

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

LETÍCIA ARGENTO

**ESTUDO DA MUCOADESÃO DE HIDROGÉIS PELO MÉTODO DE
ESCOAMENTO DE FLUIDOS**

ALFENAS/MG

2026

LETÍCIA ARGENTO

**ESTUDO DA MUCOADESÃO DE HIDROGÉIS PELO MÉTODO DE
ESCOAMENTO DE FLUIDOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Ciências Farmacêuticas, pela Universidade Federal de Alfenas.

Orientadora: Profa. Dra. Flávia Chiva Carvalho

ALFENAS/MG

2026

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central

Argento, Letícia.

Estudo da Mucoadesão de Hidrogéis pelo Método de Escoamento de Fluidos / Letícia Argento. - Alfenas, MG, 2026.

35 f. : il. -

Orientador(a): Flávia Chiva Carvalho.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) -
Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2026.

Bibliografia.

1. Sistemas de liberação de fármacos. 2. Hidrogéis. 3. Mucoadesão. 4. Policarbofil. I. Carvalho, Flávia Chiva, orient. II. Título.

Letícia Argento

Estudo da Mucoadesão de Hidrogéis pelo Método de Escoamento de Fluidos

A banca examinadora abaixo-assinada, aprova o Trabalho de Conclusão de Curso, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de bacharel em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas.

Aprovada em: 04 de fevereiro de 2026.

Prof: Flávia Chiva Carvalho

Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Assinatura: _____

Prof: Gislaine Ribeiro Pereira

Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Assinatura: _____

Prof: Mateus Freire Leite

Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Assinatura: _____

Dedico este trabalho a minha mãe, Erika Magalhães Rizzo e meu pai, Miguel Luiz Argento, por nunca medirem esforços para me fazer crescer.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, tenho de agradecer à minha orientadora. Sem seu conhecimento e envolvimento dedicado em todas as etapas do processo, este projeto nunca teria sido realizado.

Agradeço à Dra. Sandra Barbosa Néder Agostini, que contribuiu com suas ideias e sugestões, enriquecendo significativamente a pesquisa. Gostaria também de agradecer aos membros da banca examinadora pela presença nesse momento tão importante.

Quero agradecer a todos aqueles que contribuíram, de alguma forma, para a realização deste trabalho e à Universidade Federal de Alfenas, essencial no meu processo de formação profissional, e por tudo o que aprendi ao longo dos anos do curso.

Por último, mas não menos importante, nada disso poderia ter acontecido sem a minha família. Em especial para meus pais, a quem devo eterna gratidão, por sempre acreditarem e me apoiarem, graças a eles nada disso seria possível.

RESUMO

Os sistemas mucoadesivos destacam-se pela sua capacidade de aumentar o tempo de residência de uma formulação nas mucosas. Esses sistemas baseiam-se em interações físicas e químicas entre o material mucoadesivo e a mucosa, que permitem uma adesão prolongada, promovendo uma liberação sustentada do princípio ativo. Neste contexto, o presente estudo propõe o desenvolvimento de um método analítico *in vitro* para a avaliação da mucoadesão de hidrogéis, com o intuito de fornecer uma ferramenta eficaz e acessível para a caracterização desses sistemas. Para isso, foi adotado o método de escoamento de fluidos, que simula as condições dinâmicas do fluxo salivar humano, utilizando mucosas suínas previamente higienizadas. Estas mucosas foram montadas em um suporte fixo e semicilíndrico, mantido sob hidratação contínua com saliva artificial, por meio de uma bomba peristáltica. A escolha do hidrogel de referência foi o policarbofil 0,2%, um material amplamente reconhecido na literatura por sua alta capacidade mucoadesiva. A comparação foi realizada com uma solução salina, ambas contendo fluoresceína sódica como marcador. A espectroscopia de fluorescência foi escolhida devido à sua simplicidade operacional, alta sensibilidade e baixo custo, tornando-a uma excelente ferramenta para a análise da mucoadesão. O método proposto foi validado, apresentando resultados satisfatórios quanto à linearidade e especificidade, o que garante a confiabilidade dos dados obtidos. Os resultados do estudo mostraram que o policarbofil 0,2% apresentou menor mucoadesão em comparação com a solução salina, evidenciando alguma possível interação entre o policarbofil e a fluoresceína sódica, o que teria diminuído a capacidade mucoadesiva do policarbofil.

Palavras-chave: Sistema de Liberação de Fármacos; hidrogéis; mucoadesão; policarbofil.

ABSTRACT

The mucoadhesive systems stand out for their ability to increase the residence time of a formulation on the mucosal surfaces. These systems are based on physical and chemical interactions between the mucoadhesive material and the mucosa, allowing for prolonged adhesion, promoting a sustained release of the active ingredient. In this context, the present study proposes the development of an *in vitro* analytical method for evaluating the mucoadhesion of hydrogels, with the aim of providing an effective and accessible tool for characterizing these systems. To achieve this, a fluid flow method was adopted, simulating the dynamic conditions of human salivary flow, using previously sanitized porcine mucosa. These mucosal samples were mounted on a fixed, semi-cylindrical support and maintained under continuous hydration with artificial saliva, using a peristaltic pump. The reference hydrogel chosen was 0.2% polycarbophil, a material widely recognized in the literature for its high mucoadhesive capacity. The comparison was made with human saline solution, both containing sodium fluorescein as a marker. Fluorescence spectroscopy was chosen due to its operational simplicity, high sensitivity, and low cost, making it an excellent tool for mucoadhesion analysis. The proposed method was validated, presenting satisfactory results regarding linearity and specificity, which ensures the reliability of the obtained data. The results of the study indicate that 0.2% polycarbophil exhibited lower mucoadhesion compared with saline solution, suggesting a possible interaction between polycarbophil and sodium fluorescein, which may have reduced the mucoadhesive capacity of polycarbophil.

Keywords: Drug Delivery Systems (DDS); hydrogels; mucoadhesion; polycarbophil.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Etapas do processo de mucoadesão.....	12
Figura 2 –	Comparação das variações de concentração de fármacos administrados por diferentes métodos: liberação controlada (A) e terapia convencional (B).....	13
Figura 3 –	Ilustração esquemática do modelo in vitro utilizado por Nielsen, Schubert e Hansen (1998), adaptado de Rango Rao e Buri (1989).....	14
Figura 4 –	Tubos esofágicos frescos de suínos obtidos do matadouro de Alfenas-MG, Brasil (a) e a camada de mucosa removida e congelada (b).....	21
Figura 5 –	Aparato para o método de escoamento de fluidos, construído por impressora 3D.....	22
Figura 6 –	Esquema de diluição da solução de fluoresceína a $100 \mu\text{g.mL}^{-1}$	24
Figura 7 –	Configurações dos tubos e conectores testados para o teste de escoamento de fluidos. (Imagem à esquerda) Dois conectores laterais com seis torneiras ajustáveis. (Imagem ao centro) Três conectores em T acoplados a cada lado da mucosa. (Imagem à direita) Um conector em T em cada lado.....	27
Figura 8 –	Configuração completa do aparato para o teste de mucoadesão em escoamento de fluidos: tubos de 0,8 mm, gotejamento de saliva artificial nos lados superior direito e esquerdo, modelo de mucosa de 20 cm, fluxo de 0,6 mL/min e banho-maria a 37°C	28
Figura 9 –	Valores de emissão de solução de fluoresceína sódica de 0 a $100 \mu\text{g.mL}^{-1}$, registradas a 511 nm, após excitação a 460 nm (imagem à esquerda) e ampliação da faixa de linearidade encontrada (imagem à direita).....	29
Figura 10 –	Adequação do modelo de regressão linear demonstrada pela distribuição aleatória de resíduos (imagem à esquerda) e boa correlação entre emissão experimental e emissão calculada (imagem à direita).....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Composição da SA1.....	16
Tabela 2 –	Composição da SA2.....	17
Tabela 3 –	Composição da SA3.....	17
Tabela 4 –	Composição da solução conservante de parabenos.....	18
Tabela 5 –	Composição dos géis de Policarbofil.....	19
Tabela 6 –	Condições dos testes para medições de viscosidade dos géis a 25 °C, utilizando o reômetro Brookfield DV3T (Brookfield, Middleboro, EUA).....	19
Tabela 7 –	Resultados dos pHs obtidos.....	24
Tabela 8 –	Índice de consistência obtido para os géis de policarbofil (PP) de 0,2 e 0,5% m/v.....	25
Tabela 9 –	Peso das formulações em 0,6 mL.....	25
Tabela 10 –	Emissão da fluoresceína sódica em diferentes concentrações.....	28
Tabela 11 –	Valores de emissão de misturas de formulações, mucosas e saliva simulada, contendo ou não fluoresceína sódica.....	30
Tabela 12 –	Quantidade de fluoresceína liberada da membrana da mucosa após 5 minutos.....	30

