
FORMAS FARMACÊUTICAS MUCOADESIVAS: UMA REVISÃO

MUCOADHESIVE PHARMACEUTICAL FORMS: A REVIEW

**Amanda Maria Garrett^{1*}; Elisiane de Bona Sartor¹; Cintia Aparecida dos Anjos¹;
Luciane Dalarmi¹; Josiane Gaspari Dias¹; Deise Phres Montrucchio¹; Marilis
Dallarmi Miguel¹; Paulo Sergio Diniz¹**

1 - Universidade Federal do Paraná – UFPR

RESUMO:

As formas farmacêuticas sólidas utilizadas com sucesso para liberação de fármacos na mucosa vaginal devem considerar facilidade de obtenção e uso, permeabilidade na membrana celular ou ação local propriamente dita. A liberação do fármaco na concentração ideal pretendida decorre das características químicas dos excipientes e do modo como este fármaco encontra-se na formulação. Considerações sobre este encontrar-se complexado ou livre dentro da própria formulação. Fármacos mais lipossolúveis são absorvidos através da bicamada lipídica presente na membrana celular, enquanto os fármacos mais hidrossolúveis são absorvidos através de poros que podem estar contidos nas células do epitélio vaginal ou ainda, podem ser absorvidos por receptores contidos nessa mucosa. A via vaginal oferece diferentes vantagens farmacocinéticas comparada à via oral, por evitar o metabolismo de primeira passagem, assim, os fármacos sujeitos a degradação em metabolismo hepático podem se beneficiar desta via de administração. A concentração de fármaco necessária para eficiência farmacológica pois é necessário menor quantidade de fármaco para atingir os mesmos efeitos terapêuticos. Além disso, em diversos casos, o tratamento tópico vaginal mostrou ser tão eficaz quanto o tratamento oral, observando-se maiores concentrações locais de fármacos, com menos interações medicamentosas.

Palavras-chave: Lipofilme; Mucosa vaginal; Lipossolubilidade

ABSTRACT:

Solid dosage forms successfully used to release drugs into the vaginal mucosa must consider ease of obtaining and use, cell membrane permeability or local action itself. The release of the drug at the intended ideal concentration results from the chemical characteristics of the excipients and the way in which this drug is found in the formulation. Considerations about this being complexed or free within the formulation itself. More liposoluble drugs are absorbed through the lipid bilayer present in the cell membrane, while the more water-soluble drugs are absorbed through pores that may be contained in the cells of the vaginal epithelium or, even, may be absorbed by receptors contained in this mucosa. The vaginal route offers different pharmacokinetic advantages compared to the oral route, as it avoids first-pass metabolism, thus, drugs subject to degradation in hepatic metabolism can benefit from this route of administration. The drug concentration required for pharmacological efficiency because less drug is needed to achieve the same therapeutic effects. In addition, in several cases, topical vaginal treatment proved to be as effective as oral treatment, with higher local drug concentrations and fewer drug interactions.

Keywords: Lipofilm; Vaginal mucosa; lipid solubility

1. INTRODUÇÃO

Os sistemas vaginais de administração de fármacos incluem variadas formas farmacêuticas destacando-se preparações líquidas, semi-sólidas ou sólidas destinadas administração de fármacos, ou preparações medicinais, insumos como óleos aromáticos entre outros. São administradas por esta via com finalidade cáustica, cicatrizante, hemostática, antimicrobiana, antifúngico, antiviral, anti-inflamatória, anestésica, hormonal e raramente espermicidas, sedativas e ansiolíticas. Podendo apresentar ação local ou sistêmica destacando-se enquanto formas farmacêuticas os Óvulos, Comprimidos vaginais (não revestidos ou revestidos), Cápsulas vaginais, pós vaginais e granulados (efervescentes para banhos) preparações líquida (soluções, suspensões, enemas), preparações semi-sólidas (géis, cremes e pomadas), preparações gasosas (sprays e espumas **vaginais**), tampões vaginais e filmes vaginais. (ALVES, LYRA, ROLIM, PRESMICH, NETO 2012).

