração repetida, no entanto, o perfil de libertação pretendido depende da condição patológica a ser tratada (Hearnden *et al.*, 2012).

3.2. Promotores de absorção

Um promotor de absorção é uma substância adicionada a uma formulação farmacêutica, com objetivo de aumentar a sua penetração na membrana ou a velocidade de absorção do fármaco co-administrado, sem danificar a membrana ou provocar toxicidade. Os promotores de absorção têm sido alvo de intensa investigação para a administração de fármacos através da pele, mucosa nasal e intestino, embora nos últimos anos, o efeito destes agentes sobre a permeabilidade da mucosa oral é o que tem recebido maior atenção por parte dos investigadores (Nicolazzo *et al.*, 2005).

Os promotores de absorção são úteis quando é administrado um fármaco, com o objetivo de atingir a corrente sanguínea, a fim de exercer uma ação sistémica (Shakya *et al.*, 2011; Rossi *et al.*, 2005).

A conceção de promotores de absorção com maior eficácia e menor toxicidade é possível através da compreensão da relação entre a estrutura e o efeito induzido na membrana, ou seja, o mecanismo ação. No entanto, a seleção do promotor de absorção e a sua eficácia dependem das propriedades físico-químicas do fármaco, do local de administração, da natureza do veículo e da presença de outros excipientes. Em alguns casos, o uso destes agentes em combinação demonstrou um efeito sinérgico quando comparado ao seu uso individualmente. A eficácia do promotor de absorção num determinado local não é igual à demonstrada noutros locais devido às diferenças na morfologia celular, espessura da membrana, atividade enzimática e composição lipídica (Sudhakar *et al.*, 2006).

Uma vasta gama de promotores de absorção tem sido investigada na área da mucoadesão. Contudo, os efeitos destes agentes em termos de danos epiteliais, de irritação local, de toxicidade a longo prazo, assim como, do aumento da permeabilidade dos microorganismos patogénicos, têm de ser considerados, limitando a utilidade clínica de muitos dos promotores de absorção (Shakya *et al.*, 2011).

Os promotores de absorção não devem ser irritantes e devem ter um efeito reversível, ou seja, o epitélio deve recuperar as suas propriedades de barreira depois de o fármaco ter sido absorvido (Shakya *et al.*, 2011; Rossi *et al.*, 2005).

3.2.1. Mecanismos de ação dos promotores de absorção

Os mecanismos pelos quais os promotores de penetração melhoram a absorção pelas mucosas são (Shakya *et al.*, 2011; Madhav *et al.*, 2009):

i) Alteração a reologia do muco: o muco forma uma camada viscoelástica de espessura variável, que afeta a absorção do fármaco. Além disso, a saliva que cobre as camadas de muco, também impede a absorção. Alguns promotores de absorção atuam, reduzindo a viscosidade do muco e da saliva, ultrapassando assim esta barreira.

ii) Aumento da fluidez da bicamada lipídica da membrana: o mecanismo mais aceite para a absorção do fármaco através da mucosa é a via intracelular. Alguns promotores de absorção perturbam o empacotamento intracelular lipídico, por interação com lípidos ou componentes proteicos.

iii) Ação sobre os componentes das *tight-junctions*: Alguns promotores de absorção atuam em desmossomas, um componente importante das *tight-junctions*, aumentando a absorção do fármaco.

iv) Inibição da barreira enzimática: os promotores deste tipo agem inibindo a ação das diversas peptidases e proteases presentes na mucosa, ultrapassando a barreira enzimática. Além disso, as alterações na fluidez da membrana alteram também, de forma indireta, a atividade enzimática.

v) Aumento da atividade termodinâmica do fármaco: Alguns promotores aumentam a solubilidade do fármaco, alterando o coeficiente de partilha. Deste modo, assiste-se a um aumento da atividade termodinâmica resultando numa melhor absorção do fármaco.

Os agentes tensioativos tais como os sais aniónicos, catiónicos, não iónicos e biliares, aumentam a permeabilidade dos fármacos através da perturbação dos lípidos intercelulares. Os agentes quelantes atuam interferindo com os iões de cálcio, aumentando a fluidez dos fosfolípidos. Os polímeros carregados positivamente interagem por interação iónica com carga negativa existente na superfície da mucosa (Shakya *et al.*, 2011).

A Figura 10 é uma representação do processo de absorção de fármacos com o auxílio de um promotor de absorção.

