

# SISTEMAS DE ENTREGA DE FÁRMACOS PARA ADMINISTRAÇÃO PELA MUCOSA RETAL

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **Yasmim de Sousa Moura**

Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.  
<https://lattes.cnpq.br/8008146212302230>

### **Leonardo Guedes Rodrigues**

Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.  
<http://lattes.cnpq.br/2321044568945476>

### **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:** A administração retal refere-se à administração através do ânus. Essa via de administração é frequentemente usada quando o paciente não pode utilizar o medicamento por via oral ou quando o efeito desejado do medicamento é melhor

alcançado por absorção retal. Muitos fármacos que geralmente são usados por via oral também podem ser administrados por via retal. Embora essa abordagem possa ser impopular e desconfortável, ela desempenha um papel vital em certas condições clínicas. Diante disso, o presente estudo tem como objetivo verificar as evidências dispostas na literatura sobre os sistemas de entrega de fármacos desenvolvidos para administração retal. A busca foi realizada por meio de 2 plataformas de pesquisa: Embase e PubMed. Nesta revisão integrativa, foram incluídos 10 artigos após uma triagem refinada. As informações relevantes de cada estudo foram coletadas e expostas em uma tabela: autor(es), ano, sistema retal de entrega de fármaco, o fármaco utilizado no desenvolvimento do sistema e a aplicação. A partir da análise dos resultados dos estudos, foi possível constatar que apenas 3 artigos tinham direcionamento para a aplicação de forma local e os demais estudos tinham aplicações retais com efeitos sistêmicos. Além disso, observou-se que apesar de existirem estudos para a produção de sistemas retais de entrega de fármacos, esta ainda é uma área pouco explorada e com escassez de informações.

**PALAVRAS-CHAVE:** Administração retal; Sistemas de entrega de medicamentos; Desenvolvimento de medicamentos.

## DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR ADMINISTRATION THROUGH THE RECTAL MUCOSA

**ABSTRACT:** Rectal administration refers to administration through the anus. This route of administration is often used when the patient cannot take the medicine orally or when the desired effect of the medicine is better achieved by rectal absorption. Many medications that are usually taken by mouth can also be given rectally. While this approach may be unpopular and uncomfortable, it plays a vital role in certain clinical conditions. In view of this, the present study aims to verify how proven in the literature on drug delivery systems administered for rectal administration. The search was performed using 2 research platforms: Embase and PubMed. In this integrative review, 10 articles were included after a refined screening. Relevant information from each study was collected and displayed in a table: author(s), year, rectal drug delivery system, or drug used in system development and application. From the analysis of the results of the studies, it was possible to verify that only 3 articles were directed to the application locally and the other studies had rectal applications with systemic effects. In addition, it was observed that although there are studies for the production of retail drug delivery systems, this is still a little explored area and with scarce information.

**KEYWORDS:** Rectal administration; Drug delivery systems; Drug development.

### 1 | INTRODUÇÃO

A administração retal refere-se à administração através do ânus. Essa via de administração é frequentemente usada quando o paciente não pode utilizar o medicamento por via oral ou quando o efeito desejado do medicamento é melhor alcançado por absorção retal (PASTORE et al., 2015). Muitos fármacos que geralmente são usados por via oral também podem ser administrados por via retal na forma de supositórios (MAGNER, 2005). A via retal, também conhecida como P.R. (*per rectum*), envolve a administração de medicamentos na área retal (LEE et al., 2002). Embora essa abordagem possa ser impopular e desconfortável, ela desempenha um papel vital em certas condições clínicas (CASTRO TEJERA et al., 2022).

A origem histórica da administração retal de medicamentos pode ser rastreada até os tempos antigos. Os antigos egípcios, gregos e romanos são conhecidos por terem usado supositórios retais para vários fins médicos (PASTORE et al., 2015). Com o tempo, a compreensão da absorção retal de medicamentos melhorou, levando ao desenvolvimento de sistemas de administração retal de medicamentos mais eficientes e direcionados. Atualmente, a administração retal é amplamente utilizada para tratar a constipação intestinal e aliviar alguns sintomas (CASTRO TEJERA et al., 2022). No entanto, vale a pena notar que esta via de administração tem vantagens e desvantagens (LEE et al., 2002).

Dentre as várias vias empregadas para a administração de medicamentos, seja para

entregas direcionadas para exposição sistêmica ou localmente em um local específico do corpo, a via oral é considerada a mais conveniente. No entanto, os medicamentos que produzem toxicidades locais no trato gastrointestinal (TGI) ou os medicamentos instáveis no ambiente gástrico são incapazes de serem administrados por meio desse sistema convencional de administração oral de medicamentos (CHOUDHURY et al., 2017).

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo verificar as evidências dispostas na literatura sobre os sistemas de entrega de fármacos desenvolvidos para administração retal.

## 1.1 Anatomia da mucosa retal

A mucosa retal é uma das camadas que compõem a parede do reto, a porção final do intestino grosso (figura 1). Essa camada é responsável por revestir a superfície interna do órgão e desempenhar funções cruciais no processo de digestão e eliminação de resíduos do corpo humano (HUSNOO; HARIKRISHNAN, 2023). A camada mais externa é o epitélio da mucosa retal que é constituído por células epiteliais especializadas. Esse tecido possui células altamente especializadas que facilitam a absorção de água e nutrientes dos alimentos parcialmente digeridos, que são passados para o sangue e, posteriormente, distribuídos por todo o corpo (BARLEBEN; STEVEN, 2010).