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO GERAL.....	10
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
3	OBJETIVOS.....	15
3.1	OBJETIVO GERAL.....	15
3.2	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	15
4	METODOLOGIA.....	16
4.1	AVALIAÇÃO DA SALIVA ARTIFICIAL.....	16
4.2	AVALIAÇÃO DO POLICARBOFIL COMO CONTROLE POSITIVO.....	18
4.3	PREPARAÇÃO DA MUCOSA EX VIVO.....	20
4.4	DETERMINAÇÃO DA CONFIGURAÇÃO DO APARATO PARA O MÉTODO DE ESCOAMENTO DE FLUIDOS.....	21
4.7	EXECUÇÃO DO TESTE DE ESCOAMENTO DE FLUIDOS.....	22
4.8	VALIDAÇÃO PARCIAL DO MÉTODO ANALÍTICO PARA A QUANTIFICAÇÃO DE FLUORESCEÍNA.....	22
4.8.1	Linearidade.....	23
4.8.2	Seletividade.....	23
5	RESULTADOS.....	24
5.1	AVALIAÇÃO DA SALIVA ARTIFICIAL.....	24
5.2	AVALIAÇÃO DO POLICARBOFIL COMO CONTROLE POSITIVO.....	25
5.3	DETERMINAÇÃO DA CONFIGURAÇÃO DO APARATO PARA O MÉTODO DE ESCOAMENTO DE FLUIDOS.....	26
5.4	VALIDAÇÃO PARCIAL DO MÉTODO ANALÍTICO PARA A QUANTIFICAÇÃO DE FLUORESCEÍNA SÓDICA.....	27
5.4.1	Linearidade.....	27
5.4.2	Seletividade.....	29
6	CONCLUSÃO.....	32

1 INTRODUÇÃO GERAL

No geral, a maior parte das formas farmacêuticas, quando tomadas na posição vertical (em pé), transitam pelo esôfago rapidamente, geralmente em menos de 15 segundos. (Aulton, 2016, p. 618). Esse rápido deslocamento reforça a importância de se considerar a mucoadesão como um fator crucial na formulação de produtos farmacêuticos. Assim, o foco desta pesquisa recai sobre a avaliação da mucoadesão, especificamente em hidrogéis.

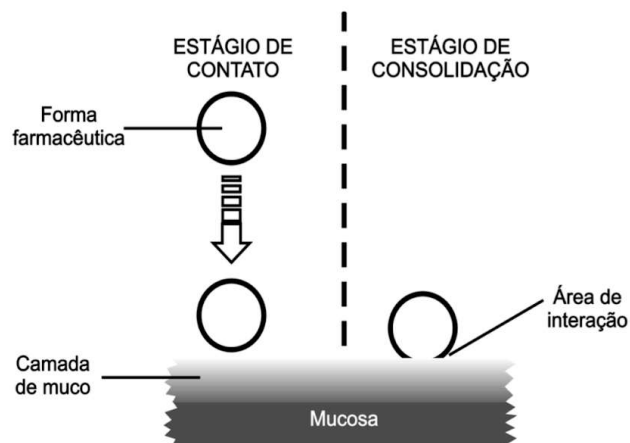
A administração de medicamentos por via oral é a mais utilizada e preferida, em virtude de sua facilidade, conveniência e elevada aceitação por parte dos pacientes, entre outros fatores. A maioria dos medicamentos orais utiliza um sistema de liberação imediata, que proporciona um início rápido de ação. No entanto, em alguns casos, esse início rápido não é desejável, e é necessário modificar o perfil de liberação do fármaco para retardá-lo ou prolongar seus efeitos. Isso pode ser feito por meio de sistemas de liberação modificada, como liberação controlada ou prolongada, que ajustam a absorção do fármaco para atender a necessidades terapêuticas específicas.

Sistemas de liberação controlada de fármacos oferecem uma abordagem inovadora para a administração de substâncias ativas, proporcionando diversos benefícios, como: monitoramento dos níveis do medicamento no local de aplicação, diminuição de doses tóxicas e ineficazes, direcionamento preciso do fármaco para alvos específicos, controle aprimorado na liberação do fármaco. Ademais, reduzem a frequência das doses e minimizam os efeitos adversos, já que utilizam menores quantidades de substância ativa, o que também resulta em uma diminuição dos custos. Os hidrogéis são polímeros com alta capacidade de absorção de água, devido à presença de cadeias hidrofílicas, eles possuem grande enfoque quando são aplicados no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos.

Dentro desse contexto, a mucoadesão emerge como uma característica essencial para a eficácia desses sistemas, uma vez que influencia diretamente a retenção e o tempo de permanência do fármaco no local desejado. A capacidade de adesão à superfície mucosa não só aumenta a eficácia terapêutica, mas também otimiza o processo de liberação controlada, permitindo que o medicamento seja liberado de maneira mais constante e direcionada. Materiais mucoadesivos são projetados para se ligar de forma eficiente à mucosa, formando uma interface estável que facilita a liberação gradual da substância ativa. Essa interação é fundamental para melhorar a biodisponibilidade do fármaco, além de reduzir os efeitos colaterais, já que o fármaco é liberado de forma mais controlada e localizada, evitando a dispersão excessiva no organismo.

A mucoadesão é um termo específico que descreve a interação entre uma membrana mucosa e um material, e há numerosas teorias que buscam compreender o funcionamento deste fenômeno. Este evento é usualmente dividido em duas etapas, sendo a primeira etapa o momento de contato entre o material e o muco, o qual o material é molhado e dilatado. Esta fase está relacionada à teoria da molhabilidade, que consiste na capacidade do material de manter contato com um líquido, e à ocorrência do intumescimento, ou seja, o aumento do volume relacionado à absorção de líquidos. A segunda etapa é a de consolidação, a qual são desenvolvidas ligações entre o material mucoadesivo e o muco, e por fim, há interpenetração entre eles.

Figura 1 – Etapas do processo de mucoadesão.



