

# Mucoadesivo libera fármacos para tratamento odontológico

Membranas de nanofibras de alta adesão são aplicadas diretamente no local da infecção

LUIZ SUGIMOTO

sugimoto@reitoria.unicamp.br

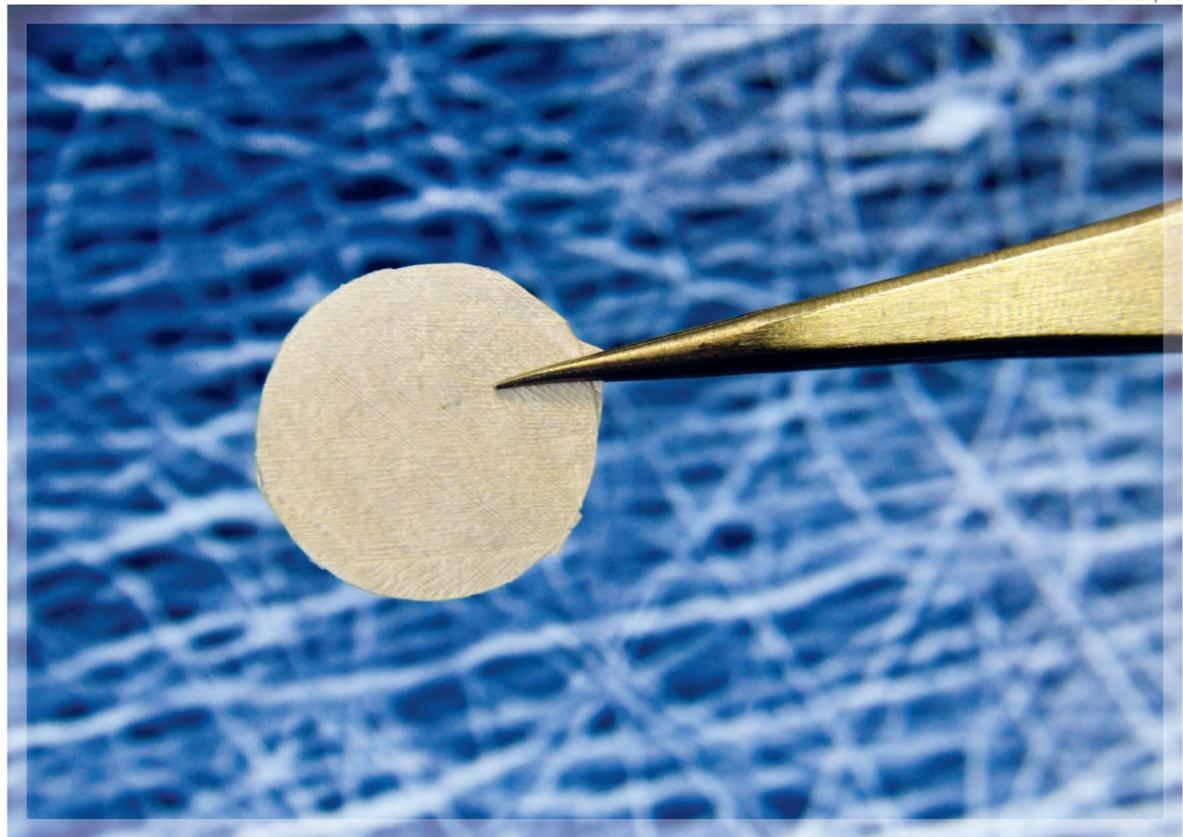
Uma opção inovadora para a área odontológica em termos de novos materiais é apresentada em tese de doutorado desenvolvida na Unicamp: são membranas de nanofibras de alta adesão para liberação bucal de fármacos, voltadas neste caso ao tratamento de infecções na gengiva. Este tipo de dispositivo mucoadesivo é aplicado diretamente no local da infecção, liberando o antibiótico em doses infinitamente menores que no tratamento convencional, com a redução proporcional de efeitos colaterais ao paciente – e que pode ser estendido à área médica, dependendo do medicamento a ser incorporado. A pesquisa é de autoria de Silvia Vaz Guerra Nista, orientada pela professora Lucia Helena Innocentini Mei, na Faculdade de Engenharia Química (FEQ) da Unicamp.