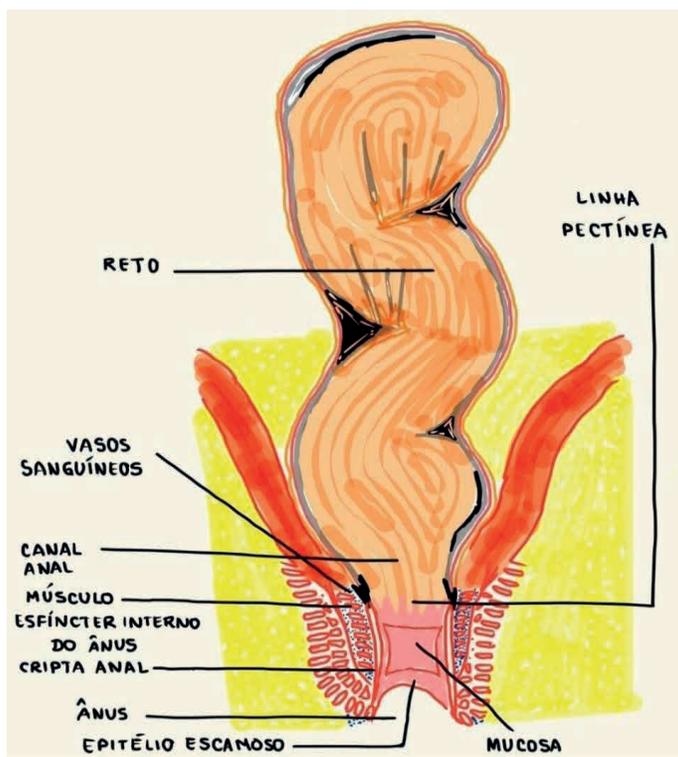


Figura 1 – Anatomia do sistema anorretal.

Fonte: autoria própria, 2023.

As criptas intestinais são pequenas depressões presentes na superfície da mucosa retal. Essas estruturas possuem glândulas produtoras de muco e enzimas digestivas, que auxiliam no processo de digestão e também formam uma camada protetora na superfície da mucosa, evitando a ocorrência de substâncias ácidas e outras agressões (HARRIES; TAYLOR, 2023). As vilosidades e microvilosidades são projeções microscópicas que aumentam significativamente a área de superfície disponível para a absorção de nutrientes. As vilosidades estão presentes nas criptas intestinais e possuem uma estrutura semelhante a dedos, enquanto as microvilosidades são extensões celulares ainda menores, presentes nas vilosidades. Essas estruturas permitem que uma quantidade maior de nutrientes seja recebida pelo organismo (DE-SOUZA et al., 2018).

O plexo venoso submucoso é uma rede de vasos sanguíneos presentes logo abaixo da camada da mucosa retal. Esses vasos têm um papel crucial na absorção dos nutrientes que foram processados no intestino, transportando-os para o sistema circulatório do corpo (MITTAL; TUTTLE, 2022).

## 1.2 Fisiologia da mucosa retal

Segundo Mittal e Tuttle (2022) a fisiologia do sistema retal é fundamental para o funcionamento adequado do processo digestivo e dos resíduos do corpo humano. O sistema retal é composto pelo reto, que é a porção final do intestino grosso, e o ânus, a abertura externa que permite a saída das fezes. Entre alguns aspectos importantes da fisiologia do sistema retal, constitui-se:

- **Armazenamento das fezes:** O reto tem a capacidade de expandir-se e armazenar as fezes temporariamente até que o momento adequado para a defecação descendente. As paredes do reto contêm músculos lisos que permitem essa expansão e contraem-se para manter as fezes no lugar até o momento da evacuação.
- **Reflexo da defecação:** Quando as fezes se acumulam no reto, as paredes desse órgão se distendem, e os receptores sensoriais presentes na mucosa retal detectam essa distensão. Esses receptores enviam sinais ao sistema nervoso central, que por sua vez desencadeiam o reflexo da defecação. Esse reflexo é uma resposta automática que inicia o processo de evacuação, e geralmente pode ser inibido voluntariamente até que as condições estejam presentes.
- **Controle voluntário:** O esfíncter anal é um músculo circular que envolve o ânus e atua como uma válvula de controle para a saída das fezes. Ele pode ser relaxado voluntariamente quando a pessoa decidir defecar, ou pode permanecer contraído para evitar a passagem das fezes até que o momento seja apropriado.
- **Mecanismo de evacuação:** Quando a decisão de defecar é tomada e esfíncter anal relaxa, os músculos abdominais contraem-se, aumentando a pressão intraabdominal.

Essa pressão empurra as fezes para fora do reto através do ânus.

- **Mucosa retal:** A mucosa retal, como mencionado anteriormente, possui glândulas que secretam muco para lubrificar as fezes e facilitar sua passagem. Além disso, essa camada é rica em terminações nervosas, tornando a região altamente sensível aos estímulos.
- **Controle nervoso:** A fisiologia do sistema retal é regulada por uma complexa rede de nervos conhecida como sistema nervoso entérico, muitas vezes referida como o “segundo cérebro”. Esse sistema nervoso localizado no trato gastrointestinal é capaz de coordenar várias funções digestivas, incluindo a motilidade intestinal e o controle dos reflexos de evacuação.

## 2 | METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão integrativa da literatura baseada na pergunta de pesquisa: Quais são os tipos de sistemas de entrega desenvolvidos para administração pela mucosa retal? A partir dessa pergunta, foi seguido um fluxograma de quatro fases: estratégias para busca de dados, estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão, processo de extração dos dados obtidos e seleção dos dados incluídos.

