

CAVIDADE BUCAL COMO UMA VIA DE ADMINISTRAÇÃO ALTERNATIVA: CARACTERIZAÇÃO E PRINCIPAIS FORMAS FARMACÊUTICAS CONVENCIONAIS E NANOESTRUTURADAS

Data de aceite: 02/10/2023

Igor Frederico da Silveira Ramos

Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.
<http://lattes.cnpq.br/9104856492699059>

Thais Cruz Ramalho

Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.
<http://lattes.cnpq.br/6059695116735885>

Irisvaldo Lima Guedes

Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.
<http://lattes.cnpq.br/1119703677577946>

Ivana Pereira Santos Carvalho

Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.
<http://lattes.cnpq.br/3367820885169851>

André Luís Menezes Carvalho

Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.
<http://lattes.cnpq.br/6874869711888371>

RESUMO: Introdução: A mucosa bucal é um sítio de ação muito promissor para administração de substâncias ativas e, por isso, vem se tornando muito atrativa como alvo de formulações para *Drug delivery* local e sistematicamente. Esta via de administração apresenta algumas vantagens quando comparadas com a via oral, é possível evitar a irritação gástrica, a degradação enzimática do fármaco e, principalmente, evitar o metabolismo de primeira passagem. **Objetivo:** Discutir sobre a cavidade bucal como alternativa de via de administração e apresentar as suas principais formas farmacêuticas convencionais e nanoestruturadas. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura. As bases de dados utilizadas foram: ScienceDirect, MDPI, Springer e Pubmed nos últimos 10 anos de publicação. Foram incluídos trabalhos publicados na íntegra nos idiomas inglês e português. Os critérios de inclusão foram artigos publicados na íntegra nos idiomas inglês e português. Foram excluídas publicações incompletas, duplicadas entre as bases de dados. **Resultados:** Existem muitas formas farmacêuticas para administração bucal de forma convencional, como comprimidos e filmes. As formas nanoestruturadas

encontradas foram: Nanopartículas poliméricas, Carreadores lipídicos nanoestruturados (NLC), Nanopartícula lipídica sólida, Nanopartículas de PLGA revestidas com quitosana, Nanopartículas de metálicas (ouro, prata e paládio). **Conclusão:** A cavidade oral é considerada uma excelente via de administração devido a facilidade de absorção dos medicamentos pela mucosa oral. Existem diversas formas farmacêuticas convencionais e nanoestruturadas para aplicação em mucosa oral.

PALAVRAS-CHAVE: Mucosa bucal, Entrega bucal, Formas farmacêuticas bucais, Mucoadesivo e nanopartículas.

ORAL CAVITY AS AN ALTERNATIVE ROUTE OF ADMINISTRATION: CHARACTERIZATION AND MAIN CONVENTIONAL AND NANOSTRUCTURED PHARMACEUTICAL FORMS

ABSTRACT: Introduction: The buccal mucosa is a very promising site of action for the administration of active substances and, therefore, has become very attractive as a target for formulations for local and systematic drug delivery. This route of administration has some advantages when compared to the oral route, it is possible to avoid gastric metabolism, the enzymatic manipulation of the drug and, mainly, to avoid first-pass metabolism. **Objective:** Discuss oral occupation as an alternative route of administration and to present its main conventional and nanostructured pharmaceutical forms. **Methodology:** This is a literature review. The databases used were: ScienceDirect, MDPI, Springer and Pubmed in the last 10 years of publication. Articles published in full in English and Portuguese were included. Inclusion criteria were articles published in full in English, Portuguese and Spanish. Incomplete publications, duplicated between databases, were excluded. **Results:** There are many pharmaceutical forms for oral administration in a conventional way, such as tablets and films. The discovered nanoparticles were: polymeric nanoparticles, nanostructured lipid carriers (NLC), solid lipid nanoparticles, PLGA nanoparticles coated with chitosan, metallic nanoparticles (gold, silver and palladium). **Conclusion:** The oral cavity is considered an excellent route of administration due to the ease of absorption of drugs by the oral mucosa. There are several conventional and nanostructured pharmaceutical forms for application in the oral mucosa.

KEYWORDS: Buccal mucosa, Bucal delivery, Bucal dosage forms, Mucoadhesive e nanoparticle.

1 | INTRODUÇÃO

A mucosa oral é dividida, anatomicamente, por diferentes camadas de origem embrionária: o epitélio, membrana basal, e a lâmina própria (WAASDORP et al., 2021). O epitélio se caracteriza com estratificado pavimentoso e pode ser do tipo não queratinizado, para-queratinizado ou queratinizado (WANG et al., 2019). A membrana basal é o limite entre a camada basal do epitélio e os tecidos conjuntivos. A lâmina própria é formada por um tecido conjuntivo composto por fibras colágenas, fibroblastos, células de defesa, vasos sanguíneos e nervos (DAWSON et al., 2013). Os tecidos interagem por meio das papilas conjuntivas da lâmina própria e as cristas epiteliais que se formam no epitélio sobrejacente

(SQUIER et al., 2011).