A vagina é o órgão tubular e fibromuscular em forma de S, medindo cerca de 6-10 cm de comprimento e 2-5 cm de diâmetro, estendendo-se desde o colo do útero até ao vestíbulo vaginal, seu tecido é composto por quatro camadas: camada epitelial com células de revestimento, com epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado; lâmina própria, camada muscular e túnica adventícia, sendo que as duas primeiras são geralmente referidas como a mucosa vaginal (OLIVEIRA, R; MACHADO, R. 2013).

Atualmente, a via vaginal é considerada uma opção, pois ela oferece diferentes vantagens farmacocinéticas comparada à via oral, por evitar o metabolismo de primeira passagem, assim, os fármacos que sofrem metabolismo hepático podem beneficiar da administração vaginal, pois é necessário menor quantidade de fármaco para atingir os mesmos efeitos (OLIVEIRA, R; MACHADO, R. 2013).

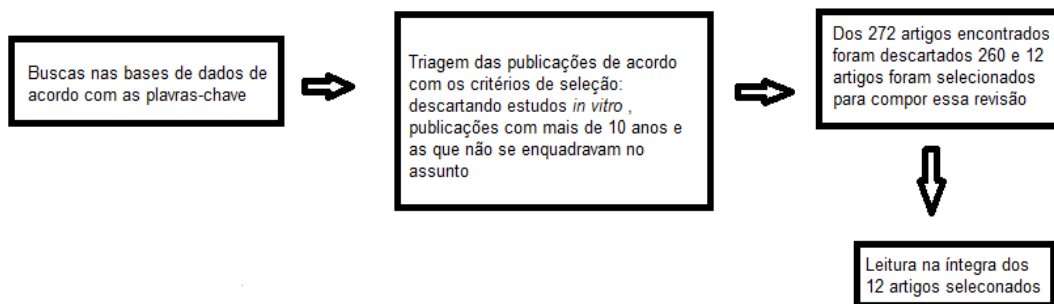
Filme vaginal é uma forma farmacêutica que consiste em uma película com substâncias poliméricas que se dissolve em contato com a mucosa vaginal, assim, liberando o ativo (WHALEY, HANES, SHATTOCK, CONE, AMIGO 2010). Os filmes vaginais são formas farmacêuticas de fácil adesão, pois não necessitam de um aplicador para a administração do medicamento. (JOHAL, GARG, RATH, GOYAL, 2016).

2. METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento em artigos em área para evidências e o progresso

sobre formas farmacêuticas muco adesivas. A seleção de artigos foi realizada nas bases SCIELO, PubMed e Google Acadêmico e as palavras-chaves: “lipofilme”, “filmes vaginais”, além de “microbiota e anatomia vaginal”. Foram incluídos artigos em português e inglês), (originais e/ou revisões e patentes. Durante a pesquisa foram encontrados 272 artigos dentre os quais 151 na base PubMed, 83 Google Acadêmico e 38 SCIELO. Os artigos que não se adequaram nos critérios de inclusão (ensaios *in vitro*, publicação não específica sobre o tema das chaves de busca e publicações anterior a 10 anos) e encontrados duplicados em diferentes fontes de dados foram excluídos da pesquisa. Destes foram eliminados 258, logo em seguida foi realizada a leitura dos títulos e resumo dos artigos, e foram selecionados 14 artigos apresentando informações relevantes e condizentes com tema proposto no presente trabalho e com os objetivos deste, **conforme a Figura 1.**

Figura1: fluxograma com a seleção de artigos para composição da revisão de literatura



3. RESULTADOS

Os artigos foram revisados conforme os critérios de elegibilidade e inclusão do assunto pesquisado, verificando primeiramente o título e o resumo, e posteriormente os artigos na íntegra. Em seguida, foi realizado um processo de seleção dos estudos, leitura e por fim, os artigos que mais atendiam ao tema da pesquisa, foram selecionados. Observou-se que ainda não existe literatura específica sobre medicamentos para uso vaginal na forma farmacêutica de lipofilmes, conforme está no **Quadro 1**. A partir dos resultados de pesquisa pode-se observar também que lipofilme para uso vaginal pode ser uma alternativa promissora para indústria farmacêutica, devido à características físicoquímicas que beneficiaram a absorção de fármacos, características da mucosa

vaginal, além de contribuir com biodisponibilidade e diminuir interações medicamentosas desses medicamentos uma vez que eles teriam ação local.