### 2.1 Estratégias para busca de dados

Foi realizada uma pesquisa refinada para a busca dos estudos existentes que abordassem sobre desenvolvimento de sistemas de entrega de medicamentos e/ou fármacos para serem administrados pela mucosa retal. A literatura reunida para esta revisão foi obtida de três bancos de dados eletrônicas: Embase e PubMed. A estratégia para a definição das palavras-chaves e descritores foi efetuada por meio da: identificação de palavras-chaves considerando a questão de pesquisa; uso dos operadores booleanos “AND” e “OR”. A busca foi conduzida utilizando descritores pré-determinadas e suas combinações:

- PubMed - Medical Subjects Headings (MeSH):

“Administration, Rectal”[Mesh] AND “Nanoparticles”[Mesh]

(“Administration, Rectal”[Mesh] AND “Administration, Topical”[Mesh] AND “Mucous Membrane”[Mesh])

- Embase - Emtree (Embase subject headings):

‘rectal drug administration’/exp AND ‘nanoparticle’/exp

‘rectal drug administration’/exp AND ‘topical drug administration’/exp AND ‘mucosa’/exp

### 2.2 Estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão

Nesta revisão, foram incluídos artigos de pesquisa original entre 2013 e 2023 e

todos os idiomas em que fossem desenvolvidos sistemas de entrega de medicamentos e/ou fármacos para serem administrados pela mucosa retal. E os critérios estabelecidos para exclusão dos artigos foram: quando não abordassem sobre o tema pré-estabelecido, quando o estudo abordava sobre mais de uma via de administração, quando os sistemas de entrega não fossem desenvolvidos com medicamentos e/ou fármacos, os que não possuíam acesso ao texto completo, revisões, capítulos de livros, enciclopédias, short communication, resumo de conferência, bibliografia e índice.

### **2.3 Processo de extração dos dados obtidos**

O processo de extração dos resultados da pesquisa da literatura foi realizado nos meses de junho e julho de 2023 com o auxílio da ferramenta Rayyan®, essa ferramenta foi desenvolvida pelo QCRI (Qatar Computing Research Institute) com o objetivo de auxiliar a construção de revisões e também possibilitou a exclusão automática de duplicatas dos três bancos de dados eletrônicos pesquisados.

### **2.4 Seleção dos dados incluídos**

Inicialmente, foi realizada a seleção preliminar, a partir da leitura de títulos e resumos, para excluir os artigos que não atendiam aos critérios de inclusão. Posteriormente, esses artigos pré-selecionados foram lidos e analisados na íntegra para incluir nesta revisão somente os artigos que se enquadrassem nos requisitos estabelecidos.

## **3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Através da busca realizada nos bancos de dados eletrônicos, foram identificados um total de 299 artigos: 107 no Embase e 192 no PubMed. Destes, 48 eram duplicados e foram excluídos. Após essa exclusão, permaneceram um total de 251 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos para a seleção preliminar dos artigos, apenas 20 artigos seguiram para a leitura e avaliação do texto completo. Após a leitura dos textos na íntegra, 10 artigos foram incluídos para a confecção dessa revisão integrativa, como é possível observar na figura 2.

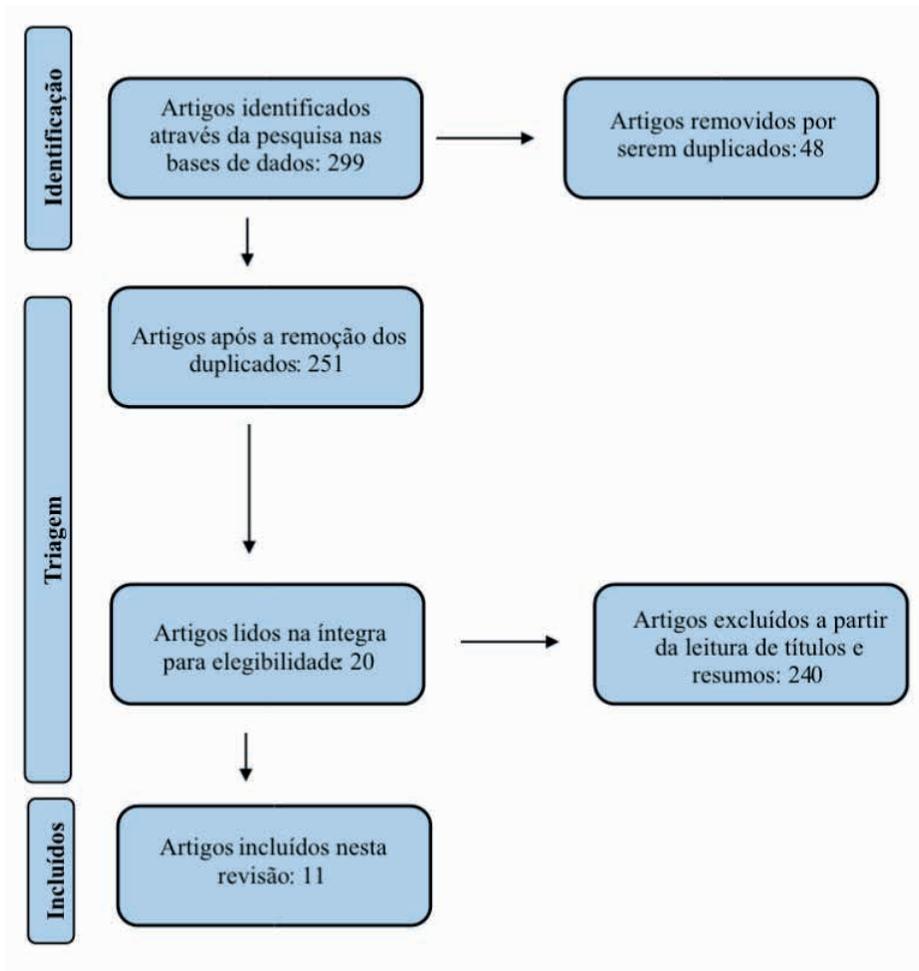


Figura 2 – Fluxograma de quatro fases com os dados quantitativos de cada etapa.

