



UNIVERSIDADE DE
vassouras

PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E CAPACITAÇÃO PROFISSIONAL
Mestrado Profissional em Ciências Aplicadas em Saúde

CLEBER RAIMUNDO ROMEIRO GOULART DA SILVA

**FORMULAÇÃO E PROCESSO DE
OBTENÇÃO DE SUSPENSÃO BIOADESIVA
PARA TRATAMENTO DE LESÕES
GÁSTRICAS E ESOFÁGICAS**

Vassouras
2025



UNIVERSIDADE DE
vassouras

CLEBER RAIMUNDO ROMEIRO GOULART DA SILVA

FORMULAÇÃO E PROCESSO DE OBTENÇÃO DE SUSPENSÃO BIOADESIVA PARA TRATAMENTO DE LESÕES GÁSTRICAS E ESOFÁGICAS

Trabalho Final apresentado a Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Capacitação Profissional/Coordenação do Mestrado em Ciências Aplicadas em Saúde da Universidade de Vassouras, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas em Saúde.

Orientador:

Prof. Dr. Carlos Eduardo Cardoso
Universidade de Vassouras

Doutor pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC – Rio), Rio de Janeiro - Brasil

Vassouras
2025



CLEBER RAIMUNDO ROMEIRO GOULART DA SILVA

FORMULAÇÃO E PROCESSO DE OBTENÇÃO DE SUSPENSÃO BIOADESIVA PARA TRATAMENTO DE LESÕES GÁSTRICAS E ESOFÁGICAS

Trabalho Final apresentado a Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Capacitação Profissional/Coordenação do Mestrado em Ciências Aplicadas em Saúde da Universidade de Vassouras, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas em Saúde.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Carlos Eduardo Cardoso, Universidade de Vassouras
Doutor pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC – Rio), Rio de Janeiro – Brasil

Prof. Dr. Eduardo Tavares Lima Trajano, Universidade de Vassouras
Doutor pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro – Brasil

Profa. Dra. Elizabeth Gomes Sanches, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
Doutora pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro – Brasil

Vassouras
2025

SILVA, CLEBER RAIMUNDO ROMEIRO GOULART DA
FORMULAÇÃO E PROCESSO DE OBTENÇÃO DE SUSPENSÃO
BIOADESIVA PARA TRATAMENTO DE LESÕES GÁSTRICAS E
ESOFAGICAS / CLEBER RAIMUNDO ROMEIRO GOULART DA SILVA.

- Vassouras: 2025.

vi, 35 f. ; 29,7 cm.

Orientador: CARLOS EDUARDO CARDOSO.

Dissertação para Obtenção do Grau de Mestre em MESTRADO
PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS APLICADAS EM SAÚDE - Universidade
de Vassouras, 2025.

Inclui e .

1. Endoscopia. 2. Sucralfato. 3. Saúde. I. CARDOSO, CARLOS
EDUARDO. II. Universidade de Vassouras. III. Título.



RESUMO

As lesões gástricas e esofágicas representam um desafio clínico relevante para a saúde devido à alta prevalência e ao impacto na qualidade de vida dos pacientes. O sucralfato, fármaco de ação tópica, destaca-se pela capacidade de formar uma barreira protetora sobre a mucosa. Este trabalho teve como objetivo propor a formulação e o processo de obtenção de uma suspensão bioadesiva de sucralfato para aplicação endoscópica, avaliando sua viabilidade farmacotécnica e relevância clínica à luz da literatura. A metodologia consistiu em levantamento bibliográfico sobre sucralfato e polímeros bioadesivos, em especial o Carbopol 940, aliado à descrição teórica do desenvolvimento da suspensão. A formulação proposta, baseada em sucralfato em meio aquoso estabilizado com Carbopol 940, mostrou-se teoricamente com potencial de atender os requisitos necessários para aplicação tópica por meio de endoscopia, embora ainda não validada experimentalmente. Conclui-se que a proposta representa contribuição inovadora para a farmacotécnica em gastroenterologia, ao associar o potencial clínico do sucralfato às propriedades bioadesivas do Carbopol 940. Perspectivas futuras incluem estudos de estabilidade, mucoadesividade e eficácia terapêutica, visando à validação e ao registro regulatório.

Palavras-chave: Endoscopia; Sucralfato; Saúde.