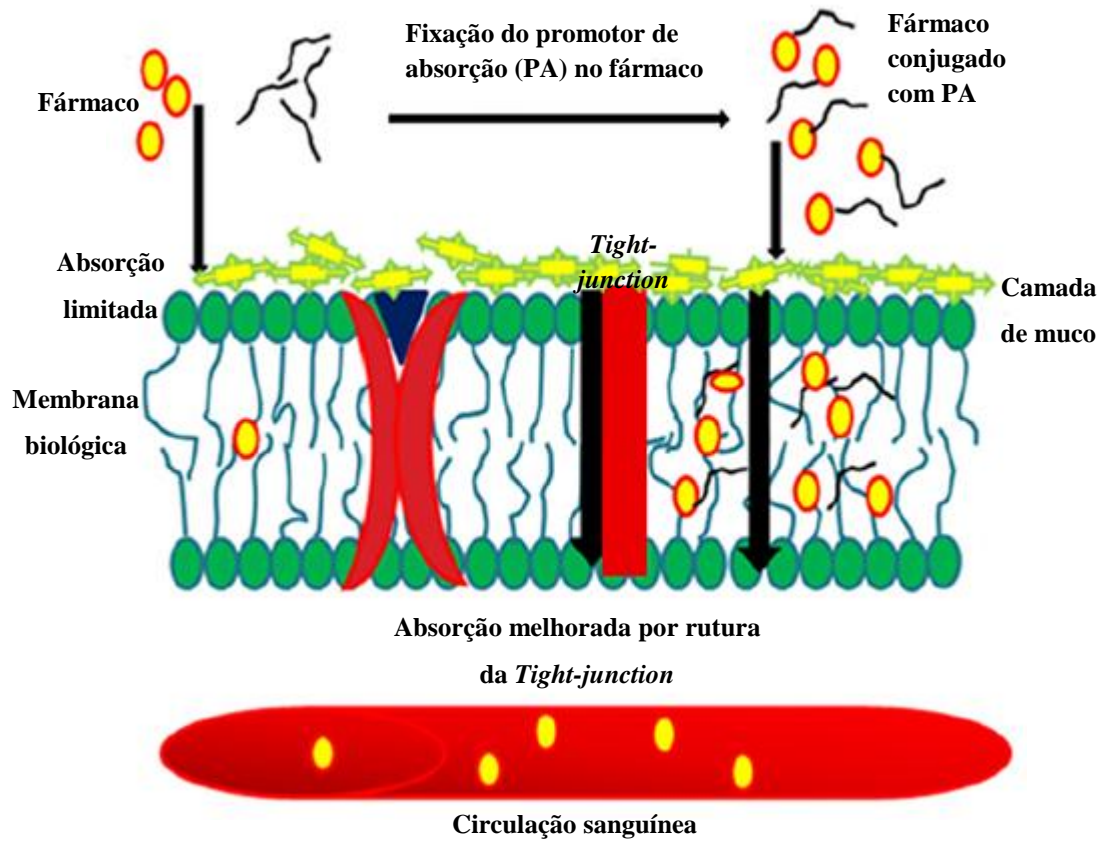


Figura 10 - Promotor de absorção (adaptado de Muheem *et al.*, 2014).

As classes mais comumente usadas como promotores de absorção pela via orotransmucosal (e.g. bucal, sublingual) estão especificadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Promotores de absorção usados na mucosa oral (adaptado de Senel and Hincal, 2001).

| Classificação | Exemplos | Mecanismo de ação |
|----------------------|--|--|
| Tensioativos | Aniônicos: lauril sulfato de sódio, laurato de sódio | Perturbação de lípidos intercelulares, alterando a integridade das proteínas |
| | Catiônicos: cloreto de cetilpiridínio | |

| | | |
|----------------------|--|--|
| | Não iônicos: Brij, Span, Myrj, Tween | |
| | Sais biliares: glicodesoxicolato de sódio, glicocolato de sódio, taurodesoxicolato de sódio, taurocolato de sódio | |
| Ácidos gordos | Ácido oleico, ácido caprílico | Aumento da fluidez dos fosfolípidos |
| Ciclodextrinas | α -, β -, α -ciclodextrina; β -ciclodextrina metilada | Inclusão de compostos de membrana |
| Agentes quelantes | EDTA, citrato de sódio Poliacrilatos | Interferência com os iões de Ca^{2+} |
| Polímeros aniônicos | Quitosano e derivados | Interação iônica com a carga negativa na |
| Compostos catiónicos | Poli-L-arginina, L-lisina | superfície da mucosa |