Sobre o epitélio de revestimento, mucosa se divide em: mastigatória, revestimento e especializada. A mastigatória é encontrada na região de palato duro e gengiva que circunda os dentes inferiores e superiores. Essa mucosa é do tipo queratinizada e está sobreposta a uma lâmina própria rica em tecido conjuntivo fibroso (WANG et al., 2019). Já a mucosa de revestimento é a que recobre inteiramente os lábios e bochechas, ventre da língua e assoalho oral, palato mole e parte da porção lingual do processo alveolar mandibular. Apresenta uma fina camada de tecido epitelial que recobre uma lâmina própria bastante vascularizada (OTSUKA-TANAKA et al., 2013). A mucosa especializada se localiza sobre o dorso da língua. Como função, protege a musculatura lingual, as papilas filiformes e fungiformes (GROEGER et al., 2019).

A mucosa bucal é um sítio de ação muito promissor para administração de substâncias ativas e, por isso, vem se tornando muito atrativa como alvo de formulações para *Drug delivery* local e sistematicamente (ABD EL AZIM et al., 2015; SALEHI & BODDOHI, 2019). O sistema escolhido para o *drug delivery* vai depender da aplicação a qual a droga foi desenvolvida (NICOLAZZO, REED & FINNIN; 2005). Enquanto a mucosa queratinizada (gengiva e palato duro) são ideais para absorção local, a mucosa não queratinizada é mais versátil sendo ideal para absorção sistêmica e/ou local (sublingual e bochechas) (MADHAV et al., 2009; SHAKYA, et al., 2011; PADERNI et al., 2012).

Esta via de administração apresenta algumas vantagens quando comparadas com a via oral, é possível evitar a irritação gástrica, a degradação enzimática do fármaco e, principalmente, evitar o metabolismo de primeira passagem garantido, assim, a melhora da biodisponibilidade da droga (FONSECA-SANTOS & CHORILLI, 2018; SALEHI & BODDOHI, 2019; ADROVER et al., 2020). Além disso, garante uma terapia adequada para aqueles pacientes incapacitados de engolir ou com dificuldades de deglutição (ALQAHTANI et al., 2021). Portanto o objetivo do presente estudo é discutir sobre a cavidade bucal como alternativa de via de administração e apresentar as suas principais formas farmacêuticas convencionais e nanoestruturadas.

2 | METODOLOGIA:

Trata-se de uma revisão de literatura. A busca dos artigos científicos foi realizada nas bases de dados: ScienceDirect, MDPI, Springer e Pubmed. As palavras chaves utilizadas foram: buccal mucosa, bucal delivery, bucal dosage forms, mucoadhesive e nanoparticle. O operador booleano “AND” foi utilizado para fazer o cruzamento das palavras. O período de busca foi dos últimos 10 dez anos de publicação. Os critérios de inclusão foram artigos publicados na íntegra nos idiomas inglês e português. Foram excluídas publicações incompletas, duplicadas entre as bases de dados e as que não condiziam com o escopo da pesquisa.

Para a seleção dos artigos, foram lidos os títulos e resumos de todos os trabalhos encontrados nas bases de dados. Em seguida, os pré-selecionados foram submetidos à leitura do texto completo para a análise final de inclusão.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A adesão de um sistema farmacêutico ao epitélio da mucosa é conhecida como mucoadesão ou bioadesão (HOMBACH, BERNKOP-SCHNURCH, 2010). O processo de mucoadesão é normalmente dividido em duas fases: o estágio de contato e o estágio de consolidação. O contato entre o material e a membrana mucosa marca o início do processo, que inclui o intumescimento e espalhamento da formulação, que leva ao contato com a camada de muco (HAGERSTROM et al., 2003). Em seguida, ocorrem interações químicas (forças de van-der-Waals ou pontes de hidrogênio) entre o material mucoadesivo e o muco (SMART, 2005) (Figura 1).

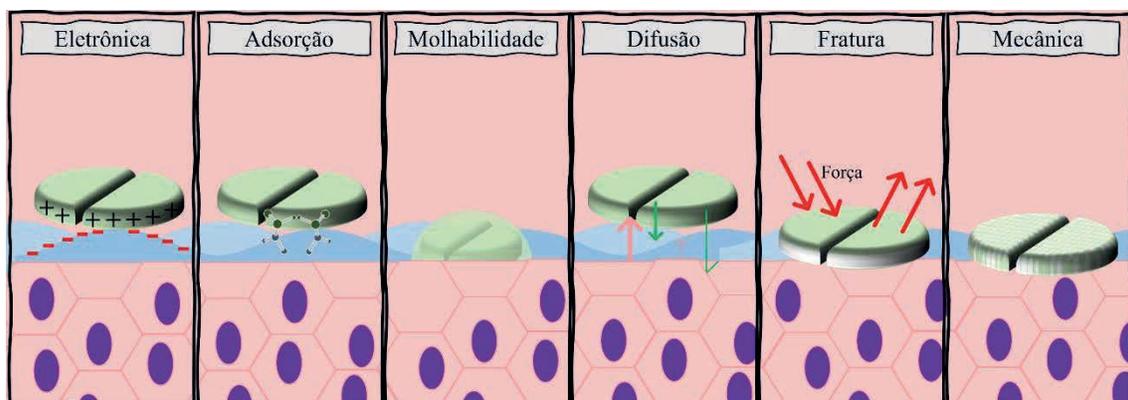


Figura 1. Teorias utilizadas para descrever como os materiais mucoadesivos interagem com a mucosa.