Fonte: autoria própria, 2023.

<b>Autor(es), ano</b>	<b>Sistema retal de entrega de fármaco</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Aplicação</b>
(EL-SONBATY et al., 2020)	Supositório líquido termossensível	Cloridrato de metoclopramida	Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia
(IVANOVA et al., 2019)	Microesponjas dispersas em gel	Cloridrato de diltiazem	Fissura anal crônica
(MELO et al., 2019)	Enema termossensível com nanopartículas poliméricas	Dapivirina	Antirretroviral para profilaxia
(LIU et al., 2018)	Gel <i>in situ</i> termossensível em base de dispersões sólidas	Ibuprofeno	Alternativa para aumentar sua biodisponibilidade e reduzir os eventos adversos
(DIN et al., 2017)	Nanopartículas lipídicas sólidas termossensíveis	Irinotecano	Câncer de reto
(MOAWAD; ALI; SALEM, 2017)	Gel termossensível carregados com nanotransferossomas	Cloridrato de tizanidina	Espasmos musculares involuntários
(DIN et al., 2015)	Nanopartículas lipídicas sólidas termossensíveis	Flurbiprofeno	Forma de dosagem redução de eventos adversos alternativa para a
(BAN; KIM, 2013)	Supositório líquido termossensível mucoadesivo	Ondansetrona	Êmese em pacientes com dificuldade para deglutir
(LO; LIN; LIN, 2013)	Supositórios líquidos e sólidos termogelificantes e mucoadesivos	Epirrubicina	Câncer de cólon
(MOHAMED et al., 2013)	Nanopartículas lipídicas sólidas incorporadas em supositórios	Cloridrato de metoclopramida	Náuseas e vômitos
(WANG et al., 2013)	Enema gelificante <i>in situ</i>	5-Fluorouracil	Câncer de reto

Tabela 1 – Informações dos artigos incluídos na revisão: autor(es), ano, sistema retal de entrega de fármaco, o fármaco utilizado no desenvolvimento do sistema e a aplicação.

Fonte: autoria própria, 2023.

A partir da análise global dos artigos selecionados na tabela 1, pode-se observar que dos 10 artigos incluídos nessa revisão, apenas 3 artigos tinham direcionamento para a aplicação de forma local, ou seja, tópica, onde 2 destes tratava-se sobre a produção de uma formulação focada no câncer de reto e 1 sobre fissuras anais crônicas. Os demais estudos tinham aplicações retais com efeitos sistêmicos, tratar náuseas e vômitos, superar desvantagens de formulações convencionais como, biodisponibilidade, efeitos adversos, liberação não controlada, também pode ser observado na tabela 1 aplicações no tratamento de câncer de cólon e de espasmos musculares involuntários. Esses dados corroboram com

as informações disponíveis sobre a vida de administração retal ser uma via, em grande parte dos casos, de utilização de forma alternativa, em casos clínicos onde outras vias, como por exemplo a via oral, não podem ser utilizadas.

### 3.1 Sistemas retais de entrega de fármacos

A mucosa retal é capaz de absorver muitos fármacos, tornando-se uma via eficaz de administração (CASTRO TEJERA et al., 2022). Alguns medicamentos retais comumente usados incluem supositórios, enemas e géis retais. Essas preparações podem conter drogas como analgésicos, antieméticos, antipiréticos e anticonvulsivantes (BARLEBEN; STEVEN, 2010). Ao usar a via retal, os profissionais de saúde podem fornecer aos pacientes os medicamentos necessários, mesmo quando a administração oral não é viável (MAGNER, 2005).

#### 3.1.1 Supositórios líquidos e sólidos

O supositório convencional é uma forma de dosagem retal tradicional favorável para crianças e pacientes não cooperativos. Uma das principais desvantagens dos supositórios é o vazamento do local de ação à medida que derretem nas cavidades. Além disso, essas vias causam uma sensação de desconforto e recusa por parte dos pacientes, diminuindo assim a adesão do paciente (JANNIN et al., 2014).

Uma alternativa para isso é o supositório líquido que se apresenta como uma solução à temperatura ambiente, portanto, pode ser administrado facilmente com um aplicador adequado, mas à temperatura corporal, gelifica instantaneamente no reto e adere à membrana mucosa. Um importante critério de elegibilidade do sistema é a bioadesividade adequada para não vazarem do ânus após a administração (YEO et al., 2013).

Ban e Kim (2013) e El-Sonbaty et al. (2020) desenvolveram supositórios líquidos termossensíveis mucoadesivos de ondansetrona e cloridrato de metoclopramida, respectivamente. Quando comparados às formulações convencionais, os resultados farmacocinéticos demonstraram aumento na biodisponibilidade relativa indicando que ultrapassou o metabolismo de primeira passagem e não produziram danos morfológico aos tecidos retais.

Lo, Lin e Lin (2013) desenvolveram formulações de supositórios líquidos e sólidos termogelificantes e bioadesivos de epirrubina voltados para o tratamento de câncer de cólon. O estudo farmacocinético *in vivo* realizado pelos pesquisadores usando ratos mostrou que após a administração retal de supositórios sólidos e líquidos, apresentou maior biodisponibilidade relativa do que em solução retal. Estes supositórios sólidos e líquidos exibiram notável inibição no crescimento tumoral de camundongos Balb/c portadores de CT26 *in vivo*.

### 3.1.2 Microesponjas

O sistema de entrega de microesponjas foi criado em 1987 com o intuito de possuir características que fossem capazes de superar as desvantagens presentes nas microesferas clássicas (WON, 1987). As microesponjas são constituídas por partículas esféricas esponjosas reticuladas que possuem uma superfície porosa e têm sido utilizadas principalmente para aplicações tópicas e até mesmo para administração oral (SRIVASTAVA; PATHAK, 2012; KUMARI et al., 2016).