3.3. Inibidores enzimáticos

O ambiente da cavidade e do epitélio oral possui atividade enzimática, podendo degradar o fármaco ainda antes de ser absorvido e, por conseguinte, reduzir a biodisponibilidade oral. Com o intuito de ultrapassar esta limitação foi investigada a utilização de inibidores enzimáticos, que permitem que o fármaco transponha a membrana sem que ocorra a sua degradação, como ilustrado na Figura 11 (Hearnden *et al.*, 2012). Por exemplo, Langoth *et al.* (2006) combinaram um inibidor enzimático (glutathiona) com um promotor de absorção (quitosano), para melhorar a absorção do polipéptido ativador da ciclase adenilato pituitária (PACAP), através de um sistema de administração bucal da diabetes tipo II. Tal experiência resultou numa mucoadesão forte, promovendo um aumento do tempo de permanência do sistema no local da aplicação. A penetração do fármaco através do sistema quitosano/glutathiona traduziu-se

numa melhoria significativa quando comparado com a utilização do quitosano individualmente. Por fim, a adição de glutatona demonstrou impedir a degradação do polipéptido ativador da ciclase adenilato pituitária.

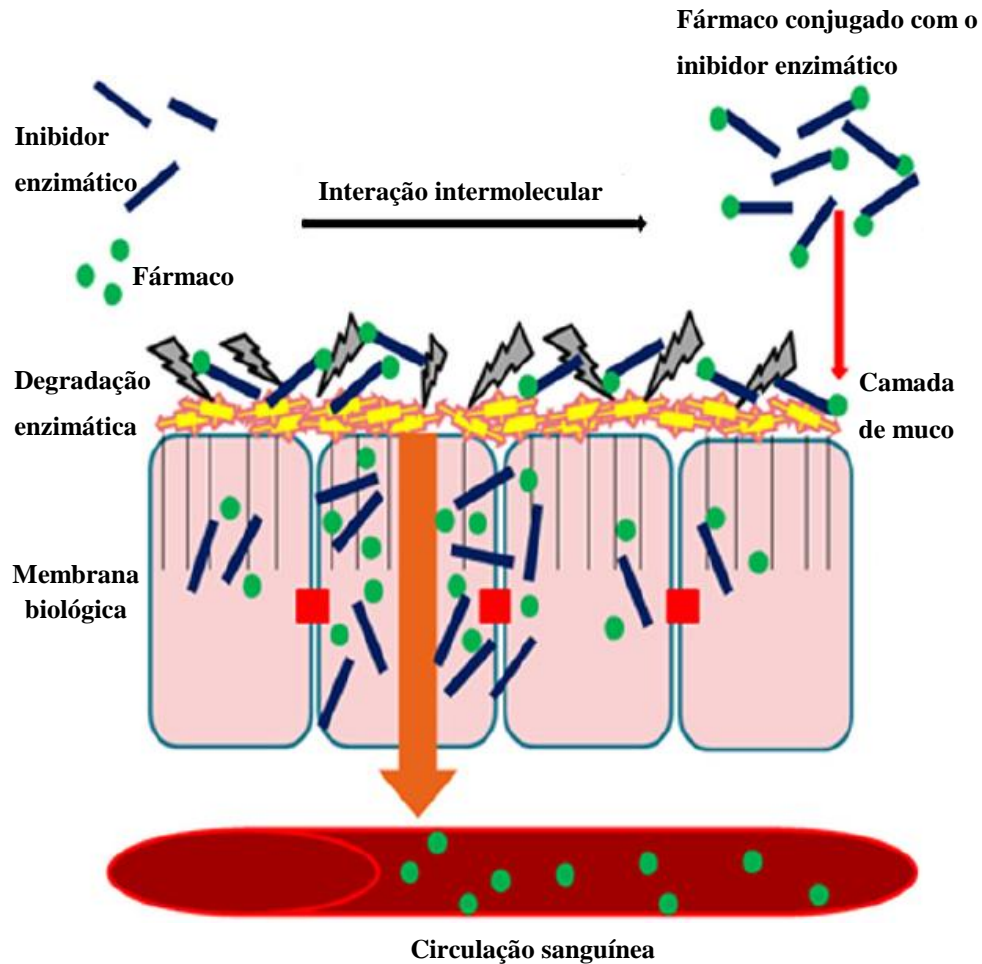


Figura 11 - Mecanismo de ação dos inibidores enzimáticos (adaptado de Muheem *et al.*, 2014).