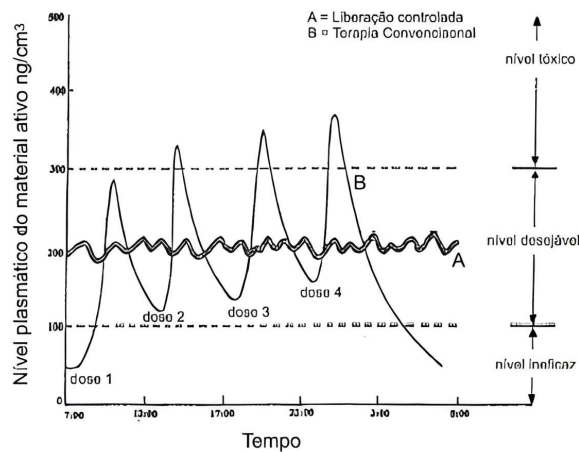
Fonte: Carvalho, *et al* (2010).

A fim de avaliar a mucoadesão dos hidrogéis, foi utilizado o método de escoamento de fluidos, que visa simular as condições fisiológicas do esôfago humano. Para estudos de comparação, foram utilizados o policarbofil 0,2% e a solução salina. O policarbofil é um polímero com propriedades bioadesivas superiores e tem sido amplamente utilizado no campo de sistemas de liberação controlada de fármacos (Zhu *et al.*, 2013, p. 218).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Tomar uma pílula por via oral três ou quatro vezes ao dia é o método mais utilizado e prático para a administração de medicamentos. No entanto, ele apresenta alguns desafios, que são exemplificados na Figura 2 para um paciente que ingere quatro pílulas diárias. Cada medicamento possui um limite máximo de concentração no plasma, além do qual surgem efeitos tóxicos indesejáveis, e um limite mínimo, abaixo do qual o efeito do medicamento se torna ineficaz.

Figura 2 – Comparação das variações de concentração de fármacos administrados por diferentes métodos: liberação controlada (A) e terapia convencional (B).



Fonte: Graham (1978).

O crescente interesse por sistemas de liberação mucoadesivos tem levado pesquisadores a desenvolver uma série de polímeros para essa finalidade. A maioria dos polímeros usados como mucoadesivos são predominantemente polímeros hidrofílicos, que incham e permitem interações em cadeia com as moléculas de mucina na mucosa (Morales, McConville, 2011, p. 188). Diversos materiais são utilizados na criação desses sistemas, sendo os mais investigados os polímeros derivados do ácido poliacrílico, como o polícarbofil e os carbômeros, além dos polímeros de celulose, como a hidroxietilcelulose e a carboximetilcelulose, formando os chamados polímeros mucoadesivos de primeira geração.

Esses polímeros precisam ser hidratados para exibir suas propriedades mucoadesivas; no entanto, um grau crítico de hidratação limita o fenômeno. Acima desse valor crítico, ocorre a hidratação excessiva, levando à formação de uma mucilagem escorregadia sem propriedades mucoadesivas (Morales, McConville, 2011, p. 189).

Os polímeros derivados de ácido poliacrílico, como o polícarbofil, são polímeros aniônicos. Eles são insolúveis em água, no entanto, são capazes de incorporá-la de uma forma

limitada, adquirindo a consistência de um hidrogel, que favorecerá a inclusão no muco. O policarbofil é um polímero de ácido acrílico de alto peso molecular; ele possui um grande número de grupos carboxila (COOH) na cadeia molecular. O efeito bioadesivo é gerado pelos grupos carboxílicos que se ligam às superfícies mucosas por meio de interações de ligação de hidrogênio (Zhu *et al.*, 2013, p. 219). Os principais métodos aplicados para o desenvolvimento de sistemas com propriedades mucoadesivas estão ligados com a capacidade do polímero aderir à pele ou muco. Para isso, o material deve interagir com os componentes do muco ou modificar sua estrutura por estímulos fisiológicos.

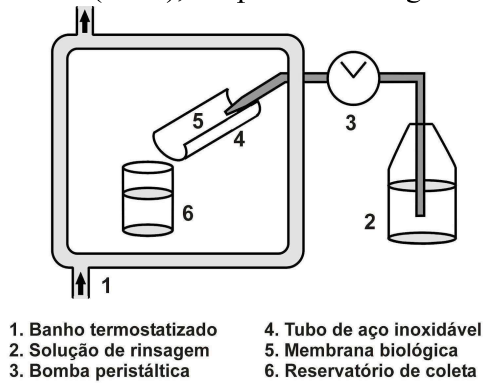
O esôfago exerce papel fundamental no transporte de alimentos e líquidos até o estômago, mas também pode ser afetado por diferentes doenças, como a esofagite eosinofílica (EoE), a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e o adenocarcinoma esofágico, condições que comprometem tanto a motilidade quanto a integridade estrutural do órgão. A EoE, é uma enfermidade inflamatória crônica de origem imunológica ou antigênica, caracterizada pela infiltração de eosinófilos na mucosa esofágica. A inflamação persistente da mucosa pode favorecer o surgimento de complicações adicionais e prejudicar a qualidade de vida dos pacientes, tornando necessária a adoção de estratégias terapêuticas eficazes. Apesar da possibilidade de tratamentos sistêmicos, a administração local de fármacos é frequentemente priorizada por reduzir efeitos adversos sistêmicos; entretanto, o desenvolvimento dessas terapias enfrenta obstáculos relevantes, principalmente devido ao curto tempo de permanência das formas farmacêuticas no esôfago e à rápida eliminação do medicamento em direção ao estômago.

Evidências indicam que respostas terapêuticas mais eficazes estão associadas ao aumento do tempo de contato do fármaco com a mucosa esofágica, o que tem impulsionado o uso de diferentes formas farmacêuticas líquidas e viscosas, como soluções, suspensões e emulsões, aplicadas tanto na EoE quanto em infecções fúngicas esofágicas. Nessa perspectiva, propriedades como viscosidade e, sobretudo, mucoadesividade dos excipientes desempenham papel importante no prolongamento da permanência do fármaco no local de ação. Dessa forma, o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada para doenças esofágicas ainda representa um desafio tecnológico significativo, exigindo abordagens capazes de superar as limitações fisiológicas do órgão e garantir maior exposição terapêutica local.

O método de escoamento de fluidos foi adaptado do método adotado inicialmente por Rango Rao e Buri (1989); esse sistema está ilustrado esquematicamente na Figura 3. Ele visa simular as condições fisiológicas e submeter o polímero ao gotejamento contínuo e constante

de saliva artificial, previamente padronizado.

Figura 3 – Ilustração esquemática do modelo *in vitro* utilizado por Nielsen, Schubert e Hansen (1998), adaptado de Rango Rao e Buri (1989).



Fonte: Carvalho, *et al* (2010).

No procedimento, uma quantidade precisa do produto é aplicada, e a quantidade liberada é quantificada no reservatório de coleta. Assim, é possível determinar não apenas a quantidade de fármaco que foi efetivamente liberada, mas também a porção que permanece aderida ao sistema, proporcionando uma avaliação detalhada da capacidade de adesão e liberação do material. A espectroscopia de fluorescência é um método rápido e sensível. A fluorimetria é escolhida por sua extraordinária sensibilidade, alta especificidade, simplicidade e baixo custo em comparação com outras técnicas analíticas (Bose *et al.*, 2018, p. 1). A avaliação de mucoadesão empregando a quantificação de fluoresceína é bastante relatada na literatura (Fu *et al.*, 2024; Kaldybekov *et al.*, 2018).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver um método *in vitro* para avaliação da mucoadesão de hidrogéis de uso bucal, pela técnica de escoamento de fluidos acoplada à quantificação por fluorescência.