Quadro 1- Artigos científicos

Título	Autores/ ano	Objetivo
Vaginal mucosa and drug delivery. In: Mucoadhesive Materials and Drug Delivery Systems	NEVES, J.; PALMEIRA, O.; PALMEIRA, O. A.; RODRIGUES, F.; SARMENTO, B. (2014)	Revisar os conceitos básicos da administração vaginal de medicamentos juntamente com os desenvolvimentos mais recentes e as perspectivas futuras no campo. O foco particular é dado aos aspectos essenciais relacionados aos materiais mucoadesivos vaginais e aos sistemas de administração de fármacos.
Mucoadhesive and thermogelling systems for vaginal drug delivery	CARAMELLA, C. M.; ROSSI, S.; FERRARI, F.; BONFERONI, M. C.; SANDRI, G. (2015)	Esta revisão enfoca duas abordagens de formulação, mucoadesão e termogelificação, destinadas a prolongar o tempo de residência na mucosa vaginal de dispositivos médicos ou sistemas de administração de medicamentos, melhorando assim sua eficácia.
Women's experiences, preferences and perceptions regarding vaginal products: Results from a cross-sectional web-based survey in Portugal.	PALMEIRA O, R., PALMEIRA O, A.; MA, O. J. (2014)	Identificar as experiências, preferências e percepções das mulheres portuguesas relativamente aos produtos vaginais.
Influência das diferentes fases do ciclo menstrual na flexibilidade de mulheres jovens	TEIXEIRA, A. L. S.; JUNIOR, W. F.; MARQUES, F. A. D.; LACIO, M. L.; DIAS, M. R. C. (2015)	Verificar como as fases do ciclo menstrual influenciam na saúde pélvica.
conhecimentos sobre a flora bacteriana vaginal	LINHARES, I. M.; GIRALDO, P. C.; BARACAT, E.(2012)	Uma revisão sobre os microrganismos presentes na flora vaginal e qual a função deles na microbiota.
New strategies for local treatment of vaginal infections.	PALMEIRA O, R., PALMEIRA O, A.; MA, O. J. (2015)	Esta revisão enfoca as estratégias recentes para melhorar o tratamento e a prevenção das infecções vaginais mais comuns, ou seja, bacteriose vaginal (VB), vaginite aeróbica (VA), candidíase vulvovaginal (CVV) e tricomoníase. Como explicado anteriormente, infecções virais do trato genital inferior não estão incluídas, nem vaginite atrófica e vaginose citolítica.
Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas	ALVES, L. D. S.; LYRA, M. A. M.; ROLIM, L. A. PRESMICH, G. M. A.; NETO, P. J. R. (2012)	Nesta revisão, pretende-se discutir os recentes avanços na área das dispersões sólidas e sua utilização em sistemas multicomponentes.
Formas farmacêuticas poliméricas para a administração de peptídeos e proteínas terapêuticos	MELO, C.; CUNHA, A. 2012	Este artigo de revisão apresenta os principais sistemas poliméricos de liberação em estudo atualmente, tais como micro e nanopartículas poliméricas e hidrogéis, que podem melhorar a efetividade do tratamento de doenças que requerem a administração de peptídeos e proteínas.

Candidíase vulvovaginal: uma revisão de literatura com abordagem para <i>Candida albicans</i>	SOARES, D. M. (2019)	Objetivou-se realizar uma revisão de literatura sobre a candidíase vulvovaginal, visando aprofundar o conhecimento sobre o gênero <i>Candida</i> , bem como o seu principal agente etiológico
Filmes vaginais para administração de medicamentos	OLIVEIRA, R; MACHADO, R. (2013)	Uma revisão sobre a forma farmacêutica
Desenvolvimento e caracterização de filmes vaginais bioadesivos de poliestireno sulfonato de sódio (PSS), um novo agente antimicrobiano contraceptivo	GARG, S.; VERMANI, K.; GARG, A. (2015)	Desenvolver e avaliar novas formulações de filmes vaginais bioadesivos de PSS.