3.4. Formas farmacêuticas para a cavidade oral

Comprimidos e pastilhas

As formulações sólidas, tais como comprimidos e pastilhas, dissolvem-se na saliva, utilizando toda a área da superfície da cavidade oral como local de absorção. A grande desvantagem destes sistemas prende-se com a variação na produção de saliva, podendo ocorrer alguma ingestão acidental da forma farmacêutica (Zhang *et al.*, 2002).

Os comprimidos mucoadesivos melhoram a biodisponibilidade dos fármacos porque permitem que o tempo de contacto do sistema com o local de ação seja maior, podendo manter-se na mucosa durante 12 horas, permitindo ao doente comer e falar sem desconforto, mau gosto ou dor (Hearnden *et al.*, 2012).

Em Portugal existem alguns sistemas mucoadesivos comercializados na forma de comprimidos. Como por exemplo, o Loramyc[®] contendo 50 mg de miconazol, utilizado para o tratamento de infeções fúngicas da boca e da garganta causadas por *Candida sp.*, em doentes com o sistema imunitário comprometido, com a vantagem de necessitar de uma única aplicação por dia (INFARMED, 2012). O Striant SR[®] é outro exemplo. Este produto contém 30 mg de testosterona, sendo indicado em terapias de reposição desta hormona e a administração do comprimido mucoadesivo é feita num período de 12 em 12h (INFARMED, 2005). O Aftach é outro produto mucoadesivo para a cavidade oral, utilizado para o tratamento da estomatite aftosa, contém como substância ativa 0,025 mg de acetono de triamcinolona (ANGELINI, 2003).

Geles

Os geles têm sido amplamente utilizados para a libertação de fármacos na cavidade oral. As vantagens dos geles prendem-se com a capacidade de estabelecerem um contato íntimo com a membrana mucosa e a rápida libertação do fármaco no local de absorção. A limitação principal das formulações de geles reside na incapacidade de ser aplicada uma dose quantificável de fármaco no local de aplicação. Neste sentido, o seu uso não é indicado quando se trata de fármacos com janela terapêutica estreita (Sudhakar *et al.*, 2006).

Atualmente existe no mercado o Aloclair[®] Plus indicado no tratamento das aftas e de pequenas lesões que ocorrem nas zonas de atrito da mucosa, ou no tratamento de úlceras

traumáticas causadas por aparelhos de ortodontia ou próteses dentárias. Este gel atua formando uma película protetora na cavidade oral que cobre as terminações nervosas expostas da lesão (aftas), evitando assim as irritações posteriores e reduzindo a dor (Sinclair Pharma, 2014).

Películas/ Filmes

As películas adesivas podem ser utilizadas para administração de fármacos diretamente na membrana mucosa. Estes sistemas apresentam vantagens sobre os geles uma vez que proporcionam uma dose exata do fármaco a administrar (Sudhakar *et al.*, 2006).

Uma vez que os adesivos bucais estão confinados à área bucal sobre a qual são colocados, os perfis de absorção apresentam menor variabilidade inter e intra-individual (Madhav *et al.*, 2009).

As películas adesivas para a mucosa oral podem ser classificadas como películas com matriz solúvel ou películas com matriz não-solúvel. As películas com matriz solúvel são concebidas para libertar o fármaco no interior da cavidade oral, enquanto as películas com matriz não-solúvel são concebidas para administração sistémica. Neste último sistema, o fármaco está protegido dos efeitos da saliva e a absorção do fármaco ocorre de forma contínua, podendo durar entre 10 a 15h (Madhav *et al.*, 2009).

Sistemas coloidais

Os veículos coloidais, tais como lipossomas, nanopartículas de polímeros biodegradáveis e nanopartículas lipídicas, têm sido alvo de estudo para utilização em sistemas mucoadesivos. Por vezes, estes sistemas coloidais são inseridos em geles para aumentar a sua adesividade com o local de aplicação.

Recentemente, Abdelbary and Aburahama (2014) prepararam um hidrogel de carbopol contendo proniosomas com propriedades mucoadesivas para a libertação transmucosal na cavidade oral do lornoxicam, um anti-inflamatório não esteroide usado em diferentes problemas oro-dentais. Estudos de permeação *ex-vivo* demonstraram que o fluxo transmucosal do lornoxicam através da mucosa oral aumentou significativamente com a utilização das formulações contendo proniosomas comparativamente ao hidrogel de carbopol.

Mendes *et al.* (2013) prepararam vectores lipídicos nanoestruturados contendo miconazol, antifúngico, com posterior incorporação em hidrogel com propriedades mucoadesivas. Os estudos demonstraram que estes sistemas apresentavam um perfil de libertação controlado e uma redução da dose necessária de miconazol para obter o mesmo efeito terapêutico contra *Candida albicans* quando comparada com o gel comercial.