3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Escolha de uma saliva artificial homogênea, estável e capaz de mimetizar as características físico-químicas das condições *in vivo*.

Formular um hidrogel com fluidez adequada para atuar como controle positivo em ensaios de escoamento empregados na caracterização da mucoadesão de géis de uso oral.

Para a quantificação da fluoresceína sódica utilizada como marcador químico, será desenvolvido e validado um método analítico baseado em espectroscopia de fluorescência.

Padronizar modelos de mucosa *ex vivo* e *in vitro* para a realização dos testes.

Montagem de um aparato experimental que permita a fixação da mucosa e incorpore mangueiras e uma bomba peristáltica, garantindo fluxo contínuo de saliva artificial, bem como a aplicação e coleta reprodutível das amostras.

Obter resultados de mucoadesão expressos pela quantidade de fluoresceína aderida, permitindo comparar de forma confiável os controles positivo e negativo.

4 METODOLOGIA

4.1 AVALIAÇÃO DA SALIVA ARTIFICIAL

A partir de estudos, foram selecionadas três opções de saliva artificial para serem preparadas e estudadas. A primeira opção de saliva artificial (SA1) foi baseada no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira, 2ª edição.

Tabela 1 – Composição da SA1

Componente	Quantidade
Cloreto de potássio	0,096 g
Cloreto de sódio	0,067 g
Cloreto de magnésio hexaidratado	0,004 g
Cloreto de cálcio di-hidratado	0,012 g
Fosfato de potássio monobásico	0,027 g
Carmelose sódica	0,8 g
Solução de sorbitol a 70% (p/p)	2,4 g
Solução conservante de parabenos	2 g
Solução de ácido cítrico (25% a 50%)	<i>qs</i> pH 6,5
Água destilada <i>qsp</i>	100 mL

Fonte: Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira, 2ª ed (2012, p. 139).

Para a preparação da SA1 (Tabela 1), o cloreto de potássio, cloreto de sódio, o cloreto de magnésio hexahidratado, cloreto de cálcio dihidratado, o fosfato de potássio monobásico e a solução de sorbitol a 70% foram pesados em um béquer com uma pequena quantidade de água destilada, logo após, a solução foi filtrada e aquecida. A carmelose sódica foi adicionada em um gral e pulverizada, em seguida, foi acrescentada a solução conservante de parabenos (Tabela 4), a mistura no grau foi transferida para um béquer e foi aquecida. As duas preparações foram misturadas e foram deixadas em repouso por 24 horas. Após as 24 horas, o pH da preparação foi corrigido para 6,50, e o volume foi completado com água destilada até atingir 100 mL em um cálice.

A segunda opção (SA2) foi retirada de um estudo de salivas artificiais. De acordo com o estudo feito, esta foi a melhor opção de saliva artificial, pois levava em consideração o pH, a capacidade tampão e a viscosidade da saliva humana. A goma xantana apresentou resultados promissores, demonstrando um claro afinamento por cisalhamento semelhante ao observado na saliva humana, por isso foi considerada o modificador de viscosidade mais adequado.

Tabela 2 – Composição da SA2

Componente	Quantidade
Goma xantana	0,08 g
Tween 20	0,056 mL
Solução conservante de parabenos	2 g
Tampão fosfato pH 7	7,692 mL
Água destilada <i>qsp</i>	100 mL

Fonte: Gittings (2016, p. 135).

Para a preparação da SA2 (Tabela 2), a goma xantana e o Tween 20 foram pesados em um béquer. Em outro béquer, foi pesada a solução conservante de parabenos (Tabela 4) com uma pequena quantidade de água destilada; este béquer foi mantido em aquecimento e agitação até sua completa solubilização. Após a mistura do conteúdo dos dois béqueres, foi adicionado o tampão fosfato de pH 7, e a preparação foi completada com água destilada até completar 100 mL, em um cálice.

Davis *et al.* usaram a terceira opção de saliva artificial (SA3) em uma análise dinâmica para determinar as interações que podem ocorrer entre as moléculas do medicamento e os constituintes das secreções salivares. Tais interações, se ocorrerem, podem influenciar a absorção do medicamento através da mucosa oral.

Tabela 3 – Composição da SA3

(continua)

Componente	Quantidade
Cloreto de potássio	0,0149 g
Cloreto de sódio	0,0117 g
Bicarbonato de sódio	0,21 g

(conclusão)

Componente	Quantidade
Solução conservante de parabenos	2 g
Mucina gástrica	0,1 g
Água destilada qsp	100 mL

Fonte: Marques *et al.* (2011, p. 21)

SA3 (Tabela 3) foi preparada a partir da pesagem em um béquer do cloreto de sódio, cloreto de potássio, bicarbonato de sódio e da solução conservante de parabenos, foi adicionada uma pequena quantidade de água destilada e o béquer foi submetido a aquecimento e agitação constante até a completa solubilização da solução conservante (Tabela 4). Após o resfriamento, a mucina gástrica foi adicionada. O volume foi completado, em um cálice, para 100 mL com água destilada.

Em todas as opções de salivas artificiais estudadas houve a adição de solução conservante de parabenos. Ela foi feita com base no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira, 2ª edição, a fim de evitar a proliferação de contaminantes, e em todas as preparações estava na concentração de 2%.

Tabela 4 – Composição da solução conservante de parabenos

Componentes	Quantidade
Metilparabeno	6 g
Propilparabeno	3 g
Propilenoglicol	91 g

Fonte: Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira, 2ª ed (2012, p. 202).

Para preparar a solução conservante de parabenos (Tabela 4), os componentes foram mantidos sob agitação e aquecimento até a completa solubilização.

4.2 AVALIAÇÃO DO POLICARBOFIL COMO CONTROLE POSITIVO

O policarbofil foi avaliado em diferentes concentrações com a finalidade de se obter um sistema suficientemente viscoso, mas ainda capaz de escoar quando administrado com

colher ou copo dosador, uma propriedade essencial para uma forma farmacêutica líquida de uso oral.

Géis de Policarbofil foram preparados em diferentes concentrações para avaliar qual composição apresentava a viscosidade mais adequada. A Tabela 5 apresenta as composições dos géis e suas respectivas concentrações.

Tabela 5 – Composição dos géis de Policarbofil.

Componente	Quantidade	
	PP 0.5	PP 0.2
Policarbofil	0.50%	0.20%
Metilparabeno	0.10%	0.10%
Propilparabeno	0.05%	0.05%
Propilenoglicol	5.00%	5.00%
Trietanolamina	0.75%	0.30%
Água destilada <i>qsp</i>	20.00 g	20.00 g

Fonte: do autor.

A viscosidade e a tensão de cisalhamento em função da taxa de cisalhamento dos géis de policarbofil foram obtidas utilizando o Reômetro Brookfield DV3T (Brookfield, Middleboro, EUA). As análises foram realizadas em triplicatas à 25 °C, e suas condições foram ajustadas para atingir uma faixa de torque entre 10 e 85%. As condições especificadas dos testes encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6 – Condições dos testes para medições de viscosidade dos géis a 25 °C, utilizando o reômetro Brookfield DV3T (Brookfield, Middleboro, EUA).

Amostra	Spindle	Velocidade inicial (rpm)	Velocidade final (rpm)
PP 0.5	CPA-51Z	1	10
PP 0.2	CPA-51Z	2	250

Fonte: do autor.