ABSTRACT

Gastric and esophageal lesions represent a relevant clinical challenge for health due to their high prevalence and impact on patients' quality of life. Sucralfate, a topical drug, stands out for its ability to form a protective barrier over the mucosa. The aim of this study was to propose the formulation and development process of a bioadhesive sucralfate suspension for endoscopic application, assessing its pharmaceutical feasibility and clinical relevance in light of the literature. The methodology consisted of a bibliographic review on sucralfate and bioadhesive polymers, especially Carbopol 940, combined with the theoretical description of the suspension's development. The proposed formulation, based on sucralfate in an aqueous medium stabilized with Carbopol 940, theoretically showed potential to meet the requirements for topical application via endoscopy, although not yet experimentally validated. It is concluded that the proposal represents an innovative contribution to pharmaceutical technology in gastroenterology, by combining the clinical potential of sucralfate with the bioadhesive properties of Carbopol 940. Future perspectives include studies on stability, mucoadhesion, and therapeutic efficacy, aiming at experimental validation and regulatory approval.

Keywords: Endoscopy. Sucralfate. Health.



SUMÁRIO

| | |
|-----------------------------------|-----|
| 1. CONTEXTO..... | 7 |
| 2. OBJETIVOS..... | 10 |
| 3. MÉTODO | 11 |
| 4. RESULTADOS/PRODUTO | 18 |
| 5. DISCUSSÃO..... | 22 |
| 6. APLICABILIDADE..... | 277 |
| 7. IMPACTO PARA A SOCIEDADE | 288 |
| 8. CONCLUSÃO..... | 299 |

1. CONTEXTO

1.1 Contexto clínico das doenças gástricas e esofágicas

As doenças gástricas e esofágicas, como úlceras, esofagite e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), têm elevada prevalência e grande impacto na saúde pública. Essas condições comprometem a integridade da mucosa, resultando em dor, inflamação, sangramentos e risco de complicações graves, como perfuração e hemorragia (Paquet et al., 1991; Simon, Ravelli & Goffin, 1996).

Estudos clássicos já demonstravam o papel do sucralfato na cicatrização de úlceras esofágicas e no alívio de sintomas da DRGE. Paquet et al. (1991) observaram melhora significativa em pacientes pós-escleroterapia, enquanto Simon, Ravelli e Goffin (1996) evidenciaram eficácia do gel de sucralfato em casos de refluxo não erosivo.

Em revisão sistemática, Green et al. (2019) analisaram intervenções em neonatos com risco de hemorragia gastrointestinal, destacando o sucralfato como opção terapêutica, embora com evidências ainda limitadas. Na mesma linha, Wang et al. (2020), em metanálise com 72 ensaios clínicos, confirmaram benefícios de agentes protetores da mucosa (IBPs, antagonistas H2 e sucralfato) na profilaxia do sangramento digestivo, reforçando sua relevância clínica.

No contexto específico da gestação, Ortiz-Olvera et al. (2025) indicam que até 80% das gestantes apresentam sintomas de refluxo, e o sucralfato é recomendado como alternativa segura antes da prescrição de antagonistas H2 ou IBPs. Em pacientes críticos, como os neurocirúrgicos, o risco de úlceras de estresse é elevado, e medidas farmacológicas incluem o uso de sucralfato, ainda que com cautela devido a possíveis interações (Venkatesan & Lucke-Wold, 2025; Toews et al., 2025).

1.2 Sucralfato como agente mucoprotetor

O sucralfato é reconhecido como composto de ação mucoprotetora, capaz de aderir seletivamente a áreas lesionadas e formar uma barreira protetora contra ácido e pepsina (Kudaravalli et al., 2024). Essa ação, associada ao estímulo de muco e bicarbonato, favorece a cicatrização com mínima absorção sistêmica.



Estudos recentes exploram novas aplicações: Chiang et al. (2025) confirmaram a eficácia do sucralfato em pó na redução de sangramento pós-polipectomia; Gallo et al. (2024) observaram melhora significativa em sintomas da doença hemorroidária com pomada de sucralfato associada a flavonoides; e Zanesco et al. (2025) demonstraram efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes de enemas contendo sucralfato em modelos animais.

Apesar dessas evidências, limitações permanecem. Lim et al. (2023) destacam que a curta permanência do fármaco no trato gastrointestinal e sua interação com outros medicamentos reduzem sua eficácia clínica, indicando a necessidade de formulações inovadoras.