Noutro estudo, Sapre e Parikh (2012) prepararam nanopartículas poliméricas com o poli (metil-vinil-éster- anidro maleico), apresentando propriedades mucoadesivas, incorporando-as numa película para administrar na mucosa oral. Os autores sugeriram que o sistema desenvolvido apresentava vantagens em termos de biodisponibilidade e redução do regime posológico do fármaco veiculado (fluoxetina), permitindo uma melhoria significativa dos tratamentos de distúrbios depressivos.

IV. Perspetivas Futuras

4.1. Vacinação transmucosal

A vacinação é a estratégia mais eficaz na manutenção da saúde da população e no combate a doenças infecciosas, especialmente nos países em desenvolvimento.

Uma vez que a grande maioria dos agentes patogénicos infeta o hospedeiro através das superfícies mucosas, a vacina ideal deve induzir imunidade nesses locais, com o objetivo de transformar essas superfícies na primeira linha de defesa contra as infeções. No entanto, a maioria das vacinas atualmente disponíveis são administradas através de injeção, por exemplo, por via subcutânea ou intramuscular (Kraan *et al.*, 2014). A administração transmucosal de vacinas evita a utilização de agulhas e, por isso, é uma via atrativa para o desenvolvimento de novas vacinas. Adicionalmente, a imunização através das mucosas é mais adequada em situações de pandemia, e melhora a aceitação dos doentes, especialmente das crianças (Kraan *et al.*, 2014).

A investigação atual está centrada na conceção e no desenvolvimento de uma vacina de toma única, uma vez que a grande desvantagem de muitas vacinas atualmente disponíveis é a necessidade de administrações repetidas. A capacidade de libertação controlada de antígenos através dos sistemas mucoadesivos tem sido um impulso na pesquisa de imunização transmucosal (Roy and Prabhakar, 2010).

Na seguinte Tabela 3 encontram-se algumas vacinas de administração transmucosal.

Tabela 3 - Vacinas de administração transmucosal (adaptado de Holmgren and Czerkinsky, 2005).

| Doença / Agente infeccioso | Vacina | Via de administração | Resposta imunológica |
|---|--|---------------------------------|--|
| Poliomielite | Oral polio vaccine (OPV) viva atenuada | Oral | Produção local de IgA na mucosa intestinal |
| Cólera | <i>Vibrio cholerae</i> O1 com subunidade B da enteroxina inativada (Dukoral [®]) | Oral | Produção local de anticorpos IgA secretores antitóxicos e anti- bacterianos na mucosa intestinal |
| Cólera | <i>Vibrio cholerae</i> CVD 103-HgR viva atenuada (Orochol [®]) | Oral | Produção local de anticorpos IgA secretores antitóxicos e anti- bacterianos na mucosa intestinal |
| Febre tifóide | Ty21a viva atenuada | Oral | Imunidade local na mucosa intestinal ou imunidade sistêmica |
| Rotavírus | Rotavírus humano atenuado (Rotarix [®] ; Rotateq [®]) | Oral | A resposta imunológica não está ainda determinada |

4.2. Imunoterapia Sublingual

Na mucosa oral, a via comumente usada para tratamentos imunoterápicos de alergia é a via sublingual, uma vez que permite que os antígenos entrem diretamente na corrente sanguínea, sem sofrer o efeito de primeira passagem hepática (Song *et al.*, 2008).

A elevada vascularização e a boa permeabilidade da mucosa sublingual contribuem para que esta se torne num local para a absorção rápida, elevada biodisponibilidade e início

de ação quase imediato. Os fármacos administrados por esta via entram diretamente na corrente sanguínea, evitando o TGI e o efeito de primeira passagem hepático.

Um exemplo de fármacos de administração sublingual com efeito comprovado é o midazolam, que é rapidamente absorvido. Os analgésicos opióides fentanil e buprenorfina, quando administrados pela via sublingual, atravessam rapidamente a barreira hematoencefálica produzindo um alívio da dor imediato (Zhang *et al.*, 2002).

A mucosa sublingual tem demonstrado funcionar como uma alternativa segura para a vacinação intranasal e uma alternativa mais prática para a vacinação injetável (Cuburu *et al.*, 2007).