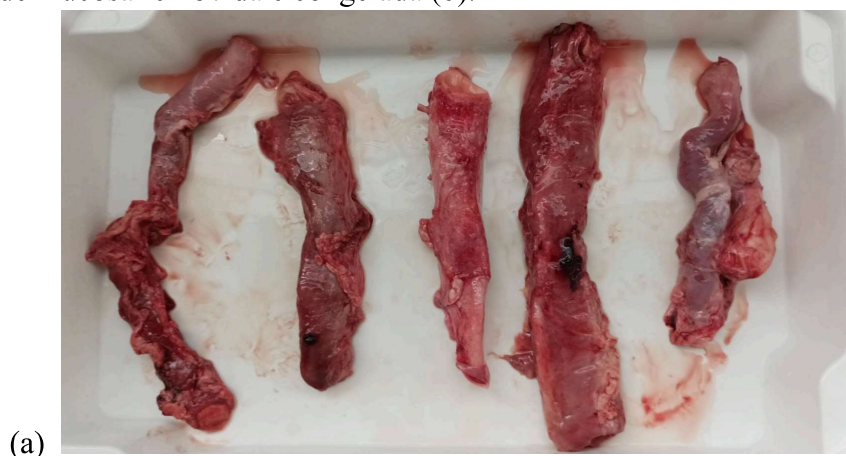
A fim de determinar o peso das formulações em 0,6 mL, foram feitas análises em triplicatas, para estabelecer a quantidade máxima que seria liberada da mucosa após o contato com a saliva. Cada formulação foi acrescentada em uma seringa de 1 mL, e preenchidas até 0,6 mL, ela foi espalhada em linha de 12 cm sob a superfície da mucosa. Antes da pesagem foi adicionada a fluoresceína sódica a 1 mg/g em cada preparação, ela foi pesada e solubilizada diretamente nas formulações com um bastão de vidro.

4.3 PREPARAÇÃO DA MUCOSA *EX VIVO*

Os esôfagos de suínos foram obtidos de um abatedouro localizado na cidade de Alfenas, MG, Brasil. Após a coleta, os tecidos frescos foram lavados com solução salina; os tubos esofágicos foram cortados longitudinalmente, permitindo a separação da camada esofágica dos músculos por meio de tesouras e pinças (Figura 4). Em seguida, foram recortados segmentos de aproximadamente 20 cm, de modo a simular o comprimento do esôfago humano (Gronnier; Collet, 2019). As mucosas resultantes passaram por nova higienização com solução salina, foram devidamente identificadas e armazenadas congeladas a -2°C até o dia do teste.

Coordenadas do abatedouro: Frigorífico Terra. Estrada Municipal – Córrego do Pantano, 1650 – Distrito Industrial – CEP 37130-001 – Alfenas/MG, Brasil. Telefone: +55 35-3297-3071.

Figura 4 – Tubos esofágicos frescos de suínos obtidos do matadouro de Alfenas-MG, Brasil (a) e a camada de mucosa removida e congelada (b).





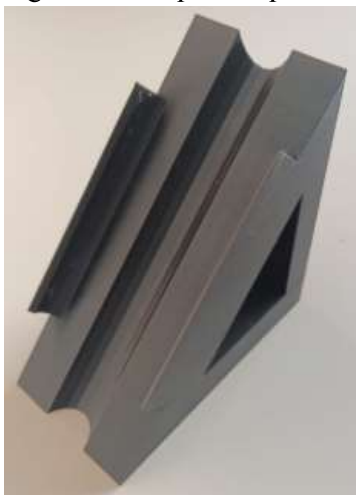
(b)

Fonte: do autor.

4.4 DETERMINAÇÃO DA CONFIGURAÇÃO DO APARATO PARA O MÉTODO DE ESCOAMENTO DE FLUIDOS

O aparelho foi projetado com o software de impressão 3D (Figura 5). Foi confeccionado um triângulo retângulo com um lado de 20 centímetros e outro de 14 cm. Na hipotenusa do triângulo, foi construído um canal com 3 cm de diâmetro, e em sua extensão foram criados suportes laterais centralizados de 12 cm, para auxiliar na fixação dos tubos gotejadores de saliva artificial.

Figura 5 – Aparato para o método de escoamento de fluidos, construído por impressora 3D.



Fonte: do autor.

Foram adaptados tubos de ar e conectores para aquários no aparato em diferentes posições, com o objetivo de promover um escoamento contínuo e completo de toda a

superfície da mucosa modelo. Foi empregada uma bomba peristáltica para controlar o fluxo da saliva artificial, e tubos de silicone com 0,8mm da Masterflex L/S 96410-13. A saliva artificial foi mantida em banho-maria a 37 °C durante a realização dos testes. Como o fluxo de saliva estimulada in vivo varia de 0,2 mL/min a 1,7 mL/min, o fluxo da bomba foi testado para manter um fluxo dentro deste intervalo.

4.7 EXECUÇÃO DO TESTE DE ESCOAMENTO DE FLUIDOS

As amostras testadas foram o policarbofil 0,2% e a solução salina, sendo ambas feitas em triplicata. O teste durou um tempo total de 5 minutos. De acordo com Sakate *et al.* (2011, p. 361), o tempo de trânsito esofágico para iogurte é de aproximadamente 10 segundos, para o sexo masculino e feminino, tornando a duração do teste adequada para simular condições in vivo.

Antes do teste, a saliva artificial foi mantida em banho-maria a 37 °C. A bomba peristáltica foi ativada, fazendo com que a saliva artificial goteje da mucosa para o frasco coletor de amostras a 0,6 mL.min⁻¹. Após o estabelecimento de um fluxo consistente da saliva artificial na superfície da mucosa, 0,6 g de amostra foi espalhada em uma linha de 12 cm na superfície da mucosa, e a contagem do tempo de execução do teste inicia-se imediatamente após a conclusão da aplicação de cada formulação.

No momento de coleta, foi retirado 1 mL do frasco de coleta, e desses 1 mL foram utilizados 150 µL para a diluição com tampão fosfato pH 7,3 (Farmacopeia Brasileira, 7^a ed.), em uma microplaca de diluição apropriada para evitar o contato da fluoresceína com a luz, para realizar a quantificação da fluoresceína sódica não mucoaderente, por meio do método analítico validado.

4.8 VALIDAÇÃO PARCIAL DO MÉTODO ANALÍTICO PARA A QUANTIFICAÇÃO DE FLUORESCÉINA

Uma curva de calibração foi construída e foi feita a validação parcial do método analítico para quantificar a fluoresceína sódica na saliva artificial durante o teste de mucoadesão em líquido descendente. Parâmetros como seletividade, linearidade foram validados.

O meio de dissolução foi tampão fosfato pH 7,3, composto por 2,080% de fosfato de sódio dibásico heptaidratado e 0,308% de fosfato de sódio monobásico monoidratado em água purificada (Farmacopeia Brasileira, 7^a ed.). Uma alíquota de 100 µg.mL⁻¹ de

quando outros componentes estão presentes na amostra, como impurezas, diluentes ou substâncias da própria matriz.

Para avaliar a seletividade do método analítico, foram preparadas triplicatas de uma suspensão contendo saliva simulada: gel de poliacarbofil: membrana mucosa 10:10:1 (p/p/p). As suspensões foram mantidas sob agitação por 1 hora. A suspensão foi misturada com uma solução de fluoresceína sódica e diluída com água purificada de modo a obter-se a concentração final de $2 \mu\text{g.mL}^{-1}$ deste marcador. A emissão dessas amostras foi registrada em 511 nm, após excitação em 460 nm, e comparada com a de $2 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de fluoresceína sódica em saliva simulada, e com a da diluição da mesma suspensão não acrescida de fluoresceína sódica.