1.3 Formulações bioadesivas: avanços e desafios

Para superar limitações da administração convencional, diversos estudos investigam sistemas bioadesivos. Xu et al. (2020) desenvolveram hidrogéis bioadesivos ultrarrápidos que permaneceram aderidos ao estômago de modelos animais por até 48h, acelerando a cicatrização de úlceras.

No esôfago, Shanthi et al. (2023) evidenciaram desempenho superior de polímeros polissacarídicos como goma xantana e alginato, que mantiveram adesão mesmo após lavagens salivares. Tang et al. (2023), embora em aplicação oftálmica, reforçam o potencial translacional dos polímeros de carboidratos bioadesivos (CBPs), como quitosana e ácido hialurônico, que também podem ser aplicados no trato gastrointestinal.

Outros agentes bioadesivos vêm sendo testados clinicamente. Khalil et al. (2025) demonstraram que o Poliprotect® forma barreira eficaz contra sais biliares em biópsias esofágicas, enquanto Savarino et al. (2025) reforçam o uso de combinações como ácido hialurônico + condroitina em pacientes com refluxo refratário. Scarpignato et al. (2025) destacam ainda novas formulações tópicas com potencial para casos resistentes aos IBPs.

1.4 Perspectivas clínicas atuais

O manejo da DRGE e de lesões gastroesofágicas segue sendo um desafio clínico. Visaggi et al. (2024) ressaltam que até 70% dos pacientes apresentam doença não erosiva, muitas vezes refratária ao



tratamento com IBPs. Nessas situações, protetores tópicos da mucosa podem ser alternativas importantes.

Shibli et al. (2025) reforçam que, embora os IBPs continuem sendo padrão-ouro, sua eficácia diminui em esofagite erosiva avançada. O uso de sucralfato, alginatos e novos bloqueadores de potássio competitivos (P-CABs) representa uma frente terapêutica emergente.

Kak (2025) complementa essa perspectiva destacando o rebamipide como alternativa mucoprotetora com eficácia comparável ou superior ao sucralfato em alguns cenários, embora sua disponibilidade ainda seja restrita a determinados países.

1.5 Justificativa para o presente estudo

Apesar dos avanços relatados, há uma lacuna evidente: não existem formulações bioadesivas de sucralfato desenvolvidas para aplicação endoscópica direta em lesões gástricas e esofágicas. A aplicação tópica durante o exame endoscópico poderia concentrar o fármaco no sítio da lesão, prolongar seu tempo de contato e otimizar o processo de cicatrização.

Assim, o desenvolvimento de uma suspensão bioadesiva de sucralfato com propriedades reológicas adequadas se apresenta como proposta inovadora, com potencial de ampliar as estratégias terapêuticas disponíveis e beneficiar pacientes refratários ao tratamento convencional.



2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Descrever a formulação e o processo de obtenção de uma suspensão bioadesiva com sucralfato para aplicação endoscópica em lesões gastroesofágicas.

2.2 Objetivos Específicos

Revisar a literatura científica sobre lesões gástricas e esofágicas, destacando os principais tratamentos disponíveis e as limitações terapêuticas atuais.

Apresentar o papel do sucralfato como agente mucoprotetor, discutindo suas aplicações clínicas e potenciais formulações inovadoras.

Descrever a formulação proposta de suspensão bioadesiva contendo sucralfato para aplicação endoscópica.

Discutir a aplicabilidade clínica da formulação proposta, com base em evidências disponíveis na literatura, apontando vantagens e limitações

3. MÉTODO

Trara-se de um estudo pré-formulativo, descritivo e não experimental, que proõe a formulação e o processo de obtenção; os ensaios laboratoriais (estabilidade, mucoadesão, TEER/Ussing e Franz) não foram executados nesse ciclo, sendo apresentados como protocolos metofológicos para etapas subsequentes.

3.1 Racional de formulação

A formulação foi concebida com base nas propriedades farmacológicas do sucralfato e na capacidade mucoadesiva do Carbopol 940. O sucralfato (2 g/10 mL) foi selecionado como agente citoprotetor, por sua ação tópica de formação de barreira física sobre a mucosa gástrica e esofágica, promovendo proteção contra ácido clorídrico e pepsina e estimulando cicatrização (Kudaravalli et al., 2024).