Song *et al.* (2008) demonstraram que a administração sublingual do vírus da gripe inativado induziu respostas, tanto de anticorpos sistêmicos como de anticorpos específicos da mucosa. Além disso, as respostas imunitárias locais e sistêmicas podem ajudar a eliminar os agentes infecciosos existentes na superfície da mucosa, que é um dos locais mais comuns para a entrada destes agentes, bem como proteger o organismo de doenças e infecções por induzir a produção de anticorpos.

A vacinação sublingual para a rinite alérgica é recomendada para adultos pela Organização Mundial de Saúde (Hearnden *et al.*, 2012).

4.3. Quimioterapia oral

A administração oral de agentes quimioterápicos é aplicável a um grupo restrito de fármacos, demonstrando, no entanto, resultados promissores, quando comparada com a administração intravenosa convencional (Blanchette *et al.*, 2004).

As classes de fármacos utilizados no tratamento de neoplasias por via oral incluem, por exemplo hormonas, alquilantes, taxanos, inibidores da topoisomerase (etopósido), antimetabolitos, [5-fluorouracil (5-FU)]. Estudos realizados com estes agentes, quando comparados à administração oral ou intravenosa, demonstram menor toxicidade, para um resultado clínico comparável, e em alguns casos, mais eficaz (Gore *et al.*, 2002).

As vantagens da quimioterapia oral incluem a diminuição da toxicidade, diminuição de custos, aumento da aceitação dos doentes, dando ao doente a possibilidade da administração da medicação ser efetuada em qualquer local, não causando obrigatoriedade de deslocações sucessivas ao hospital, provocando uma melhoria geral na qualidade de vida dos doentes (Blanchette *et al.*, 2004).

Segundo Lui *et al.* (1997), cerca de 90% dos doentes com cancro prefere a administração oral à administração intravenosa.

V. Conclusão

Em suma, a acessibilidade da mucosa oral, a administração indolor, a elevada vascularização, o fato de ultrapassar o metabolismo hepático e as condições do TGI, o tempo de recuperação rápida após o dano e as características de permeabilidade, são alguns dos fatores que tornam a mucosa oral uma área atraente e de elevado interesse para a administração de fármacos. Contudo, a administração de fármacos nesta mucosa é influenciada pela secreção salivar, podendo ocorrer a deglutição involuntária da formulação farmacêutica e, por conseguinte, a perda do fármaco do local de ação. Outros obstáculos a contornar são a permeabilidade da barreira do epitélio e a atividade enzimática da cavidade oral que podem degradar os fármacos.

As estratégias existentes que permitem ultrapassar esses obstáculos incluem a utilização de materiais que combinam sistemas mucoadesivos, promotores de absorção e inibidores enzimáticos para a formulação de novos sistemas que, além de melhorar a aderência do doente favorecem um contacto íntimo e prolongado do medicamento com a mucosa de absorção.

O processo complexo da mucoadesão permite a libertação controlada do fármaco no local alvo. No entanto, características do polímero tais como o peso molecular, carga, flexibilidade, intumescimento, entre outras, podem afetar a força de ligação mucoadesiva. Os fatores ambientais (e.g. pH, *turnover* da mucina) também devem ser considerados antes da formulação.

VI. Referências bibliográficas

Abdelbary, G.A. and Aburahma, M.H. (2014). Oro-dental mucoadhesive proniosomal gel formulation loaded with lornoxicam for management of dental pain. *Journal of Liposome Research*, *in press*.

Andrews, G.P., Laverty, T.P., and Jones, D.S. (2009). Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71, pp. 505-518.

ANGELINI (2003). Folheto informativo AFTACH. [Em linha]. Disponível em: <http://www.angelinipharma.com/public/schedepharma/aftach.htm> [Consultado em: 18.10.2014].

Blanchette, J. *et al.* (2004). Principles of transmucosal delivery of therapeutic agents. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 58, pp. 142-151.

Boddupalli, B.M. *et al.* (2010). Mucoadhesive drug delivery system: An overview. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 1, pp. 381-387.

Bruschi, M. L. and Freitas, O. (2005). Oral bioadhesive drug delivery systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 31, pp. 293–310.

Chen, L.H., Chetty, D.J. and Chien, Y.W. (1999). A mechanistic analysis to characterize oramucosal permeation properties. *International Journal of Pharmaceutics*, 184, pp. 63-72.

Chien, J.Y. and Ho, R.J.Y. (2008). Drug delivery trends in clinical trials and translational medicine. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97 (7), pp. 2543-2547.

Cuburu, N.; Kweon, M., and Song, J. (2007). Sublingual immunization induces broad-based systemic and mucosal immune responses in mice. *Vaccine*, 25, pp. 8598–8610.