Fonte: Autoria própria.

Nos últimos anos, o interesse na pesquisa de materiais bio-adesivos para o desenvolvimento de formas de administração bucal vem aumentando significativamente. Nesta perspectiva, os polímeros naturais e sintéticos se apresentam como um material proeminente no desenvolvimento de sistemas mucoadesivos, visto que são de baixo custo de obtenção e/ou produção, possuem baixa toxicidade e alta biocompatibilidade aos tecidos humanos, além de possuírem características estruturais que incluem alto peso molecular, flexibilidade de cadeia, cargas aniônicas ou catiônicas fortes e grupos funcionais com alta afinidade a água (-OH, -NH₂) (DA SILVEIRA RAMOS et al., 2021; DA SILVEIRA RAMOS et al., 2023).

Além disso, formulações contendo estes materiais são capazes de manter um contato próximo e prolongado com a mucosa otimizando a biodisponibilidade da droga

(ABRUZZO et al., 2017). Existem muitas formas farmacêuticas para administração bucal, como comprimidos, filmes, géis, adesivos, sprays e pastas (HEARNDEN et al., 2012).

Formulações comumente utilizadas

Comprimidos

Comprimidos mucoadesivos e orodispersivos são, de acordo com a FDA (*Food and Drug Administration*), “formas farmacêuticas sólidas que contém substâncias ativas as quais se desintegram rapidamente, normalmente em poucos segundos, quando colocados sob a língua” (FDA, 2008). Já a Farmacopeia Europeia define essas formas farmacêuticas como “comprimidos não revestidos destinados a serem colocados na boca, onde se dispersão rapidamente antes de serem colocados na boca” (Ph Eu, 2008).

O mecanismo de Drug delivery através das matrizes hidrofílicas ocorre com o intumescimento do polímero após o contato com o meio aquoso, o que leva a formação de uma camada de gel na superfície do comprimido. Após o intumescimento ocorre o emaranhamento mecânico, expondo os sítios de bioadesividade onde ocorrem as ligações de hidrogênio e/ou a interação eletroestática entre o polímero e a mucina (Figura 2).



Figura 2. Processo de desintegração dos comprimidos orodispersivos.

Fonte: Autoria própria.

Por fim, essas formas farmacêuticas possuem as vantagens de serem estáveis, dispensar a necessidade de água para sua administração, a dosagem ser precisa, rápida absorção o que aumenta a biodisponibilidade e reduz o tempo de efeito, redução do risco de metabolismo de primeira passagem, a fácil fabricação e transporte, administração facilitada para determinadas populações como idosos e crianças, e redução do risco de sufocamento (SHARMA, CHOPRA, BEDI, 2012; AWASTHI et al., 2013; SHARMA et al., 2014; SOTOYAMA et al., 2017).

Filmes

Atualmente, a presença dos filmes orodispersíveis (ODFs) no mercado farmacêutico está aumentando. Esse tipo de forma farmacêutica oral é inovador. ODFs “são definidos como filmes com uma ou mais camadas de materiais adequados destinados a aplicação na cavidade bucal, onde se desintegram rapidamente”, de acordo com a edição da Farmacopeia Europeia (2021). Em geral, são feitos de polímero(s) bioadesivos com ou sem plastificante (BALA et al., 2013; KARKI et al., 2016).

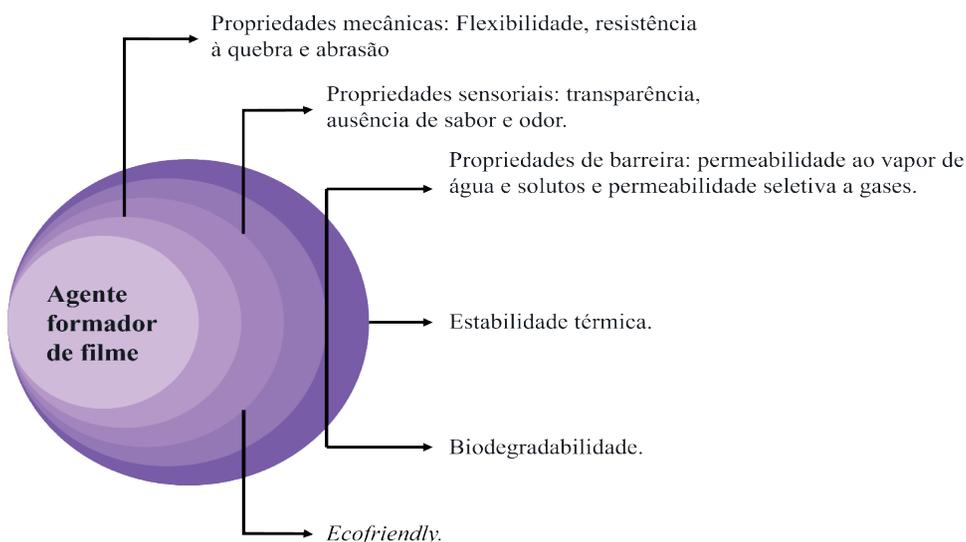


Figura 3. Características essenciais para um bom polímero formador de filmes.