O Carbopol 940, polímero acrílico reticulado, foi incluído a 1% p/p, devido à sua alta capacidade de formar géis viscosos e bioadesivos por meio de interações eletrostáticas e ligações de hidrogênio com glicoproteínas da mucina. Essa característica favorece a retenção prolongada do fármaco no sítio de aplicação, essencial para a terapia tópica de lesões gastroesofágicas.

A trietanolamina foi empregada como agente neutralizante para ajustar o pH e induzir a gelificação do Carbopol, conferindo ao sistema as propriedades reológicas adequadas: baixa viscosidade para passagem pelo canal do endoscópio e rápida formação de gel após contato com a mucosa. A água purificada foi utilizada como veículo por sua compatibilidade farmacotécnica.

Os materiais foram Carbopol® 940 NF, Trietanolamina (TEA), Trometamol (TRIS), AMP, NaOH, sucralfato, água purificada, tampões específicos. Para o preparo da mucilagem a dispersão de 0,5–1,0% p/p de Carbopol 940 em água, neutralização até pH 6,0–6,8 com TEA (~0,25–0,40 g/100 g de mucilagem). Como justificativa TEA pois proporciona máxima viscosidade e clareza. Comparar com TRIS, AMP e NaOH.

Caracterização físico-química: pH (USP <791>), viscosidade (Brookfield), mucoadesão, espalhabilidade, densidade, osmolaridade. Ensaio microbiológicos: USP <61>/<62> para limites microbianos; USP <51> para eficácia antimicrobiana.



Lista de materiais com grau e fornecedor (ex.: “Carbopol® 940 NF, Lubrizol, grau farmacêutico; Trietanolamina, grau farmacêutico; água purificada – Farmacopeia Brasileira”).

Equipamentos com modelo (p.ex., viscosímetro Brookfield – spindle, rpm e T; célula de Franz – área efetiva; câmara de Ussing/TEER – se for executado futuramente).

3.2 Processo de fabricação (Procedimento Operacional Padrão – POP resumido)

O procedimento de fabricação foi delineado com base em boas práticas farmacotécnicas, porém não foi realizado experimentalmente neste ciclo.

O Carbopol 940 foi adicionado lentamente à água purificada, sob agitação mecânica constante (aproximadamente 500 rpm), evitando a formação de grumos. A suspensão foi mantida em agitação até completa hidratação, estimada em mínimo de 60 minutos. O sucralfato foi previamente disperso em porção do veículo sob agitação moderada, garantindo distribuição homogênea das partículas. A suspensão de sucralfato foi incorporada à dispersão hidratada de Carbopol, sob agitação contínua até completa homogeneização, assegurando uniformidade da formulação. A trietanolamina, por sua vez, foi adicionada gradualmente até obtenção do pH desejado (entre 6-6,8), permitindo a gelificação do Carbopol e conferindo à formulação propriedades reológicas adequadas (baixa viscosidade para passagem pelo canal do endoscópio e rápida formação de gel após contato com a mucosa).

A formulação final foi acondicionada em frascos de vidro âmbar estéreis, com tampa de rosca, garantindo proteção contra luz e contaminação.

3.3 Busca de anterioridade

Foi conduzida uma busca estruturada em bases nacionais e internacionais de patentes (Google Patents, INPI) e em literatura científica indexada (PubMed, Scopus, Web of Science). Foram utilizados termos em português e inglês: “sucralfate”, “endoscopic application”, “health”.

Os critérios de inclusão foram patentes ou artigos descrevendo formulações bioadesivas contendo sucralfato; aplicações em mucosa gastrointestinal (oral, retal, esofágica ou gástrica).

Os critérios de exclusão foram formulações exclusivamente de uso não mucoso.

Foram identificados documentos que descreviam géis de sucralfato para mucosite oral e aplicações retais, mas não houve registros de formulações bioadesivas de sucralfato + Carbopol 940



para uso endoscópico em mucosa gastroesofágica, configurando a originalidade da proposta, há registros de aplicação endoscópica em pó de sucralfato (Chiang, 2025), o que reforça a plausibilidade da via não a existência desta formulação.

3.4 Protocolo de caracterização

Foi elaborado um protocolo de ensaios para caracterizar a formulação quanto aos parâmetros críticos de qualidade:

- pH: mensuração em triplicata (faixa aceitável: 6–76,8).
- Viscosidade e reologia: análise com viscosímetro rotacional, avaliando comportamento tixotrópico.
- Mucoadesividade in vitro: ensaio em modelo de mucosa simulada ou mucina comercial, quantificando força de adesão.
- Estabilidade acelerada: armazenamento em condições controladas ($40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $75\% \pm 5\%$ UR) por até 90 dias, avaliando alterações físico-químicas.