4. DISCUSSÕES

De acordo com o observado nas bases de dados no período avaliado encontrou-se 50% de revisões sobre o tema caracterizando que trata-se de uma forma farmacêutica de interesse para academia científica. NEVES, J. et al. revisou os conceitos básicos da administração vaginal de medicamentos juntamente com os desenvolvimentos mais recentes e as perspectivas futuras no campo. Como resultado, concluiu que a vagina é um local interessante para administração de fármacos, tanto para efeitos locais quanto sistêmicos.

LINHARES et al. demonstrou as características da mucosa vaginal, bem como os microrganismos que estão presentes na microbiota. O autor ressalta que a composição da flora vaginal é responsável pela defesa imunológica. Os critérios de "flora normal" e "flora anormal" devem ser revistos segundo o autor tais conceitos sejam incorporados à prática clínica do ginecologista e obstetra para o aprimoramento do cuidado aos pacientes

No trabalho de revisão de LINHARES e NEVES é possível observar as formas farmacêuticas de acordo com características da mucosa vaginal CARAMELLA, C. M et al. 2015 abordaram dois tipos de formulação, mucoadesão e termogelificação, destinados a prolongar o tempo de permanência na mucosa vaginal de dispositivos médicos ou sistemas de administração de medicamentos, melhorando assim sua eficácia. Para sistemas mucoadesivos, tratadas formulações convencionais (géis, comprimidos, supositórios e emulsões) e novos sistemas de liberação de fármacos. Para sistemas termogelificantes, formulações à base de copolímero de poli(óxido de etileno-óxido de propileno-óxido de etileno) e à base de quitosana. Como resultado, o autor demonstra que os sistemas de administração mucoadesivos e termogelificantes são benéficos para melhorar a eficácia de

drogas locais ou sistêmicas administradas por via vaginal, prolongando o tempo de residência da formulação no lúmen vaginal.

PALMEIRA et al. 2015 enfoca as estratégias recentes para melhorar o tratamento e a prevenção das infecções vaginais mais comuns, ou seja, bacteriose vaginal (VB), vaginite aeróbica (VA), candidíase vulvovaginal (CVV) e tricomoníase. Ao final do artigo, o autor cita que vários produtos estão sendo investigados para melhorar o tratamento local de infecções vaginais, mas apenas alguns deles chegaram ao mercado. Estratégias de formulação destinadas a controlar a liberação de drogas bem estabelecidas, diminuir sua toxicidade e melhorar sua distribuição.

Tanto PALMEIRA et al. 2015 quanto CAMELLA, C. M et al. abordaram estratégias de formulações para via vaginal. CAMELLA, aborda estratégias farmacológicas e nanotecnologia para para obtenção dos resultados pelas pacientes.

ALVES et al. 2012, aborda no seu levantamento formas farmacêuticas sólidas e a respectiva dispersão dos fármacos. O autor aponta a adição de surfactantes e polímeros para facilitar a dispersão do fármaco. MELO et al. 2012 apresenta sistemas poliméricos de liberação, tais como micro e nanopartículas poliméricas e hidrogéis, que podem melhorar a efetividade do tratamento de doenças que requerem a administração de peptídeos e proteínas.

MELO e ALVES estudaram diferentes formas farmacêuticas, obtiveram resultados distintos, entretanto, os dois estudos abordaram sistemas eficazes e promissores para formulação de medicamentos.

GARG et al. 2015 analisou sistemas vaginais bioadesivos para formulação de medicamentos, obteve bons resultados considerando a melhor adesão, devido a aplicação local do medicamento.

OLIVEIRA et al. 2013 apresenta uma revisão sobre filmes vaginais, apresenta principais vantagens, essa forma farmacêutica tem aplicação local, não passa pelo metabolismo de primeira passagem e tem efetividade no tratamento. Tanto GARG, quanto OLIVEIRA trouxeram resultados semelhantes, indicando que filme vaginal é uma forma farmacêutica eficiente e segura.

SOARES et al. 2016 fez uma revisão, sobre a candidíase vulvovaginal, bem como o seu principal agente etiológico. A revisão trouxe métodos diagnósticos, tratamentos e buscou atualização sobre possíveis vacinas.

LINHARES 2012 fez uma revisão sobre os microrganismos presentes na flora vaginal e qual a função desses na mucosa vaginal, entretanto, de forma mais abrangente

que SOARES, que aprofundou a pesquisa sobre *Candida albicans*.