Danckwerts, M.P. (2003). Intraoral Drug Delivery-A Comparative Review. *American Journal of Drug Delivery*, 1 (3), pp. 171-186.

Dias, S. *et al.* (2007). A administração na mucosa bucal como uma estratégia alternativa à via oral. *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde*, pp. 120-133.

Dixit, R.P., and Puthli, S.P. (2009). Oral strip technology: Overview and future potential. *Journal of Controlled Release*, 139, pp. 94-107.

Figueiras, A., Carvalho, R. and Veiga, F. (2007). Sistemas mucoadesivos de administração de fármacos na cavidade oral: Mecanismo de mucoadesão e polímeros mucoadesivos. *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde*, pp. 216-233.

Fox, S.C. (2014). Chapter 11. *Drug delivery to and from the oral cavity*. In: *Pharmaceutics*. Remington Education, Pharmaceutical Press, pp. 267-285.

Ganem-Quintanar, A., Falson-Rieg F. and Buri, P. (1997). Contribution of lipid components to the permeability barrier of oral mucosa. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 44, pp. 107-120.

Gilhotra *et al.* (2014). A clinical perspective on mucoadhesive buccal drug delivery systems. *The Journal of Biomedical Research*, 28(2), pp. 81-97.

Gore, M.; Oza A.; Rustin, G. *et al.* (2002). A randomized trial of oral versus intravenous topotecan in patients with relapsed epithelial ovarian cancer. *European Journal of Cancer*, 38 (1), pp.57-63.

Harris, D. and J.R. Robinson (1992). Drug delivery via the mucous membranes of the oral cavity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 81(1), pp. 1-10.

Hearnden, V., *et al.* (2012). New developments and opportunities in oral mucosal drug delivery for local and systemic disease. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, pp. 16-28.

Holmgren, J. and Czerkinsky, C. (2005). Mucosal immunity and vaccines. *Nature Medicine Supplement*, 11 (4), pp. 45-53.

Huang, Y. *et al.* (2000). Molecular aspects of muco- and bioadhesion: Tethered structures and site-specific surfaces. *Journal of Controlled Release*, 65, pp. 63-71.

INFARMED (2005). Folheto informativo STRIANT SR 30 mg. [Em linha]. Disponível em:

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=38536&tipo_doc=fi

[Consultado em: 18.10.2014].

INFARMED (2012). Folheto informativo LORAMYC 50 mg. [Em linha]. Disponível em:

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=50570&tipo_doc=fi

[Consultado em: 18.10.2014]

Sinclair Pharma (2014). ALOCAIR® PLUS GEL, Folheto informativo. [Em linha].

Disponível em: <http://www.jaba.pt/Media/e8/e875b7d8-648e-496e-bcd5-97db5e42d42b.pdf> [Consultado em: 18.10.2014].

Kimura, I. *et al.* (2000). Cloning, sequencing and expression of an α -L-Arabinofuranosidase from *Aspergillus sojae*. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 89 (3), pp. 262-266.

Kraan, H. *et al.* (2014). Buccal and sublingual vaccine delivery. *Journal of Controlled Release*, 190, pp. 580-592.

Lam, J.K.W. *et al.* (2014). Oral transmucosal drug delivery for pediatric use. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 73, pp. 50-62.

Landová, H. *et al.* (2013). Mucoadhesive films as perspective oral dosage form. *Ceska Slov Farm*, 62, pp. 4-11.

Liu, G.; Fransen, E.; Fitch, M.I. and Warner, E. (1997). Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *Journal of Clinic Oncology*, 15, pp. 110-115.

Langoth, N.; Kahlbacher, H.; Schoffmann, G., *et al.* (2006). Thiolated chitosans: design and in vivo evaluation of a mucoadhesive buccal peptide drug delivery system. *Pharmaceutical Research*, 23 (3), pp. 573-579.

Madhav, N.V. *et al.* (2009). Orotransmucosal drug delivery systems: A review. *Journal of Controlled Release*, 140, pp. 2-11.

Matoltsy, A.G., and Parakka P.F. (1965). Membrane-coating granules of keratinizing epithelia. *The Journal of Cell Biology*, 24, pp. 297-307.

Mazzarino, L.; Borsali R. and Lemos-Senna E. (2014). Mucoadhesive films containing chitosan-coated nanoparticles: A new strategy for buccal curcumin release. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103, pp. 3764-3771.

Mendes, A.I. *et al.* (2013). Miconazole-loaded nanostructured lipid carriers (NLC) for local delivery to the oral mucosa: Improving antifungal activity. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 111, pp. 755-763.