Critérios de aceitação quantitativos para cada ensaio (faixas de pH, variação de viscosidade, Δ TEER mínimo, limites microbiológicos).

Plano estatístico (ANOVA/GLM, N por grupo).

3.5 Estudos de Estabilidade

Planejamento segundo ICH Q1A(R2) e RE 01/2005 da ANVISA (Zona IVb – Brasil):

- Longo prazo: $30\text{ }^{\circ}\text{C}/75\%$ UR – 12 meses (mínimo)
- Acelerado: $40\text{ }^{\circ}\text{C}/75\%$ UR – 6 meses
- Intermediário (se aplicável): $30\text{ }^{\circ}\text{C}/65\%$ UR – 6 meses
- Fotoestabilidade (ICH Q1B), Estabilidade em uso e transporte (estresse térmico e agitação).
- Tempo-pontos: 0, 1, 3, 6, 9, 12 (longa duração) e 0, 1, 2, 3, 6 (acelerado).
- Atributos críticos: aparência/odor, pH, viscosidade, espalhabilidade, teor/ conteúdo (marcador ou sucralfato se quantificável), eficácia do conservante (se houver), microbiologia, integridade da embalagem e perfil reológico.



Base regulatória: ICH Q1A(R2) (adotada globalmente) e normativas da ANVISA (RE nº 1/2005 – Guia de Estabilidade; RDC 318/2019 para IFAs). Para o Brasil (Zona IVb) recomenda-se 30 °C/75% UR como condição de longo prazo. O estudo seguirá RE nº 1/2005/ANVISA (Guia de Estabilidade) e ICH Q1A(R2)/Q1B. Para longo prazo (30 °C/75 % UR), acelerado (40 °C/75 % UR) e fotoestabilidade (ICH Q1B), definem-se critérios de aceitação: pH 6,0–6,8 ($\Delta \leq 0,3$); viscosidade Brookfield variação ≤ 20 %; perfil reológico comparável; limites micro USP <61>/<62>; AET USP <51> conforme faixas A/B.

3.6 Células de Franz

Objetivo: avaliar (i) retenção/adesão do gel à mucosa e (ii) efeito barreira/permeação de um marcador através da mucosa esofágica ou bucal suína ex vivo.

Tecido/Tipo biológico: mucosa esofágica suína recém-coletada (alternativamente, mucosa bucal suína), desepitelizada superficialmente se necessário, montada entre compartimentos do difusor do tipo Franz (área efetiva $\sim 1,0$ cm²).

Condições:

- Receptor: tampão Krebs-Ringer ou fosfato pH 6,8; $37 \pm 0,5$ °C; agitação magnética contínua (400–600 rpm); verificação de sink.
- Doador: aplicar 1–2 mg/cm² de gel (com e sem sucralfato).
- Marcadores de permeação (escolher 1–2, com HPLC/UV): propranolol (alto P_{app}), fluoresceína/caféina (hidrofílicos) — usados em literatura de mucosa oral/esofágica.
- Amostragem: 0,5; 1; 2; 4; 6; 8 h; reposição isovolumétrica.
- Endpoints: fluxo e P_{app} do marcador; retenção do gel (massa remanescente/área), tempo de residência e imagem do tecido pós-ensaio.
- Controles: mucosa sem produto; gel base sem sucralfato; referência de mercado (se aplicável).
- N: ≥ 6 difusores/grupo. Analisar com ANOVA pós-hoc.

Justificativa científica: uso de porco como modelo ex vivo de mucosa bucal/esofágica em Franz é consolidado e já aplicado a anestésicos e outros fármacos de mucosa.

3.7 Gradiente elétrico de superfície / Teste eletrofisiológico

O gradiente elétrico de superfície corresponde às diferenças de potencial e resistência medidas através do epitélio esofágico, refletindo a integridade da barreira mucosa. Para avaliá-lo, utilizam-se registros de resistência elétrica transepitelial (TEER), potencial de membrana (PD) e corrente de curto-circuito (Isc) em câmara de Ussing, empregando mucosa esofágica suína ex vivo (ou biópsias humanas excedentes, mediante aprovação ética).