PALMEIRA et al. 2015 realizou pesquisa sobre adesão ao ao tratamento medicamentos na via vaginal, isto é, com isso, o autor verificou que muitas participantes da pesquisa tinham dificuldade na adesão ao tratamento da candidíase, quando o uso de aplicadores era necessário.

TEIXEIRA et al. 2015 fez uma pesquisa para identificar como as fases do ciclo menstrual podem interferir na saúde da mulher de modo q foi possível entender o comportamento da pelve frente às mudanças que ocorrem durante o ciclo menstrual. De acordo com pesquisa, as diferentes fases do ciclo menstrual não interferem na flexibilidade de mulheres jovens.

5. CONCLUSÃO

Trata-se de um tema atual, promissor para o delineamento farmacotécnico de novas formulações para essa via de administração.

A via vaginal oferece diferentes vantagens comparada à via oral, por evitar o metabolismo de primeira passagem, também é viável o uso tópico I. Segundo os autores as pesquisas demonstraram que essas formas farmacêuticas podem ser eficientes e seguras. Pode-se observar também que lipofilme para via vaginal pode ser uma alternativa promissora, devido à características físico-químicas que beneficiaram a absorção de fármacos e características da mucosa vaginal.

6. REFERÊNCIAS

ALVES, L. D. S.; LYRA, M. A. M.; ROLIM, L. A. PRESMICH, G. M. A; NETO, P. J. R. Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v. p. 21-28, 28 nov. 2012.

CARAMELLA, C. M.; ROSSI, S.; FERRARI, F.; BONFERONI, M. C.; SANDRI, G. Mucoadhesive and thermogelling systems for vaginal drug delivery. **Drug Deliv. Rev.** v. 92, 39–52 (2015).

GARG , S.; VERMANI, K.; GARG, A. Desenvolvimento e caracterização de filmes vaginais

bioadesivos de poliestireno sulfonato de sódio (PSS), um novo agente antimicrobiano contraceptivo. **Revista tecnológica da informação e comunicação**, , p. 31-36, 11 fev. 2015.

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

LINHARES, I. M.; GIRALDO, P. C.; BARACAT, E. Novos conhecimentos sobre a flora bacteriana vaginal. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v. 56, n. 3 , pp. 370-374, 2010.

MELO, C.; CUNHA, A. Formas farmacêuticas poliméricas para a administração de peptídeos e proteínas terapêuticos. **Revista da Associação Médica Brasileira** , [S. l.], p. 25-31, 30 ago. 2012.

PALMEIRA, O.; PALMEIRA, O. A.; RODRIGUES. Women's experiences, preferences and perceptions regarding vaginal products: Results from a cross-sectional web-based survey in Portugal. **Contracept. Reprod. Health Care** 1–13, 2015

OLIVEIRA, R; MACHADO, R. Filmes vaginais para administração de medicamentos. **Revista tecnológica da informação e comunicação**, [S. l.], p. 14-21, 20 maio 2013.

PALMEIRA O, R., PALMEIRA O, A.; MA, O. J. New strategies for local treatment of vaginal infections. **Adv. Drug Deliv. Rev.** 92, 105–22, 2015.

SOARES, D. M. Candidíase vulvovaginal: uma revisão deliteratura com abordagem para *Candida albicans*. **Revista tecnológica da informação e comunicação**, [S. l.], p. 21-28, 20 jun. 2019.

TEIXEIRA, A. L. S.; JUNIOR, W. F.; MARQUES, F. A. D.; LACIO, M. L.; DIAS, M. R. C. Influência das diferentes fases do ciclomenstrual na flexibilidade de mulheres jovens. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. v. 18, n. 6 , pp. 361-364, 2012

WHALEY, K. J.; HANES, J.; SHATTOCK, R; CONE, R. A.; FRIEND, D. R. Novel approaches to vaginal delivery and safety of microbicides: biopharmaceuticals, nanoparticles, and vaccines. **Antiviral research.** v. 88, p. 555–566, 2012.

***Autor(a) para correspondência:**

Amanda Maria Garrett

Email: amandagarrett@ufpr.br

Universidade Federal do Paraná

RECEBIDO: 29/11/2024 ACEITE: 28/11/2024