Fonte: DA SILVEIRA RAMOS, 2023.

A preparação de ODFs pode ser feita com vários polímeros diferentes, os naturais como o amido, a pectina e as maltodextrinas; os semissintéticos como a hidroxipropilcelulose (HPC), a carboximetilcelulose (CMC) e a hidroximetilpropilcelulose (HPMC) e os sintéticos, polivinilpirrolidona (PVP), ácido polilático (PLA), álcool polivinílico (PVA) (BORGES et al. 2015; CHAIWARIT et al., 2022).

Os filmes orodispersivos são capazes de liberar o fármaco diretamente no epitélio bucal. Eles ganharam relevância no setor farmacêutico porque são fáceis de usar, dando conforto ao paciente e, conseqüentemente, aumentando a adesão a terapia (MONTEROPADILLA, VELAGA, MORALES, 2017). O tamanho pequeno (1-3 cm²), espessura (até 1 mm) o conforto, a facilidade de aplicação, o armazenamento, o manuseio e a possibilidade de ingerir sem ou pouca água os tornam excelentes métodos de liberação de medicamentos (KIANFAR et al., 2012; BALA et al., 2013).

Principais formulações nanoestruturadas utilizadas na mucosa oral:

A nanotecnologia tem mostrado uma grande capacidade de atingir áreas específicas do corpo e controlar a liberação de fármacos. Os exemplos mais comuns de nanossistemas utilizados como veículos de entregas e liberação de fármacos são nanopartículas poliméricas, nanopartículas lipídicas sólidas, lipossomas, micelas e dendrímeros (Haleem et al., 2023).

O uso dos nanossistemas é uma estratégia promissora para superar as desvantagens da administração das formulações convencionais na mucosa oral, pois são capazes de garantir uma liberação controlada e/ou prolongada do fármaco oralmente (Morales & Brayden, 2017). Além disso, esses sistemas nanométricos são capazes de garantir a proteção do fármaco contra a degradação enzimática, aumentar a taxa de difusão do fármaco através da camada de muco e da diluição do fármaco na saliva, porque aderem à mucosa oral, prolongando o tempo de permanência e contato com esta, e aumenta a eficácia do fármaco (Macedo et al., 2020; Vyas et al., 2023).

Entretanto, poucos estudos têm sido realizados para demonstrar as possíveis interações que possam existir entre nanossistemas e os tecidos da mucosa oral, principalmente na ausência de estabilizadores que podem influenciar a característica da formulação de entrega de fármacos na mucosa oral, onde o fluxo de saliva representa grande desafio para uma administração eficaz (Nair et al., 2023). Qualquer mudança no volume e no fluxo da saliva pode acarretar diluição, alterações de pH e degradação enzimática causando uma exposição residual não uniforme do fármaco (Esposito et al., 2020).

Desta forma, para avaliar a entrega e aumento da eficácia de fármacos ou compostos naturais sobre a mucosa oral, foram selecionados estudos conforme os critérios de inclusão definidos na metodologia e apresentados no Quadro 1.

Fármaco ou composto natural	Nanossistema	Atividade farmacológica avaliada	Referência
Rebamidida	Nanopartículas de PLGA revestidas com quitosana	Mucosite oral	Takeuchi et al. (2018)
Nistatina	Nanopartículas poliméricas de PLGA, PLA e Alginato	Candidíase oral	Roque et al. (2018)
Triancinolona	Carreadores lipídicos nanoestruturados (NLC)	Inflamação oral	Kraisit & Sarisuta (2018)

Ouro, prata e paládio	Nanopartículas metálicas	Lesões liquenóides orais	Sasabe et al. (2020)
Doxorrubicina	Nanopartículas de quitosana/ácido hialurônico modificadas com catecol	Células cancerígenas orais	Pornpitchanarong et al. (2020)
Oxaluplatina	Nanopartículas de quitosana	Tumores orais	Matos et al. (2020)
Ácido 5-aminolevulínico e DNA plasmidial do gene GBAS	Nanopartículas de quitosana	Carcinomas epidermóides orais	Wang, Li & Liu (2021)
Extrato da fruta <i>Pouteria caimito</i>	Nanopartículas de prata biogênicas e nanoesferas núcleo-casca	Câncer bucal	Veeramani et al. (2021)
Fluconazol	Nanopartículas lipídicas sólidas	Candidíase bucal	Kraisit et al. (2021)
Cisplatina	Nanopartículas de ouro	Carcinoma epidermóide oral	Zeng et al. (2021)
Curcumina	Nanopartículas de quitosana/alginato de sódio	Cárie dentária e infecções	Silvestre et al. (2023)
Fisetina	Nanopartículas de zeína reticuladas de ácido hialurônico / fucoidano	Câncer oral	Moustafa et al. (2023)
Prata	Nanopartículas de prata de goma arábica	Cárie dentária	Ahmed et al. (2023)

Quadro 1. Estudos com fármaco ou compostos naturais carregados em nanossistemas com atividade farmacológica sobre patologias da mucosa oral.