Desenho experimental:

1. Realizar registro basal de TEER, PD e Isc, garantindo estabilização inicial do tecido.
2. Induzir injúria controlada com solução ácida (HCl pH 2,0) isolada ou associada a sais biliares (ex.: taurodesoxicolato), por 10–20 minutos.
3. Aplicar o produto formulado diretamente na face luminal da mucosa e monitorar a evolução dos parâmetros eletrofisiológicos por 60–120 minutos.
4. Avaliar a permeabilidade paracelular utilizando marcadores fluorescentes (p.ex., FITC-dextran 4 kDa), coletando amostras no lado seroso.
5. Definir como endpoints principais a variação do TEER em relação ao basal e ao controle, a redução da permeabilidade paracelular.

Justificativa científica: Modelos in vitro e ex vivo baseados em TEER e câmara de Ussing são amplamente empregados para demonstrar a função de barreira do epitélio esofágico. Estudos prévios já mostraram que filmes e géis mucoadesivos podem atenuar a queda do gradiente elétrico induzida por ácido e sais biliares (AbdulnouR-Najhoul et al., 2021; Khalil et al., 2025/ Poenar et al., 2020). Repetir o ensaio com a formulação proposta permite comprovar seu efeito protetor, evidenciando a estabilização da barreira epitelial e a preservação do gradiente elétrico de superfície.



3.8 Farmacocinética e Testes Requeridos pela ANVISA

- Sucralfato: absorção sistêmica mínima; ação local; pequena absorção de alumínio (atenção em insuficiência renal).

-Carbopol 940: não absorvido; bases neutralizantes com exposição mínima.

- Pacote de testes exigido: estabilidade (ICH/ANVISA), microbiologia (USP <61>/<62>, <51>), desempenho (reologia, mucoadesão, Franz, Ussing/TEER), segurança local (citotoxicidade, irritação de mucosa, histologia).

3.9 Patentes com Carbopol

- D1 – US 6,306,789 B1: grânulos mucoadesivos com carbômero para liberação sustentada no trato GI.

- D2 – US 10,293,052 B2: formulações mucoadesivas com Carbopol 974P para uso GI (esôfago/estômago).

- Patentes adicionais: WO 2020/084548 A1 (gel mucoadesivo em mucosa) e EP 0402933 B1 (gel úmido de sucralfato com pH ajustado).

3.10 Uso Interno do Carbopol 940

Estudos mostram uso do C940 em mucosas (bucal, nasal, retal) em associação com outros polímeros (HPMC, alginato). Demonstram mucoadesão e retenção. Apesar da recomendação preferencial dos graus 971P/974P, C940 pode ser justificado com comprovação experimental (Nafee et al., 2003; Mortavazi et al., 1992; Brushi et al., 2005; Andrews et al., 2009). Embora os graus 971P/974P sejam tradicionalmente indicados para uso oral, diversos estudos demonstraram o emprego do Carbopol 940 em sistemas mucoadesivos para mucosas orais e gastrointestinais. Nafee et al. (2003) avaliaram patches bucais de miconazol contendo Carbopol 940 com desempenho mucoadesivo

satisfatório. Mortazavi et al. (1992) estudaram a interação entre o polímero e glicoproteínas do muco, confirmando forte bioadesão. Revisões mais amplas, como a de Bruschi & de Freitas (2005) e Andrews et al. (2009), destacam o uso do C940 em formulações mucoadesivas de aplicação oral, nasal e retal.

3.11 Classes de Carbopol e Detalhes do 940

- Homopolímeros: 934, 940, 941, 980.
- Linhas “P”: 971P e 974P (grau oral).
- Carbopol 940: alta viscosidade em pH 6–6,8, excelente clareza, indicado para géis mucoadesivos.
- Neutralização: TEA, TRIS, AMP, NaOH.

3.12 9. Ajuste de pH

- Curva de neutralização do carbopol: TEA (10–20%) adicionado gota a gota, repouso e medição após 5 min.

- Para 1% de Carbopol 940: 0,25–0,40% de TEA eleva pH a 6–7.

- Confirmar com medições em triplicata, após 24h de repouso.

O pH alvo será 6,0–6,8; o pH-metro será calibrado conforme USP <791> com dois tampões (pH 4,00 e 7,00), leitura a 25 ± 2 °C, e recheckagem após 24 h (equilíbrio reológico).