5 RESULTADOS

5.1 AVALIAÇÃO DA SALIVA ARTIFICIAL

As salivas artificiais preparadas foram observadas após 24 horas de repouso. A SA1 apresentou um aspecto homogêneo, transparente e levemente viscoso. Em contraste, as SA2 e SA3 exibiram formação de precipitado no fundo do recipiente, além de aspecto mais turvo.

Os pHs das salivas preparadas foram medidos no medidor de pH digital de bancada, após 24 horas em repouso, e os resultados estão na Tabela 7.

Tabela 7 – Resultados dos pHs obtidos

SA1	SA2	SA3
6.50	7.19	8.34

Fonte: do autor.

Baseado no pH e na aparência após repouso, a SA1 foi selecionada para a realização dos testes. O pH normal da saliva é de 6 a 7, com variação de 5,3 (baixo fluxo) a 7,8 (pico de fluxo) (Benn; Thomson, 2014, p. 93).

5.2 AVALIAÇÃO DO POLICARBOFIL COMO CONTROLE POSITIVO

O valor de viscosidade foi calculado utilizando o software Rheocalc T 1.2.19, aplicando o modelo matemático de lei da potência, com três análises independentes para cada amostra. A viscosidade foi representada como índice de consistência, e os resultados estão apresentados na Tabela 8.

Com base nesses resultados, foi determinado o uso de policarbofil 0,2%, pois em concentrações acima de 02% formam géis que não fluem. Portanto, o policarbofil 0,2% une a fluidez necessária para uma formulação líquida de uso oral, aliada a uma estrutura polimérica que promova uma alta mucoadesão.

Tabela 8 – Índice de consistência obtido para os géis de policarbofil (PP) de 0,2 e 0,5% m/v.

Amostra	Média do índice de consistência (cP)				
	n1	n2	n3	Média	DP
PP 0.5	36,194	39,226	45,278	40,233	4,265
PP 0.2	9,200	11,776	10,895	10,623	1,310

Fonte: do autor.

A Tabela 9 apresenta os valores de massa correspondentes ao volume de 0,6 mL das formulações avaliadas, obtidos a partir de ensaios realizados em triplicata.

Tabela 9 – Peso das formulações em 0,6 mL.

n	Policarbofil 0.2% p/v	Solução Salina
1	0.60 g	0.6 g
2	0.64 g	0.6 g
3	0.64 g	0.61 g
Média	0,63	0.61
DP	0.02	0.01
DPR	3.69	1.17

Fonte: do autor.

5.3 DETERMINAÇÃO DA CONFIGURAÇÃO DO APARATO PARA O MÉTODO DE ESCOAMENTO DE FLUIDOS

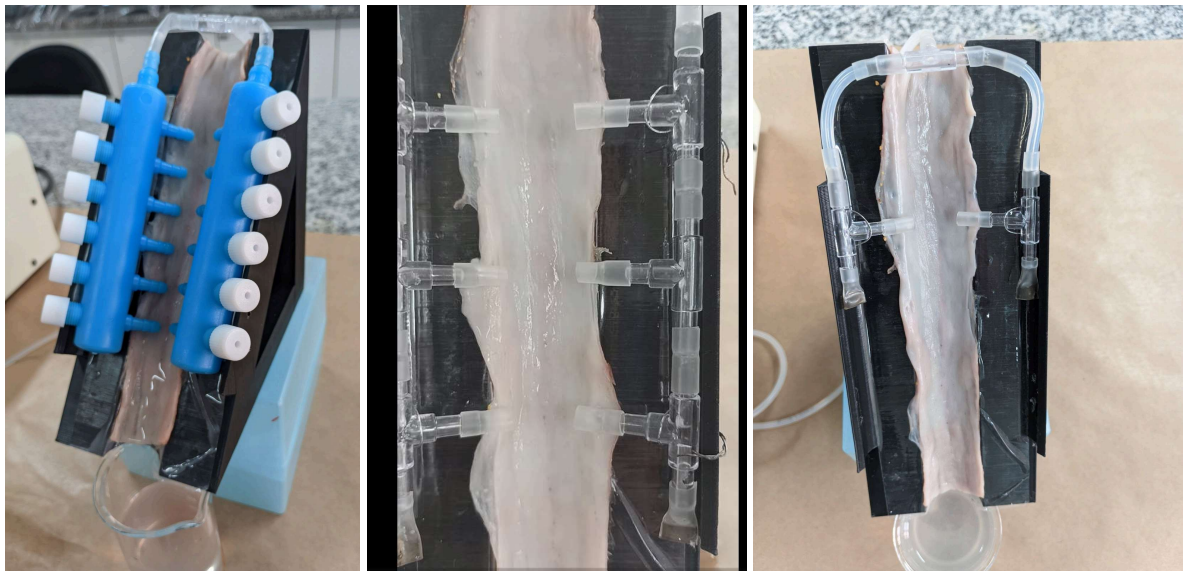
Na bomba peristáltica foi possível definir um fluxo mínimo de 0,6 mL/min, portanto, esse foi o fluxo utilizado durante os testes.

Na primeira configuração, utilizaram-se dois conectores laterais com seis torneiras ajustáveis. Os conectores foram posicionados ao longo da parede lateral do aparelho para permitir que a saliva artificial gotejasse sobre toda a mucosa. Contudo, a saliva fluiu apenas pela última torneira, deixando as torneiras acima sem gotejamento da saliva.

No segundo modelo testado, foram utilizados seis conectores em T, sendo três em cada lado do aparato, porém a saliva apenas fluía pelo último conector.

A terceira configuração foi formada apenas com um conector em T em cada lado do molde 3D, e foi realizado um teste para verificar se todo o comprimento da mucosa receberia a saliva, o qual, obteve sucesso. A configuração final usada para o teste de escoamento de fluidos está representada na Figura 7.

Figura 7 – Configurações dos tubos e conectores testados para o teste de escoamento de fluidos. (Imagem à esquerda) Dois conectores laterais com seis torneiras ajustáveis. (Imagem ao centro) Três conectores em T acoplados a cada lado da mucosa. (Imagem à direita) Um conector em T em cada lado.



Fonte: do autor.

A partir dessa padronização, foi possível estabelecer o modelo experimental final utilizado nos testes de mucoadesão, conforme apresentado na Figura 8.

Figura 8 – Configuração completa do aparato para o teste de mucoadesão em escoamento de fluidos: tubos de 0,8 mm, gotejamento de saliva artificial nos lados superior direito e esquerdo, modelo de mucosa de 20 cm, fluxo de 0,6 mL/min e banho-maria a 37 °C.