Géis contendo cloridrato de diltiazem aprisionados em microesponjas foram desenvolvidas por Ivanova et al. (2019) com a finalidade de tratar fissuras anais crônicas e contornar efeitos adversos como prurido anal e hipotensão postural. Os resultados mostraram uma liberação prolongada até 24 h, os testes de permeação demonstraram retenção do fármaco no tecido da mucosa após 24 h até 18% maior quando comparado com os géis convencionais de cloridrato de diltiazem a 2%, nos estudos de deposição de drogas após aplicação em mucosa retal suína, uma concentração do fármaco duas vezes maior do que a exibida pelas formulações convencionais.

### 3.1.3 Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS)

As NLS foram desenvolvidas com o intuito de ser um sistema alternativo de encapsulamento de substâncias ativas em relação aos sistemas coloidais tradicionais, como os lipossomas, emulsões e nanopartículas poliméricas (KUMAR et al., 2012). As NLS são dispersões coloidais, de tamanho nanométrico e sua matriz é composta com lipídios sólidos à temperatura ambiente dispersos em um meio aquoso e estabilizados por surfactantes. Elas apresentam vantagens como estabilidade físico-química, a viabilidade de incorporar compostos ativos hidrofílicos e lipofílicos, fornecem uma liberação controlada e/ou prolongada, possuem baixa toxicidade. Além disso, a indústria farmacêutica tem demonstrado grande interesse nas NLS, pois podem ser produzidas em larga escala sem a utilização de solventes orgânicos (WEBER; ZIMMER; PARDEIKE, 2014; NASERI, VALIZADEH; ZAKERI-MILANI, 2015; GORDILLO-GALEANO; MORA-HUERTAS, 2018).

Mohamed e colaboradores (2013) desenvolveram um sistema de NLS de cloridrato de metoclopramida e as incorporou em bases de supositórios com o objetivo de ser uma alternativa para tratamento com dose única de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia. As nanopartículas apresentaram uma faixa de tamanho de 24,99 a 396,8 nm, liberação *in vitro* de 80%, além disso, a formulação também apresentou um efeito antiemético sustentado, enquanto que o supositório convencional disponível no mercado, não apresentou essa capacidade.

Din et al. (2015) desenvolveram um hidrogel termossensível reverso carregado com NLS para administração retal de flurbiprofeno com a finalidade de melhorar biodisponibilidade e reduzir o efeito de explosão inicial, elas apresentaram o tamanho médio de partícula de

cerca de 190 nm e eficiência de aprisionamento de cerca de 90%. Esse sistema era um sólido à temperatura ambiente e tornava-se líquida à temperatura fisiológica, facilitando a inserção por via retal. Além disso, não foi observado nenhum dano na mucosa retal após a aplicação da formulação.

Din et al. (2017) produziram um sistema nanocarreador termossensível reverso duplo com irinotecano encapsulado para administração retal como uma alternativa da via intravenosa para o tratamento de câncer no reto, o sistema nanocarreador utilizado foram as NLS. Foi observado que quando comparado ao hidrogel convencional e a solução administrada por via intravenosa, o sistema nanocarreador foi capaz de retardar a dissolução e a concentração plasmática inicial, além de fornecer uma liberação sustentada e não ter induzido danos ao reto e nenhuma perda de peso corporal nos animais portadores do tumor.

### 3.1.4 *Gel termossensível*

Os géis termossensíveis são formas farmacêuticas que em temperatura ambiente são na forma líquida e a partir do momento que são administrados e entram em contato com a temperatura fisiológica transformam-se em gel sendo uma vantagem significativa, são de fácil administração e possuem uma mucoadesividade aos tecidos retais (YUAN et al., 2012; CAO et al., 2007).

Liu et al. (2018) desenvolveram gel *in situ* termossensível baseado em dispersão sólida para administração retal de ibuprofeno com o objetivo de produzir uma forma farmacêutica alternativa superando as desvantagens da formulação convencional de supositórios sólidos. Os resultados desse estudo demonstraram através da farmacocinética *in vivo* o gel *in situ* tinha um pico de concentração plasmática mais elevados no plasma quando comparado ao supositório sólido, além disso, a histopatologia mostrou que o gel administrado na dose de 15 mg/kg não induziu nenhuma irritação na mucosa retal.

Outro gel *in situ* termossensível carregado com nanotransfersomas como um sistema de entrega retal de cloridrato de tizanidina foi desenvolvido por Moawad, Ali e Salem (2017). O estudo farmacocinético realizado mostrou que o sistema transfersômica aumentou sucessivamente a biodisponibilidade em cerca de 2,18 vezes e aumentou o tempo de meia-vida em cerca de 10 h em comparação com a solução oral.

### 3.1.5 *Enemas*

O enema é uma das formas farmacêuticas mais antigas e seu uso é predominantemente visto como a abordagem mais simples para estimular a evacuação das fezes e com isso promover amenizar a constipação, além de ser muito utilizado em idosos com casos constipação severa e em situações clínicas de preparação para cirurgia intestinal. Em contrapartida, uma desvantagem muito significativa é a perfuração visceral

que pode levar ao óbito do indivíduo (HUSSAIN; WHITEHEAD; LACY, 2014; PORTALATIN; WINSTEAD, 2012).