Fonte: autoria própria.

As nanopartículas lipídicas apresentam muitas vantagens para liberação de fármacos como: os lipídios empregados são semelhantes aos fisiológicos e são considerados seguro para administração oral e tópica; a matriz sólida à temperatura ambiente e corporal garante proteção físico-química dos fármacos encapsulados, assegurando uma liberação controlada; aumento da biodisponibilidade do fármaco; entrega do fármaco no local de

ação e facilidade de amplificação dos métodos de produção (Nguyen et al., 2022).

Diante disso, muitos estudos utilizaram nanopartículas lipídicas para carregamento de fármacos ou compostos naturais para entrega bucal, a exemplo de Mendes et al. (2013) que desenvolveu carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) com aproximadamente 200 nm tamanho de partículas e alta eficiência de encapsulação do miconazol (>87%). Esse nanossistema foi incorporado em um hidrogel como um sistema alternativo para melhorar a liberação local de miconazol para a mucosa oral. Os resultados demonstraram uma liberação controlada do fármaco a partir do hidrogel contendo CLN quando comparado com a formulação comercial de gel oral. Além disso, o encapsulamento do miconazol na CLN melhorou sua atividade antifúngica contra *Candida albicans*. Desta forma, as CLN garantiram que o miconazol apresentasse o mesmo efeito terapêutico de uma formulação comercial oral em gel, utilizando uma dose 17 vezes menor.

Em outro estudo, Hazzah et al. (2015) formularam nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) para o carregamento da curcumina (Cur) para o tratamento de infecção da mucosa oral. Os resultados mostraram alta eficiência de encapsulamento em todas as formulações (acima de 78%) e quantidade significativa de Cur ficou retida na mucosa, demonstrando a captação preferencial pelo tecido. Ademais, as SLN contendo Cur apresentaram maior atividade antimicrobiana contra as cepas que mais comumente afetam a cavidade oral (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Viridansstrept*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus acidophilus* e *Candida albicans*) em comparação com o composto natural livre. Desta forma, as nanopartículas lipídicas mantiveram a estabilidade química e a atividade microbiológica da Curcumina.

No estudo Kraissit e colaboradores (2021) prepararam nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) para o carregamento do fluconazol como um sistema de liberação bucal de fármacos. O nanossistema apresentou um tamanho das partículas entre 32,86–269,3 nm e eficiência de aprisionamento de 56,69–85,49%. A calorimetria exploratória diferencial indicou que o fármaco foi totalmente incorporado à matriz lipídica e que mudou da forma cristalina para amorfa. Nos estudos de permeação na mucosa bucal porcina demonstrou que o fármaco foi detectado 12 h após a administração no tecido bucal e na câmara receptora. Além disso, todas as formulações de NLS com fluconazol apresentaram atividade antifúngica *in vitro* contra *Candida albicans*, demonstrando ser um promissor transportador de fármacos para o tratamento local e sistêmico da candidíase através da mucosa bucal.

As nanopartículas poliméricas, sintéticas ou naturais, são os nanossistemas mais estudados e testados, pois apresentam propriedades bio e mucoadesivas que podem assegurar um efeito prolongado do fármaco. Dentre os polímeros sintéticos, o PLGA, Polietilenoglicol (PEG), Álcool Polivinílico (PVA), PLA e Policaprolactona (PCL) são os mais utilizados devido à sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e facilidade de serem funcionalizados. Além disso, o Alginato, a Quitosana e a Goma Xantana são os polímeros naturais mais amplamente utilizados (Gao et al., 2022). As nanopartículas poliméricas

podem ser incorporadas em formulações convencionais (por exemplo, enxaguantes bucais, creme e gel dental, sprays orais) e quando cobrirem as superfícies orais, espera-se que forneçam proteção física contra desafios ambientais (Crucho & Barros, 2017).

Takeuchi, Kamiki & Makino (2018) formularam nanopartículas de poli(dl-lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA) revestidas com quitosana como carreador de rebamida, apresentando propriedades superficiais e o tamanho das partículas ($97,0 \pm 36,7$ nm) vantajosas para o tratamento da mucosite oral. No estudo de adsorção de mucina revelou que a capacidade adsorptiva de mucina das nanopartículas revestidas com quitosana foi 2,3 vezes maior do que a das nanopartículas nuas (contendo rebamida sem revestimento). No teste de eficácia terapêutica demonstrou que as nanopartículas revestidas com quitosana diminuiu significativamente a área da úlcera, em modelo de camundongo com mucosite oral induzida por quimioterapia para câncer, em comparação com o grupo controle (não tratado). Além disso, este reduziu significativamente o período de tratamento em 3,6 dias em comparação com o grupo de administração de nanopartículas nuas.