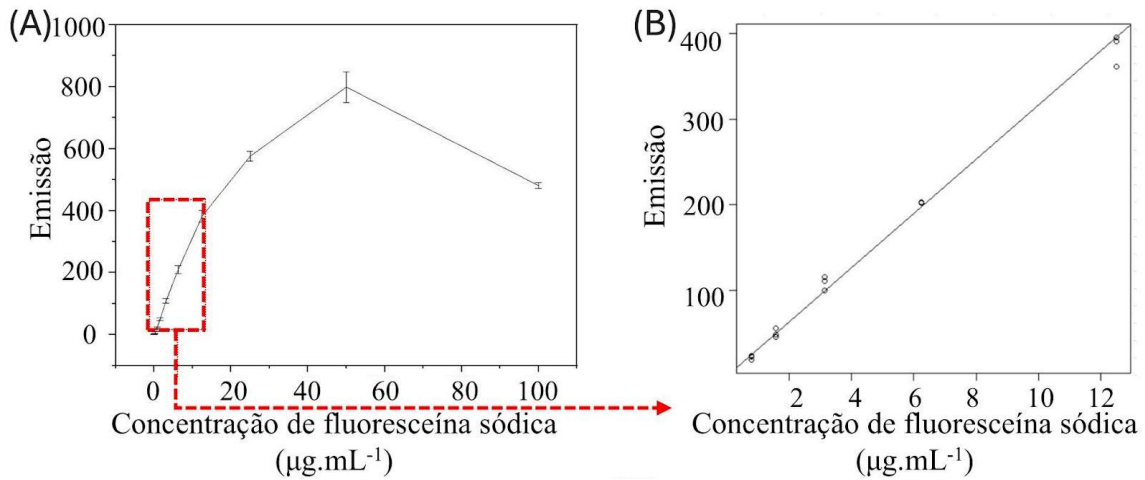
Fonte: do autor.

5.4 VALIDAÇÃO PARCIAL DO MÉTODO ANALÍTICO PARA A QUANTIFICAÇÃO DE FLUORESCÉINA SÓDICA

5.4.1 Linearidade

Os valores de emissão foram plotados em relação à concentração de fluoresceína sódica (Figura 9A) para selecionar a faixa de linearidade (Figura 9B) de $0,78125 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ a $12,50000 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (Tabela 10).

Figura 9 – Valores de emissão de solução de fluoresceína sódica de 0 a 100 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, registradas a 511 nm, após excitação a 460 nm (imagem à esquerda) e ampliação da faixa de linearidade encontrada (imagem à direita).



Fonte: do autor.

Tabela 10 – Emissão da fluoresceína sódica em diferentes concentrações

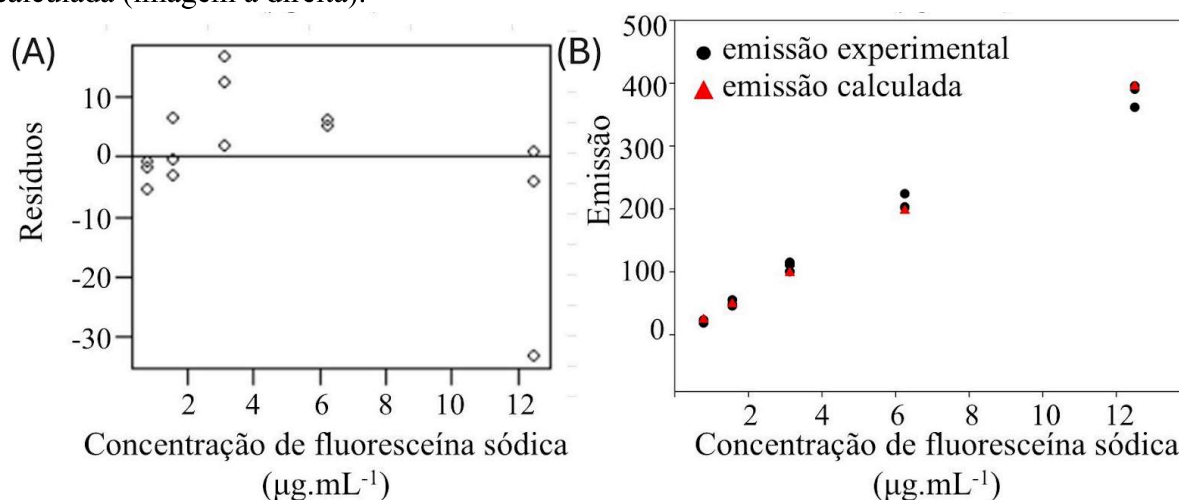
Concentração de fluoresceína sódica ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	Emissão					
	n1	n2	n3	Média	DP	DPR (%)
0.78125	22.3254	18.8078	23.5672	21.5668	2.4687	11.4469
1.56250	55.4328	48.4624	45.9987	49.9646	4.8932	9.7933
3.12500	115.2126	115.2126	100.2327	108.8126	7.7242	7.0986
6.25000	224.1705	224.1705	202.2278	209.8829	4.8932	5.9004
12.5000	395.7124	390.7124	361.5602	382.5955	2.4687	4.8097

Fonte: do autor.

Os valores de emissão foram submetidos ao teste de Grubbs, que indicou o valor n2 6,250000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ (224,1705) como um outlier ($p = 0,03944$), sendo eliminado para ajuste do desvio padrão. Os dados apresentaram normalidade residual ($p = 0,4794$ no teste de Shapiro-Wilk), mas não apresentaram homogeneidade de variâncias ($p = 0,0485$ no teste de Bartlett), portanto, o ajuste foi realizado pelo método dos mínimos quadrados ponderados utilizando o Software R. Obteve-se equação $Y = 31,6165x - 0,3740$, com coeficiente

de correlação 0,9956. O limite de detecção (LD) e o limite de quantificação (LQ) foram $0,5380 \mu\text{g.mL}^{-1}$ e $1,6302 \mu\text{g.mL}^{-1}$, respectivamente. Como o LQ foi maior que o ponto mais baixo da curva padrão, o intervalo de trabalho foi de $1,6302 \mu\text{g.mL}^{-1}$ a $12,50000 \mu\text{g.mL}^{-1}$. O coeficiente angular foi significativo ($p = 5,99 \times 10^{-14}$), os resíduos apresentaram distribuição aleatória (Figura 10A) e houve boa correlação entre a emissão experimental e a emissão calculada (Figura 10B).

Figura 10 – Adequação do modelo de regressão linear demonstrada pela distribuição aleatória de resíduos (imagem à esquerda) e boa correlação entre emissão experimental e emissão calculada (imagem à direita).



Fonte: do autor.

5.4.2 Seletividade

Não houve diferença significativa entre a emissão da solução de fluoresceína sódica $2 \mu\text{g.mL}^{-1}$ e a da suspensão com saliva, mucosa e gel de policarbofil 0,2%, sendo ambas superiores à da suspensão sem fluoresceína.

Tabela 11 – Valores de emissão de misturas de formulações, mucosas e saliva simulada, contendo ou não fluoresceína sódica.

Amostra	Valores de emissão				
	n1	n2	n3	Média	DP
Saliva simulada + gel de policarbofil + mucosa + fluoresceína	99.5609	113.3442	102.8215	111.9086	18.6350
Fluoresceína + Saliva Simulada	79.6344	70.8294	109.5978	86.6872	20.3237
Saliva simulada + gel de policarbofil + mucosa	0.1612	0.2364	0.2467	0.2148	0.04668
Saliva simulada	1.0318	0.3703	0.3789	0.5937	0.3795

Fonte: do autor.

5.5 RESULTADOS DO TESTE DE ESCOAMENTO DE FLUÍDOS

Os resultados de mucoadesão foram expressos como massa de fluoresceína sódica quantificada (μg), dispostos na Tabela 12.

Tabela 12 – Quantidade de fluoresceína liberada da membrana da mucosa após 5 minutos.

Grupo	Massa de fluoresceína sódica (μg)				
	n1	n2	n3	Média	DP
PP 0.2	642.4298	756.4493	827.1288	742.2257	93.4991
Solução Salina	684.4085	339.3529	835.9699	639.9104	221.6837

Fonte: do autor.

A avaliação da mucoadesão foi realizada indiretamente, por meio da quantificação da fluoresceína sódica liberada da superfície da mucosa após cinco minutos de exposição ao

escoamento, sendo que uma menor liberação de fluoresceína é interpretada como indicativo de maior retenção do material na mucosa, ou seja, maior capacidade mucoadesiva.