Wang et al. (2013) desenvolveram um enema gelificante bioadesivo *in situ* com 5-Fluorouracil, essa formulação mostrou níveis significativamente mais altos de 5-Fluorouracil no tecido retal em comparação com supositórios e administração intravenosa, o que, segundo os pesquisadores, indica que ele pode ser bem absorvido devido à área de liberação aumentada, maior tempo de retenção e maior quantidade de ingredientes ativos dissolvidos. Melo et al. (2019) também desenvolveram um enema, nesse caso com nanopartículas poliméricas contendo dapivirina e os resultados do estudo *in vitro* mostraram que essa formulação de dapivirina foram exibiu uma liberação mais rápida em comparação com a dapivirina dispersa em solução salina tamponada ou na base de enema termossensível, além de uma distribuição mais lenta, mas globalmente mais ampla, e uma retenção melhorada no cólon distal de camundongos.

### 3.2 Mecanismos de absorção de fármacos pela mucosa retal

A mucosa retal desempenha um papel crucial na absorção de drogas administradas por via retal. A anatomia da mucosa retal é projetada para facilitar a absorção do fármaco. O reto é revestido por uma mucosa altamente vascularizada que contém numerosos vasos sanguíneos que permitem a rápida absorção de drogas no sangue (LEE et al., 2002). Além disso, a mucosa retal possui uma grande área de superfície, o que oferece amplas oportunidades para que as moléculas do fármaco entrem em contato com a superfície de absorção (PASTORE et al., 2015).

Vários fatores afetam a absorção do fármaco pela mucosa retal. O pH do ambiente retal, a lipossolubilidade do fármaco e a presença de enzimas na mucosa retal afetam a absorção do fármaco (MITTAL; TUTTLE, 2022). O pH do reto é levemente ácido, o que afeta a ionização das drogas e sua capacidade de atravessar a barreira mucosa (BARLEBEN; STEVEN, 2010). Drogas lipossolúveis tendem a ser mais facilmente absorvidas pela mucosa retal porque penetram facilmente nas membranas celulares (LEE et al., 2002). Enzimas presentes na mucosa retal também podem metabolizar certos fármacos, afetando sua absorção e biodisponibilidade (CASTRO TEJERA et al., 2022). Portanto, entender esses fatores é fundamental para projetar formulações de medicamentos retais para absorção ideal.

A absorção do fármaco pela mucosa retal pode ocorrer por diversas vias. A via mais comum é a difusão passiva, na qual as moléculas do fármaco atravessam passivamente a barreira mucosa e entram na corrente sanguínea (PASTORE et al., 2015). Outras vias de absorção incluem transporte ativo (no qual transportadores específicos facilitam o movimento da droga através da mucosa) e endocitose (na qual a droga é engolfada pelas células da mucosa e transportada para o sangue (MITTAL; TUTTLE, 2022). A escolha da via depende das propriedades físico-químicas do fármaco e da formulação específica

utilizada (BARLEBEN; STEVEN, 2010).

### 3.3 Aplicações e considerações sobre a administração retal de medicamentos

Em grande parte dos casos, a via de administração retal oferece uma alternativa para pacientes incapazes de utilizar medicamentos orais, além de poder fornecer efeitos diretamente na mucosa ou até efeitos sistêmicos (PASTORE et al., 2015). Uma das vantagens da administração retal é que ela contorna o metabolismo de primeira passagem no fígado, permitindo um início de ação mais rápido (BARLEBEN; STEVEN, 2010). Levando-se em consideração essa vantagem Din et al. (2015), Moawad; Ali e Salem (2017) e Liu et al. (2018) desenvolveram sistemas retais de entregas de fármacos com o objetivo de serem uma alternativa para aumentar sua biodisponibilidade contornando o metabolismo de primeira passagem, reduzir os eventos adversos e melhorar o início de ação de modo mais rápido.

Além disso, a via pode ser útil quando a administração oral não é viável, como em casos de náuseas, vômitos ou inconsciência. Como foi observado nos estudos de Ban e Kim, (2013), Mohamed et al. (2013) e El-Sonbaty et al. (2020) direcionados para náuseas e vômitos. No entanto, a administração retal também tem desvantagens. Pode ser desconfortável para o paciente e pode causar irritação da mucosa retal (MITTAL; TUTTLE, 2022). A absorção do fármaco também pode ser irregular ou incompleta, resultando em alterações na concentração do fármaco na corrente sanguínea (CASTRO TEJERA et al., 2022). Apesar dessas desvantagens, a administração retal continua sendo uma opção importante em certos ambientes clínicos.

Ao considerar a administração retal, é importante levar em consideração as considerações do paciente e a técnica adequada. Os pacientes que podem se beneficiar da administração retal incluem aqueles com disfagia, náuseas ou vômitos ou distúrbios gastrointestinais (MAGNER, 2005). A técnica retal envolve a inserção da droga no reto usando um supositório ou enema. O posicionamento adequado do paciente e a técnica asséptica devem ser seguidos para minimizar o risco de infecção (PASTORE et al., 2015). É fundamental também considerar a preferência do paciente, conforto e capacidade de reter medicamentos (MITTAL; TUTTLE, 2022). A educação e a comunicação adequadas do paciente são essenciais para garantir a administração retal bem-sucedida do medicamento.

Embora a administração retal possa ser um método útil, é importante destacar as considerações de segurança e possíveis efeitos colaterais. A via retal de administração contorna o metabolismo de primeira passagem no fígado, levando ao aumento da biodisponibilidade de algumas drogas (MAGNER, 2005). No entanto, algumas drogas podem causar irritação ou danos à mucosa retal, levando a efeitos colaterais locais, como desconforto retal, irritação ou sangramento (LEE et al., 2002).