No trabalho de Esposito et al. (2020) foi desenvolvido nanopartículas mucoadesivas a partir da zeína, um polímero natural, para a entrega bucal de curcumina (CUR). As nanopartículas de zeína apresentaram um tamanho médio abaixo 140 nm e a interação com a beta-ciclodextrina reduziu a taxa de liberação da CUR. Por meio das técnicas espectroscópicas observou que as nanopartículas de zeína interagiram fortemente com a mucina através das interações eletrostáticas e pela pulverização na mucosa bucal suína revelou as propriedades mucoadesivas da zeína, em que as nanopartículas fixaram-se firmemente ao tecido, resistindo a repetidos passos de lavagem, mas não permitiram a permeação transmucosa de CUR.

Outros tipos de nanopartículas são aquelas formadas por meio de processos físicos e químicos utilizando metais como ouro, cobre, silício, selênio, prata, paládio e outros. Devido às suas inúmeras características vantajosas, as nanopartículas metálicas têm muitos benefícios em várias áreas médicas, particularmente na terapia do câncer, pois apresentam um tamanho pequeno, cargas aceitáveis, forma aceitável e a capacidade de levar facilmente o fármaco à região alvo (Chandrakala, Aruna & Angajala, 2022).

As nanopartículas metálicas vêm sendo estudadas com atividade sobre a mucosa oral, em tratar a infecção ou lesões orais e cáries dentárias, já que os metais também são frequentemente utilizados para restaurações dentárias. Exemplo disso é o estudo de Curtolo et al. (2021) que desenvolveu três formulações de nanopartículas de prata (Ag): em solução comercial solubilizada (Ag diluído), em proprilenolicol (Ag solúvel) e na forma sólida comercial (Ag sólido) para o tratamento de lesões traumáticas induzidas na mucosa oral de ratos. Os resultados mostraram que o grupo tratado topicamente com Ag diluído apresentou maior infiltrado inflamatório no 2º dia do que o grupo que recebeu Ag sólido, apresentando menores níveis.

4 | CONCLUSÃO:

A mucosa bucal é um sítio de ação viável para a administração de fármacos de forma local e sistêmica. Existem muitas formas farmacêuticas para administração bucal de forma convencional, como comprimidos e filmes. Dentre todas as formas nanoestruturadas encontradas (Nanopartículas poliméricas, Carreadores lipídicos nanoestruturados (NLC), Nanopartícula lipídica sólida, Nanopartículas de PLGA revestidas com quitosana, Nanopartículas metálicas (ouro, prata e paládio) entre outras) necessita-se de mais estudos clínicos que comprovem a aplicação de forma eficaz e segura.

REFERÊNCIAS

- ABD EL AZIM, H., NAFEE, N., RAMADAN, A., & KHALAFALLAH, N. Liposomal buccal mucoadhesive film for improved delivery and permeation of water-soluble vitamins. **International journal of pharmaceuticals**, v. 488, n. 1-2, p. 78-85, 2015.
- ABRUZZO, A. et al. Bilayered buccal films as child-appropriate dosage form for systemic administration of propranolol. **International journal of pharmaceuticals**, v. 531, n. 1, p. 257-265, 2017.
- ADROVER, A. et al. Enhanced loading efficiency and mucoadhesion properties of gellan gum thin films by complexation with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 9, p. 819, 2020.
- AHMED, O. A. et al. Prospects of Using Gum Arabic Silver Nanoparticles in Toothpaste to Prevent Dental Caries. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 3, p. 871, 2023.
- ALQAHTANI, M. S., KAZI, M., ALSENAIDY, M. A., & AHMAD, M. Z. Advances in oral drug delivery. **Frontiers in pharmacology**, v. 12, p. 618411, 2021.
- AWASTHI, R., SHARMA, G., DUA, K., & KULKARNI, G. T. Fast disintegrating drug delivery systems: A review with special emphasis on fast disintegrating tablets. **J Chronother Drug Deliv**, v. 4, n. 1, p. 15-30, 2013.
- BALA, R., PAWAR, P., KHANNA, S., & ARORA, S. Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. **International journal of pharmaceutical investigation**, v. 3, n. 2, p. 67, 2013.
- BORGES, A. F. et al. Oral films: current status and future perspectives: I—galenical development and quality attributes. **Journal of Controlled Release**, v. 206, p. 1-19, 2015.
- CHAIWARIT, T. et al. P. Fabrication of hydroxypropyl methylcellulose orodispersible film loaded mirtazapine using a syringe extrusion 3D printer. **Scientia Pharmaceutica**, v. 90, n. 4, p. 68, 2022.
- CHANDRAKALA, V., ARUNA, V., ANGAJALAG. Review on metal nanoparticles as nanocarriers: current challenges and perspectives in drug delivery systems. **Emergent Materials**, v. 5, p. 1593–1615, 2022.
- CRUCHO, C. I. C., BARROS, M.T. Polymeric nanoparticles: A study on the preparation variables and characterization methods. **Materials Science and Engineering C**, v. 80, p. 771–784, 2017.

CURTOLO, G. et al. Silver nanoparticles formulations for healing traumatic injuries in oral mucosa of rats. **Archives of Oral Biology**, n. 129, p. 105202, 2021.