Silvia Nista informa que as doenças periodontais são bastante comuns, afetando em torno de 54% dos indivíduos entre 15 e 19 anos de idade, e 67% entre 35 e 44 anos. “As infecções na gengiva geralmente começam com uma gengivite e vão progredindo até atingir a raiz e a estrutura de apoio do dente, criando o que chamamos de bolsa periodontal que pode levar à sua perda. São doenças propiciadas pela falta de higienização correta dos dentes e por vários outros fatores, sendo o cigarro um dos principais; mas também por hereditariedade, gravidez, variação hormonal, comprometimento do sistema imunológico como no HIV, etc.”.

Segundo a pesquisadora, o tratamento de casos mais graves é difícil e custoso, realizando-se uma raspagem na raiz do dente para remoção do tártaro e, sob a margem gengival, curetagem e alisamento radicular; aplicação de bactericidas no local; e ingestão de antibióticos para eliminar as bactérias. Dependendo do tamanho da bolsa periodontal causada pelas bactérias anaeróbicas, pode ser necessária até uma cirurgia. “Um problema sério no tratamento convencional está nas dosagens muito altas de antibióticos, entre 750 e 1.500 miligramas diárias, via oral. Isso traz efeitos colaterais como gastrointestinais (náuseas, diarreia, constipação), alterações do humor, insônia, depressão, confusão mental. Se a pessoa não tem condições para pagar o tratamento, a doença leva à perda do dente e, por conta disso, à baixa autoestima e ao isolamento social.”

O objetivo da pesquisa de doutorado, salienta Silvia Nista, foi desenvolver membranas de nanofibras com material mucoadesivo para liberação de antibiótico, visando em princípio a aplicação *in situ* em gengivas infeccionadas. “Os revestimentos mucosos (em cavidade bucal, nasal, ocular, retal, vaginal) são considerados sítios potenciais para a administração de drogas, com várias vantagens em relação à administração oral. Dentre as mucosas, a bucal é a mais aceita pelos pacientes, mas apresenta grandes desafios para a comunidade científica, como a baixa eficácia dos sistemas adesivos e da liberação controlada de fármacos, além do indesejado efeito de liberação imediata de toda a carga do fármaco (*burst release*).”

A autora da tese desenvolveu diversas membranas de nanofibras de alginato e quitosana, que são polímeros naturais mucoadesivos, para uso intracorpóreo, e também uma membrana com um núcleo de acetato de celulose e revestida com os mesmos polímeros, para uso extracorpóreo. “É necessário que sejam mucoadesivos para que fiquem em contato com o sítio ativo, onde precisam atuar, promovendo a liberação contínua do



Fotos: Antonio Scarpinetti

O mucoadesivo desenvolvido pela pesquisadora: biopolímeros na composição

fármaco por tempo prologando. As membranas foram carregadas com o fármaco metronidazol (MTZ), um antibiótico amplamente utilizado no tratamento da periodontite.”

Silvia conta que várias empresas estão envolvidas no desenvolvimento e comercialização de tecnologias de liberação de fármaco, com base no sistema via transmucosa oral, porém uma das maiores limitações associadas com estes sistemas é a dificuldade de sua fixação no local de absorção. “Por isso, focamos nossa pesquisa no desenvolvimento de um dispositivo de liberação com alta adesão, utilizando sistemas mucoadesivos de biopolímeros. A quitosana e o alginato são biopolímeros bem conhecidos, biocompatíveis, biodegradáveis, permitindo várias aplicações farmacêuticas e biomédicas. Deve-se enfatizar também que os polímeros utilizados são solúveis em água e, dessa forma, não citotóxicos (como foi demonstrado nos testes realizados), dispensando processos adicionais para extração de solvente residual.”