A média de fluoresceína liberada pela formulação com policarbofil foi de 742,23 µg, enquanto a solução controle apresentou uma média inferior, de 639,91 µg. Com base nos resultados obtidos nos testes de mucoadesão utilizando o método de escoamento de fluidos, é possível visualizar que a formulação contendo 0,2% de policarbofil demonstrou desempenho inferior em termos de adesão à mucosa esofágica suína, quando comparada à solução salina e fluoresceína. Esse resultado sugere uma possível interação adversa entre a fluoresceína e o policarbofil; tal interação pode ter comprometido a estrutura do gel, reduzindo sua capacidade de adesão à mucosa.

Além disso, a solução salina apresentou uma dispersão significativa nos valores de liberação de fluoresceína entre as replicatas, o que pode ser atribuído à baixa interação entre a formulação e a mucosa, resultando em maior influência de fatores aleatórios como o fluxo do fluido, pequenas variações na textura da mucosa ou mesmo na aplicação da amostra.

6 CONCLUSÃO

Os testes de mucoadesão pelo método de escoamento de fluidos indicaram que a formulação contendo policarbofil a 0,2% e fluoresceína sódica não apresentou desempenho superior ao da solução salina na mucosa esofágica suína. Esse resultado sugere que, nas condições específicas testadas, a eficácia do policarbofil foi comprometida, visto que uma maior liberação do marcador indica menor mucoadesão.

Considerando que a mucoadesão é crucial para a eficácia terapêutica em sistemas de liberação controlada ou prolongada, onde o tempo de residência na mucosa é determinante, estudos futuros são essenciais. Para isso, recomenda-se investigar outras concentrações de policarbofil para otimizar o desempenho; utilizar métodos complementares de avaliação de mucoadesão e marcadores alternativos; aprofundar a análise da compatibilidade e interação entre o polímero, a mucina e as substâncias auxiliares; além de aumentar o número de replicatas e comparar o policarbofil com outros polímeros de referência em diferentes condições fisiológicas (como variações de pH e temperatura), fornecendo uma compreensão mais abrangente e robusta do comportamento mucoadesivo.

Em suma, conclui-se que, nas condições específicas do teste, a formulação com policarbofil a 0,2% foi ineficaz, devido a uma provável incompatibilidade com a fluoresceína, o que ressalta a relevância da otimização da formulação e do método analítico para garantir resultados confiáveis e representativos.

REFERÊNCIAS

ASHFORD, M. Trato gastrointestinal- fisiologia e absorção de fármacos. *In: AULTON, M. E.; TAYLOR, K.M.G. Delineamento de Formas Farmacêuticas*. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p. 606-640.

BIZERRA, A.; SILVA, V. Sistemas de Liberação Controlada: Mecanismos e Aplicações. *In: Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA*, Três Lagoas, vol. 3, n.2, 2016.

BOSE, A. *et al.* **Fluorescence spectroscopy and its applications: A Review**. Índia: 2018.

CARVALHO, F. C. *et al.* Plataformas Bio(Muco) Adesivas Poliméricas Baseadas em Nanotecnologia para Liberação Controlada de Fármacos- Propriedades, Metodologias e Aplicações. *In: Polímeros*, vol. 24, n. 2, 2014. p. 203- 213.

CARVALHO, F. *et al.* **Sistemas Mucoadesivos para Liberação de Fármacos**. Araraquara.

Farmacopeia Brasileira 7ª edição: volume I. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Brasília: Anvisa, 2024.

Formulário nacional da farmacopeia brasileira. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2.ed. Brasília: Anvisa, 2012.

FU, M.; FILIPPOV, S. K.; WILLIAMS, A. C.; KHUTORYANSKIY, V. V. **On the mucoadhesive properties of synthetic and natural polyampholytes**. *Journal of Colloid and Interface Science*, [s. l.], vol. 659, p. 849–858, Apr. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2023.12.176>.

GITTINGS, S. **Development of Biorelevant Simulated Salivary Fluids for Application in Dissolution Testing**. 2016. Tese (Doutorado em Filosofia)- Universidade de Nottingham, 2016.

GRAHAM, N. B. Polymeric Inserts and Implants for the Controlled Release of Drugs. *In: The British Polymer Journal*, vol. 10, 1978.

GRONNIER, C.; COLLET, D. Anatomía Quirúrgica del Esófago. *In: EMC - Técnicas Quirúrgicas - Aparato Digestivo*, v. 35, n. 2, p. 1–12, 2019. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1282-9129\(19\)41985-5](https://doi.org/10.1016/S1282-9129(19)41985-5)

KALDYBEKOV, D. B. *et al.* Mucoadhesive maleimide-functionalised liposomes for drug delivery to urinary bladder. *In: European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* vol. 111, 2018. p. 83-90. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.09.039

KRAUSE, L. *et al.* The challenges of drug delivery to the esophagus and how to overcome them. *In: Expert Opinion on Drug Delivery*, 2022. DOI: 10.1080/17425247.2022.2033206

LYRA, M. A. M. *et al.* **Sistemas Matriciais Hidrofilicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos.** São Paulo: Lat. Am. J. Pharm. 26 (5): 784-93, 2007.

MARQUES, M. R. C. *et al.* **Simulated Biological Fluids with Possible Application in Dissolution Testing.** 2011. DOI: 10.14227/DT180311P15. Acesso em: 14 de maio de 2025.

MORALES, J. O.; MCCONVILLE J. T. Manufacture and Characterization of Mucoadhesive Buccal Films. *In: European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2011. p. 187-199. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2010.11.023>

PEREIRINHA, P. R. R.; FIGUEIRAS, A. R. R. Desenvolvimento de Sistemas Mucoadesivos para a Administração Controlada de Fármacos. *In: Boletim Informativo Geum*, vol. 7, n. 2, 2016. p. 63-81.

RAJASEKAR, M. **Recent development in fluorescein derivatives.** Elsevier, 2020.

SMART, J.D. **The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion.** Brighton: Adv Drug Deliv Rev, 2005. PMID: 16198441. DOI: 10.1016/j.addr.2005.07.001. Acesso em: 22 de abril de 2025.

SAKATE, M. *et al.* Avaliação do tempo de trânsito esofágico pelo ultrassom: influência do gênero e índice de massa corpórea. *In: Radiol Bras.*, 2011. p. 360- 362.

SAKATE, M. *et al.* Um novo método de avaliação do tempo esofágico com ultra-sonografia por abordagem externa. *In: SAKATE, M. et al. Radiologia Brasileira vol. 41.* 2008. p. 309-312.

SILVA, J. B. *et al.* Assessing Mucoadhesion in Polymer Gels: The Effect of Method Type and Instrument Variables. *In: Polymers*, 2018. DOI: 10.3390/polym10030254.

SMART, J.D. **The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion.** Brighton: Elsevier, 2005. DOI: 10.1016/j.addr.2005.07.001.

THOMSON, W.M., BENN, A.M.L. **Saliva: an overview.** Nova Zelândia: ResearchGate, 2014

TORIBATA, N. W. *et al.* Human Gastric Mucin. *In: The Journal of Biological Chemistry vol. 268*, No. 8, 1993. p. 5879- 5885.

VÖLZ, L. **Hidrogéis Mucoadesivos de Nistatina para Tratamento da Mucosite Oral.** Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2022.

ZHU, Z. *et al.* **The development of polycarbophil as a bioadhesive material in pharmacy.** China: Elsevier, 2013.