Muheem, A. *et al.* (2014). A review on the strategies for oral delivery of proteins and peptides and their clinical perspectives. *Saudi Pharmaceutical Journal*, *in press*.

Netter, F.H. (2010). *Atlas of Human Anatomy*. Saunders Elsevier, 5th ed.

Nicolazzo, J.A.; Reed B. L. and Finnin B. C. (2005). Buccal penetration enhancers-How do they really work? *Journal of Controlled Release*, 105, pp. 1-15.

Patel, V.F.; Liu F. and Brown M.B. (2011). Advances in oral transmucosal drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 153, pp. 106-116.

Peppas N.A, Buri P.A. (1985). Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues. *Journal of Controlled Release*, 2, pp. 257-75.

Prego, C. *et al.* (2005). Transmucosal macromolecular drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 101, pp. 151-162.

Raghav, H. *et al.* (2011). Mucoadhesive buccal drug delivery: An overview. *Journal of Pharmacy Research*, 4(1), pp. 72-76.

Rossi, S.; Sandri, G. and Caramella C.M. (2005). Buccal drug delivery: A challenge already won? *Drug Discovery Today: Technologies*, 2, pp. 59-65.

Roy, S. K. and Prabhakar, B. (2010). Bioadhesive polymeric platforms for transmucosal drug delivery systems - a Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 9 (1): 91-104.

Salamat-Miller, N.; Chittchang, M. and Johnston, T.P. (2005). The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57, pp. 1666-1691.

Sangeetha S. *et al.* (2010). Mucosa as a route for systemic drug delivery, *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 1, pp. 178-187.

Sapre, A.S. and Parikh, R.K. (2012). Design of a buccal mucoadhesive, nanoparticles based delivery system of fluoxetine. *Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research*, 2, pp. 148-161.

Sattar M.; Sayed, O. M. Lane, M. E. (2014). Oral transmucosal drug delivery - Current status and future prospects. *International Journal of Pharmaceutics*, 471, pp. 498-506.

Senel, S. and Hincal, A.A. (2001). Drug permeation enhancement via buccal route: possibilities and limitations. *Journal of Controlled Release*, 72, pp. 133-44.

Shakya, P. *et al.* (2011). Palatal mucosa as a route for systemic drug delivery: A review. *Journal of Controlled Release*, 151, pp. 2-9.

Shojaei, A.H. (1998). Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: A Review. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 1 (1), pp. 15-30.

Silva, A.C. *et al.* (2012). Lipid-based nanocarriers as an alternative for oral delivery of poorly water-soluble drugs: Peroral and mucosal routes. *Current Medicinal Chemistry*, 19, pp. 4495-4510.

Smart, J.D. (2005). The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57, pp. 1556-1568.

Song, J.H. *et al.* (2008). Sublingual vaccination with influenza virus protects mice against lethal viral infection, *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 105, pp. 1644-1649.

Sosnik, A., Neves, J. Sarmiento, B. (2014). Mucoadhesive polymers in the design of nano-drug delivery systems for administration by non-parenteral routes: A review. *Progress in Polymer Science*, in press.

Squier, C.A. and Kremer, M.J. (2001). Biology of oral mucosa and esophagus. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 29, pp. 7-15.

Sudhakar, Y.; Kuotsu, K. and Bandyopadhyay, A.K. (2006). Buccal bioadhesive drug delivery-a promising option for orally less efficient drugs. *Journal of Controlled Release*, 114, pp. 15-40.

Takeuchi, H.; Thongborisute, J.; Matsui, Y.; Sugihara, H.; Yamamoto, H. and Kawashima, Y. (2005). Novel mucoadhesion tests for polymers and polymer-coated particles to design optimal mucoadhesive drug delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57 (11), pp. 1583– 1594.

Tangri, P. (2011). Mucoadhesive drug delivery: Mechanism and methods of evaluation. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 2(1), pp. 458-467.

Tiwari, D.; Sause, R. and Madan, P.L. (1999). Evaluation of polyoxyethylene homopolymers for buccal bioadhesive drug delivery device formulations. *AAPS PharmSci*, 1 (3), pp. 1-8.

Vasir, J.K.; Tambwekar, K. and Garg, S. (2003). Bioadhesive microspheres as a controlled drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*, 255, pp. 13-32.

Zhang, H.; Zhang, J. Streisand, J. B. (2002). Oral mucosal drug delivery-clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. *Clinical Pharmacokinetics*, 41 (9), pp. 661-680.