### 3.4 Distúrbios patológicos relacionados à mucosa retal

A fisiopatologia do sistema retal refere-se ao estudo das alterações ou desordens que afetam o funcionamento normal do reto e do ânus, levando a condições patológicas e sintomas associados. Algumas das principais condições que podem afetar o sistema retal incluem (AMIDON; BROWN; DAVE, 2015; SNEIDER; MAYKEL, 2013; AVSAR; KESKIN, 2010):

- Hemorroidas: São veias dilatadas e inflamadas no ânus ou reto. As hemorroidas podem causar dor, coceira, sangramento e desconforto durante a evacuação.
- Fissuras anais: São pequenas rupturas ou feridas na pele ao redor do ânus, geralmente causadas por passagem de fezes endurecidas. Podem causar dor intensa e sangramento durante a defecação.
- Abscesso anal: É uma infecção localizada no tecido ao redor do ânus ou reto, que causa inchaço, vermelhidão e dor intensa na região.
- Doença inflamatória intestinal: Engloba condições como a colite ulcerativa e a doença de Crohn, que são doenças crônicas que causam inflamação no intestino, incluindo o reto. Os sintomas incluem diarreia, dor abdominal, sangramento retal e perda de peso.
- Prolapso retal: Ocorre quando parte do reto se projeta para fora do ânus, causando dor e dificuldade para evacuar.

### 3.5 Perspectivas futuras

Além dos sistemas convencionais de administração retal como supositórios, géis/cremes, enemas, os novos sistemas de entrega retal de fármacos já estão sendo estudados e desenvolvidos ao longo dos anos, dentre esses sistemas estão micelas poliméricas, nanopartículas, microesferas e lipossomas. A produção de formulações baseadas em nanotecnologia é capaz de oferecer diversas vantagens gerando possibilidades de contornar as características inconvenientes intrínsecas dessa via de administração (PAREKH et al., 2012; RATHI et al., 2022).

Os sistemas nanotecnológicos melhoram a solubilidade e protege o fármaco da degradação e, com isso, aumentam a eficácia terapêutica de drogas insolúveis, aumentam a biodisponibilidade do fármaco, retenção prolongada, liberação controlada, redução dos eventos adversos (RACHMAWATI et al., 2017; MOQEJWA et al., 2022). Atualmente, várias formulações destinadas à administração retal já chegaram a fase clínica de testes do medicamento e outros já até realizaram essa etapa, isso indica que esses sistemas estão sendo cada vez mais pesquisados e otimizados com o objetivo de chegar à fase clínica de testes e, futuramente, estejam disponíveis no mercado para utilização (RATHI et al., 2022).

## 4 | CONCLUSÃO

Diante disso, observou-se que os sistemas produzidos para a administração pela via retal são capazes de fornecer uma alternativa potencial para a entrega de fármacos através das vantagens que essa via possui, contornando o metabolismo de primeira passagem, aumentando a biodisponibilidade dos fármacos, produzindo formulações que gerem menos desconfortos aos pacientes e, conseqüentemente, aumentam a adesão ao tratamento. Além disso, foi possível notar que apesar de existirem estudos para a produção de sistemas retais de entrega de fármacos e avanços com pesquisas na área de nanotecnologia, esta ainda é uma área pouco explorada e com escassez de informações.

## REFERÊNCIAS

AMIDON, S.; BROWN, J. E.; DAVE, V. S. Colon-targeted oral drug delivery systems: design trends and approaches. **Aaps Pharmscitech**, v. 16, p. 731-741, 2015.

AVSAR, A. F.; KESKIN, H. L. Haemorrhoids during pregnancy. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 30, n. 3, p. 231-237, 2010.

BAN, E.; KIM, C. K. Design and evaluation of ondansetron liquid suppository for the treatment of emesis. **Archives of pharmacal research**, v. 36, p. 586-592, 2013.

BARLEBEN, A.; MILLS, S. Anorectal anatomy and physiology. **The Surgical clinics of North America**, v. 90, n. 1, p. 1-15, 2010.

CAO, Yanxia et al. Poli (N-isopropilacrilamida)-quitosana como sistema formador de gel in situ termossensível para administração ocular de medicamentos. **Jornal de liberação controlada**, v. 120, n. 3, pág. 186-194, 2007.

CASTRO TEJERA, Valeria, et al. Randomised clinical trial and meta-analysis: mesalazine treatment in irritable bowel syndrome—effects on gastrointestinal symptoms and rectal biomarkers of immune activity. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 56, n. 6, p. 968-979, 2022.

CHOUDHURY, Hira et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic features of nanoemulsion following oral, intravenous, topical and nasal route. **Current pharmaceutical design**, v. 23, n. 17, p. 2504-2531, 2017.

DE SOUZA, A. et al. Promising nanotherapy in treating leishmaniasis. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 547, n. 1-2, p. 421-431, 2018.

DIN, Fakhar ud, et al. Novel dual-reverse thermosensitive solid lipid nanoparticle-loaded hydrogel for rectal administration of flurbiprofen with improved bioavailability and reduced initial burst effect. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 94, p. 64-72, 2015.

DIN, Fakhar ud, et al. Irinotecan-encapsulated double-reverse thermosensitive nanocarrier system for rectal administration. **Drug Delivery**, v. 24, n. 1, p. 502-510, 2017. EL-SONBATY, Mahmoud M., et al. Mucoadhesive thermoreversible formulation of metoclopramide for rectal administration: a promising strategy for potential management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 25, n. 5, p. 535-546, 2020.

GORDILLO-GALEANO, A.; MORA-HUERTAS, C.E. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: A review emphasizing on particle structure and drug release.

**European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 133, p. 285-308, 2018. HARRIES, R. L.; TAYLOR, G. Clinical, radiological and physiological assessment of anorectal function. **Surgery (Oxford)**, v. 41, n. 7, p. 405–410, 1 jul. 2023.