Para o tratamento, acrescenta a pesquisadora, faz-se a curetagem na área infeccionada e coloca-se a membrana dentro da bolsa periodontal, entre o dente e a gengiva. “Nos testes simulando as condições reais de aplicação dos dispositivos na cavidade oral (desempenho por tempo e força de mucoadesão e por adsorção de mucina), as membranas ficaram aderidas por 24 horas à mucosa bucal de porco, que é comumente utilizada para simulações. Como as membranas são biocompatíveis e bioabsorvíveis pelo organismo, não há necessidade de removê-las depois da liberação do fármaco.”

## DOSAGEM ÍNFIMA

Silvia Nista comparou seus resultados com trabalhos na literatura relatando a administração de antibiótico em dosagens de 750mg/dia e constatou que as membranas exigem uma quantidade 1.500 vezes menor para atingir a mesma concentração *in situ*. “Quando o paciente toma um comprimido do medicamento, há todo um metabolismo envolvendo o fígado, que chamam de primeira passagem hepática, reduzindo esta concentração. A quantidade de princípio ativo que chega à gengiva é muito pequena, além de causar todos os efeitos colaterais.”

A autora da tese explica que as membranas foram produzidas através da técnica de eletrofiação com solução polimérica aquosa, que resulta em fibras com diâmetros em escala nanométrica, o que aumenta a área de contato com o local de infecção onde será liberado o medicamento. “Unindo esta característica nano (alta área de contato) com o polímero mucoadesivo, constatamos que a adesão é duas vezes maior do que de filmes poliméricos normais. Nos testes, o dispositivo de alginato foi aquele que apresentou melhores resultados com o metronidazol.”

Conforme a pesquisadora, o processo de eletrofiação para produção de nanofibras poliméricas é muito atrativo devido à sua metodologia de baixo custo, produzindo nanofibras a partir de uma grande variedade de materiais, de um modo relativamente simples, repetitivo e de fácil construção, sendo o único método que pode ser desenvolvido para produção em escala industrial.

Quanto à membrana de acetato de celulose para uso extracorpóreo, a pesquisadora observa que ela pode ser utilizada em fase inicial da periodontite, na parte externa da gengiva, visto que a bolsa periodontal ainda não terá se formado. “Na verdade, o metronidazol foi nosso fármaco modelo, mas é possível a incorporação de outros medicamentos neste dispositivo. Ele pode ser aderido em qualquer região da mucosa bucal (bochecha, palato, sublingual) para liberar qualquer outro fármaco, proteínas, peptídeos, insulina, calcitonina, hormônios, analgésicos, enzimas, esteroides, agentes cardiovasculares ou mesmo um fármaco antitumoral, reduzindo os efeitos colaterais provocados por medicamentos quimioterápicos. Apenas testes específicos para cada fármaco são necessários.”

## MATERIAL INÉDITO

A professora Lucia Helena Innocentini Mei, do Departamento de Engenharia de Materiais e Bioprocessos da FEQ, afirma que seus parceiros da área odontológica desconhecem técnicas similares à desenvolvida na tese de sua orientada. “Os estudos do meu grupo em colaboração com a FOP [Faculdade de Odontologia de Piracicaba] e Faculdade São Leopoldo Mandic já vêm de dez anos. Eles nos deram suporte realizando os testes para esta pesquisa, para a qual já entramos com pedido de patente junto ao Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI).”

Silvia Nista, que recebeu da Fapesp a bolsa e também recursos para compra de equipamentos, bem como do CNPq, adianta que está iniciando os contatos para viabilizar os testes das membranas de nanofibras em humanos. “Os testes de mucoadesão, tempo de exposição, liberação do fármaco e permeação em mucosa de porco apresentaram bons resultados, mostrando que o material é promissor. Agora é dar continuidade à pesquisa com os testes clínicos. Colegas da área odontológica consideram as membranas ótimas também para outras aplicações, como de anestésicos.”



Silvia Vaz Guerra Nista, autora da tese, e a professora Lucia Helena Innocentini Mei, orientadora: antibióticos na dose certa

## Publicação

**Tese:** “Membranas de nanofibras com alta adesão para liberação bucal de fármacos”

**Autora:** Silvia Vaz Guerra Nista

**Orientadora:** Lucia Helena Innocentini Mei

**Unidade:** Faculdade de Engenharia Química (FEQ)