DA SILVEIRA RAMOS, I. F. et al. Chia seed mucilage (*Salvia hispanica* L.): An emerging biopolymer for industrial application. **Brazilian Journal of Development**, v. 9, n. 1, p. 2237-2258, 2023.

DA SILVEIRA RAMOS, I. F. et al. New properties of chia seed mucilage (*Salvia hispanica* L.) and potential application in cosmetic and pharmaceutical products. **Industrial Crops and Products**, v. 171, p. 113981, 2021.

DAWSON, D. V. et al. Organization, barrier function and antimicrobial lipids of the oral mucosa. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 35, n. 3, p. 220–223, 2013.

Esposito, D. et al. Mucoadhesive zein/beta-cyclodextrin nanoparticles for the buccal delivery of curcumin. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 586, p. 119587, 2020.

European Pharmacopeia Commission, Oromucosal Preparations 10.3/1807, European Pharmacopeia 10.3 ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) Council of Europe, France. 2021. Available online: <https://pheur.edqm.eu/home>.

FONSECA-SANTOS, B., CHORILLI, M. An overview of polymeric dosage forms in buccal drug delivery: State of art, design of formulations and their in vivo performance evaluation. **Materials Science and Engineering: C**, v. 86, p. 129-143, 2018.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION et al. Guidance for industry: orally disintegrating tablets. **(No Title)**, 2008.

Gao, H. et al. Chitosan-based therapeutic systems and their potentials in treatment of oral diseases. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 222, p. 3178–3194, 2022.

GROEGER, S., MEYLE, J. Oral mucosal epithelial cells. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. FEB, p. 1–22, 2019.

HÄGERSTRÖM, H., EDSMAN, K. Limitations of the rheological mucoadhesion method: the effect of the choice of conditions and the rheological synergism parameter. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 18, n. 5, p. 349-357, 2003.

HAZZAH, H. A. et al. Gelucire-Based Nanoparticles for Curcumin Targeting to Oral Mucosa: Preparation, Characterization, and Antimicrobial Activity Assessment. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 11, p. 3913-3924, 2015.

HEARNDEN, V. et al. New developments and opportunities in oral mucosal drug delivery for local and systemic disease. **Advanced drug delivery reviews**, v. 64, n. 1, p. 16-28, 2012.

HOMBACH, J., BERNKOP-SCHNÜRCH, A. Mucoadhesive drug delivery systems. **Drug delivery**, p. 251-266, 2010.

KARKI, S.; KIM, H.; NA, S.-J.; SHIN, D.; JO, K.; LEE, J., hin films as an emerging platform for drug delivery. **asian journal of pharmaceutical sciences**, v. 11, n. 5, p. 559-574, 2016.

KIANFAR, F. et al. Novel films for drug delivery via the buccal mucosa using model soluble and insoluble drugs. **Drug Dev Ind Pharm.** v. 38, p. 1207–20, 2012.

KRAISIT, P. et al. Lipid nanoparticles (SLNs) as a potential carrier for buccal drug delivery of oral candidiasis treatment using the Box-Behnken design. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, n. 63, p. 102437, 2021.

Kraisit, P., Sarisuta, N. Development of Triamcinolone Acetonide-Loaded Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) for Buccal Drug Delivery Using the Box-Behnken Design. **Molecules**, v. 23, n. 4, p. 982, 2018.

Haleem, A., Javaid, M., Singh, R. P., Rab, S., Suman, R. Applications of nanotechnology in medical field: a brief review. **Global Health Journal**, n. 7, p. 70–77, 2023.

MACEDO, A. S. et al. Novel and revisited approaches in nanoparticle systems for buccal drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 320, p. 125-141, 2020.

MADHAV, N. S., SHAKYA, A. K., SHAKYA, P., & SINGH, K. Orotransmucosal drug delivery systems: a review. **Journal of controlled release**, v. 140, n. 1, p. 2-11, 2009.

MATOS, B. N. et al. Chitosan nanoparticles loading oxaliplatin as a mucoadhesive topical treatment of oral tumors: Iontophoresis further enhances drug delivery ex vivo. **International Journal of Biological Macromolecules**, n. 154, p. 1265–1275, 2020.

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

MONTERO-PADILLA, S., VELAGA, S., MORALES, J. O. Buccal dosage forms: general considerations for pediatric patients. **AAPS PharmSciTech**, v. 18, p. 273-282, 2017.

Morales, J. O., Brayden, D. J. Buccal delivery of small molecules and biologics: of mucoadhesive polymers, films and nanoparticles. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 36, p. 22-28, 2017.

MOUSTAFA, M. A. et al. Fucoidan/hyaluronic acid cross-linked zein nanoparticles loaded with fisetin as a novel targeted nanotherapy for oral cancer. *International Journal of Biological Macromolecules*, n. 241, p. 124528, 2023.

NAIR, V. V. et al. Buccal delivery of small molecules and biologics: Of mucoadhesive polymers, films and nanoparticles - An update. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 636, p. 122789, 2023.

NGUYEN, V.H. et al. Nanostructured lipid carriers and their potential applications for versatile drug delivery via oral administration. **OpenNano**, v. 8, p. 100064, 2022.