HUSNOO, N.; HARIKRISHNAN, A. Benign anorectal conditions: perianal abscess, fistula in ano, haemorrhoids, fissures and pilonidal sinus. **Surgery (Oxford)**, v. 41, n. 7, p. 429–435, 1 jul. 2023.

HUSSAIN, Z. H.; WHITEHEAD, D. A.; LACY, B. E. Fecal impaction. **Current gastroenterology reports**, v. 16, p. 1-7, 2014.

IVANOVA, Nadezhda A., et al. *In vitro* and ex vivo studies on diltiazem hydrochloride- loaded microsponges in rectal gels for chronic anal fissures treatment. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 557, p. 53-65, 2019.

JANNIN, Vincent et al. Rectal route in the 21st Century to treat children. **Advanced drug delivery reviews**, v. 73, p. 34-49, 2014.

KUMAR, Sandeep, et al. Nanotechnology as Emerging Tool for Enhancing Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs. **Bionanoscience**, v. 2, n. 4, p. 227-250, 2012.

KUMARI, Amrita, et al. Microsponges: a pioneering tool for biomedical applications. **Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 33, n. 1, p. 77-105, 2016.

LEE, Chi H., et al. Effects of chelating agents on the rheological property of cervical mucus. **Contraception**, v. 65, n. 6, p. 435-440, 2002.

LIU, Y.; WANG, X.; LIU, Y.; DI, X. Thermosensitive in situ gel based on solid dispersion for rectal delivery of ibuprofen. **Aaps Pharmscitech**, v. 19, p. 338-347, 2018.

LO, YU-LI; LIN, YIJUN; LIN, HONG-RU. Evaluation of epirubicin in thermogelling and bioadhesive liquid and solid suppository formulations for rectal administration. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 1, p. 342-360, 2013.

MAGNER, L. N. **A History of Medicine**. Taylor & Francis Group: Boca Raton, 2 ed., 2005.

MELO, M.; NUNES, R.; SARMENTO, B.; DAS NEVES, J. Colorectal distribution and retention of polymeric nanoparticles following incorporation into a thermosensitive enema. **Biomaterials science**, v. 7, n. 9, p. 3801-3811, 2019.

MITTAL, R. K.; TUTTLE, L. J. Anorectal Anatomy and Function. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 51, n. 1, p. 1–23, 1 mar. 2022.

MOAWAD, F. A.; ALI, A. A.; SALEM, H. F. Nanotransfersomes-loaded thermosensitive in situ gel as a rectal delivery system of tizanidine HCl: preparation, in vitro and in vivo performance. **Drug delivery**, v. 24, n. 1, p. 252-260, 2017.

- MOHAMED, R. A.; ABASS, H. A.; ATTIA, M. A.; HEIKAL, O. A. Formulation and evaluation of metoclopramide solid lipid nanoparticles for rectal suppository. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 65, n. 11, p. 1607-1621, 2013.
- MOQEJWA, Thope, et al. Development of stable nano-sized transfersomes as a rectal colloid for enhanced delivery of cannabidiol. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 4, p. 703, 2022. NASERI, N.; VALIZADEH, H.; ZAKERI-MILANI, P. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: structure, preparation and application. **Adv Pharm Bull**. v. 5, n. 3, p. 305–313, 2015.
- PAREKH, Hejal B., et al. Novel insitu polymeric drug delivery system: a review. **Journal of drug delivery and therapeutics**, v. 2, n. 5, 2012.
- PASTORE, Michael N., et al. Transdermal patches: history, development and pharmacology. **Br J Pharmacol**, v. 172, n. 9, p. 2179-209, 2015.
- PORTALATIN, M.; WINSTEAD, N. Medical management of constipation. **Clinics in colon and rectal surgery**, v. 25, n. 01, p. 012-019, 2012.
- RACHMAWATI, Heni, et al. Multiple functions of D- $\alpha$ -tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) as curcumin nanoparticle stabilizer: in vivo kinetic profile and antiulcerative colitis analysis in animal model. **Pharmaceutics**, v. 9, n. 3, p. 24, 2017. RATHI, Ritu, et al. Advancements in Rectal Drug Delivery Systems: Clinical Trials, and Patents Perspective. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 10, p. 2210, 2022.
- SNEIDER, Erica B.; MAYKEL, Justin A. Anal abscess and fistula. **Gastroenterology Clinics**, v. 42, n. 4, p. 773-784, 2013.
- SRIVASTAVA, R.; PATHAK, K. Microsponges: a futuristic approach for oral drug delivery. **Expert opinion on drug delivery**, v. 9, n. 7, p. 863-878, 2012.
- WANG, L. L.; ZHENG, W. S.; CHEN, S. H.; FANG, X. Q. Development of in situ gelling and bio adhesive 5-fluorouracil enema. **Plos one**, v. 8, n. 8, p. e71037, 2013.
- WEBER, S.; ZIMMER, A.; PARDEIKE, J. Solid Lipid Nanoparticles (SLN) and Nanostructured Lipid Carriers (NLC) for pulmonary application: a review of the state of the art. **Eur J Pharm Biopharm**, v. 86, n. 1, p. 7-22, 2014.
- WON, Richard. Method for delivering an active ingredient by controlled time release utilizing a novel delivery vehicle which can be prepared by a process utilizing the active ingredient as a porogen. **U.S. Patent No** 4,690,825, 1987.
- YEO, Woo Hyun, et al. Docetaxel-loaded thermosensitive liquid suppository: optimization of rheological properties. **Archives of pharmacal research**, v. 36, p. 1480-1486, 2013. YUAN, Yuan, et al. Thermosensitive and mucoadhesive *in situ* gel based on poloxamer as new carrier for rectal administration of nimesulide. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 430, n. 1-2, p. 114-119, 2012.