NICOLAZZO, J. A., REED, B. L., FINNIN, B. C. Enhancing the buccal mucosal uptake and retention of triamcinolone acetonide. **Journal of controlled release**, v. 105, n. 3, p. 240-248, 2005.

Otsuka-Tanaka Y. et al. O desenvolvimento da mucosa do revestimento oral depende dos microRNAs mesenquimais. **J Dent Res.** v. 92, n. 3, p. 229-34, 2013.

- PADERNI, C. et al. Oral local drug delivery and new perspectives in oral drug formulation. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 114, n. 3, p. e25-e34, 2012.
- PHARMACOPEIA E. BECK, D.C.H. Tablets In European Pharmacopoeia 6.0. **Volume**, v. 1, p. 748-50, 2008.
- PORNPITCHANARONG, C. et al. Catechol-modified chitosan/hyaluronic acid nanoparticles as a new avenue for local delivery of doxorubicin to oral cancer cells. *Colloids and Surfaces B: **Biointerfaces***, n. 196, p. 111279, 2020.
- ROQUE, L. et al. Bioadhesive polymeric nanoparticles as strategy to improve the treatment of yeast infections in oral cavity: in-vitro and ex-vivo studies. **European Polymer Journal**, n. 104, p. 19–31, 2018.
- SALEHI, S., BODDOHI, S. Design and optimization of kollicoat® IR based mucoadhesive buccal film for co-delivery of rizatriptan benzoate and propranolol hydrochloride. **Materials Science and Engineering: C**, v. 97, p. 230-244, 2019.
- SASABE, E. et al. Metal nanoparticles-induced activation of NLRP3 inflammasome in human oral keratinocytes is a possible mechanism of oral lichenoid lesions. **Toxicology in Vitro**, n. 62, p. 104663, 2020.
- SHAKYA, P. et al. Palatal mucosa as a route for systemic drug delivery: A review. **Journal of controlled release**, v. 151, n. 1, p. 2-9, 2011.
- SHARMA, D. et al. Formulation development and evaluation of fast disintegrating tablets of ambroxol hydrochloride for pediatrics-A novel approach for drug delivery. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, v. 48, n. 4, p. 40-48, 2014.
- SHARMA, D., CHOPRA, R., BEDI, N. Development and evaluation of paracetamol taste masked orally disintegrating tablets using polymer coating technique. **Int. J. Pharm. Pharm. Sci**, v. 4, n. Suppl 3, p. 129-134, 2012.
- SILVESTRE, A. L. P. et al. Evaluation of photodynamic therapy on nanoparticles and films loaded-nanoparticles based on chitosan/alginate for curcumin delivery in oral biofilms. **International Journal of Biological Macromolecules**, n. 240, p. 124489, 2023.
- SMART, 2005 SMART, J. D. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. **Advanced drug delivery reviews**, v. 57, n. 11, p. 1556-1568, 2005.
- SOTOYAMA, M., UCHIDA, S., TANAKA, S., HAKAMATA, A., ODAGIRI, K., INUI, N., ... & NAMIKI, N. Citric acid suppresses the bitter taste of olopatadine hydrochloride orally disintegrating tablets. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 40, n. 4, p. 451-457, 2017.
- SQUIER, C. A., BROGDEN, K. A. Non-keratinocytes in the oral epithelium Human Oral Mucosa, Development, Structure and Function. West Sussex, Reino Unido: Wiley Blackwell. p. 41-50, 2011.
- TAKEUCHI, I., KAMIKI, Y., MAKINO, K. Therapeutic efficacy of rebamipide-loaded PLGA nanoparticles coated with chitosan in a mouse model for oral mucositis induced by cancer chemotherapy. *Colloids and Surfaces B: **Biointerfaces***, n. 167, p. 468–473, 2018.

Veeramani, C., El Newehy, A. S., Alsaif, M. A., Al-Numair, K. S. *Pouteria Caimito* nutritional fruit derived silver nanoparticles and core-shell nanospheres synthesis, characterization, and their oral cancer preventive efficiency. **Journal of Molecular Structure**, n. 1245, p. 131227, 2021.

Vyas, K.; Rathod, M.; Patel, M. M. Insight on nano drug delivery systems with targeted therapy in treatment of oral cancer. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 49, p. 102662, 2023.

WAASDORP, M. et al. The bigger picture: Why oral mucosa heals better than skin. **Biomolecules**, v. 11, n. 8, p. 1–22, 2021.

WANG, S. et al. The maintenance of an oral epithelial barrier. **Life Sciences**, v. 227, n. April, p. 129–136, 2019.

WANG, X., LI, S., LIU, H. Co-delivery of chitosan nanoparticles of 5-aminolevulinic acid and shGBAS for improving photodynamic therapy efficacy in oral squamous cell carcinomas. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, n. 34, p. 102218, 2021.

Zeng, J. J. et al. Black phosphorous nanosheets–gold nanoparticles–cisplatin for photothermal/ photodynamic treatment of oral squamous cell carcinoma. **Trans. Nonferrous Met. Soc. China**, n. 31, p. 2812–2822, 2021.