4. RESULTADOS/PRODUTO

4.1 Formulação

O desenvolvimento realizado neste trabalho resultou na definição de uma formulação bioadesiva à base de sucralfato, na consolidação de um dossiê técnico de fabricação e na elaboração de um relatório de anterioridade.

O estudo é pré-formulativo/descritivo, não experimental clínico. Não houve aplicação em mucosa viva, apenas elaboração da formulação com base na literatura. Foi definida a seguinte composição da suspensão bioadesiva:

- Sucralfato: 2 g/10 mL (princípio ativo citoprotetor);
- Carbopol 940: 1% p/p (polímero bioadesivo e gelificante);
- Trietanolamina: agente neutralizante para ajuste de pH;
- Água purificada: veículo aquoso.

O processo de preparo foi descrito em quatro etapas principais:

Dispersão e hidratação completa do Carbopol 940 em água purificada.

Preparação da suspensão homogênea de sucralfato.

Combinação das fases sob agitação contínua até homogeneização.

Ajuste do pH com trietanolamina, obtendo gel bioadesivo estável e adequado para aplicação endoscópica.

Essa formulação foi planejada de modo a conciliar baixa viscosidade para passagem pelo canal do endoscópio e formação de barreira mucoadesiva no sítio de aplicação, favorecendo a proteção localizada da mucosa gástrica e esofágica.

Foi elaborado um dossiê contendo o protocolo técnico e os parâmetros críticos de qualidade da formulação:

- Procedimento operacional padrão (POP) de preparo.



- Faixa de pH alvo: 6-6,8 (adequada para mucosa gástrica/esofágica).
- Viscosidade planejada: suficiente para fluidez durante a administração e adesividade após aplicação.
- Mucoadesividade prevista: interação localizada com mucina da mucosa esofágica/gástrica.
- Condições de acondicionamento: frascos âmbar estéreis, protegidos da luz.
- Requisitos de rotulagem: identificação de lote, concentração, validade e cuidados de armazenamento.

Esse dossiê constitui o documento técnico de referência para o desenvolvimento posterior da formulação, servindo como base para ensaios de caracterização e validação regulatória.

4.2 Relatório de anterioridade

A formulação de sistemas bioadesivos para aplicação em mucosas tem sido tema de crescente interesse na literatura, especialmente no contexto da gastroenterologia. O sucralfato consolidou-se como um agente protetor da mucosa gástrica e esofágica, com eficácia comprovada em ensaios clínicos por sua capacidade de formar uma barreira protetora local. Entretanto, sua administração permanece predominantemente pela via oral, o que limita a ação tópica direta e depende do trânsito gastrointestinal.

O sucralfato tem sido amplamente estudado, apresentando resultados que evidenciam tanto seu potencial quanto suas limitações. Diversos trabalhos apontam benefícios no processo de cicatrização de úlceras e no tratamento da esofagite péptica (Xu et al., 2020), embora ainda haja questionamentos quanto à amplitude de sua aplicabilidade clínica. Nesse contexto, os sistemas mucoadesivos surgem como alternativas promissoras. Entre eles, destaca-se o Carbopol 940, um polímero acrílico com elevada capacidade de gelificação e bioadesão, frequentemente descrito como eficaz na retenção de fármacos em superfícies mucosas, prolongando o tempo de contato e favorecendo a ação localizada (Xu et al., 2020). Contudo, apesar de sua ampla utilização em suspensões bioadesivas e hidrogéis gastrointestinais, não foram identificados relatos sobre sua associação ao sucralfato em formulações tópicas para aplicação endoscópica.

Concordâncias e discordâncias entre autores:

Concordam:

O sucralfato é eficaz como protetor de mucosa.

O Carbopol 940 é um polímero mucoadesivo de destaque em formulações gastrointestinais.

Sistemas bioadesivos representam avanço farmacotécnico relevante.

Discordam:

A efetividade do sucralfato em pacientes refratários.

Apesar da vasta literatura sobre o uso do sucralfato e dos sistemas bioadesivos com Carbopol 940, não há registros de formulações bioadesivas de sucralfato com Carbopol 940, trietanolamina desenvolvidas para aplicação direta via endoscópica em lesões gástricas ou esofágicas. Essa ausência caracteriza a originalidade do presente estudo, que propõe uma formulação inovadora ao unir um fármaco já consolidado com uma tecnologia bioadesiva moderna, aplicada em um novo contexto clínico.

Tabela 1: Principais resultados da busca de anterioridade.

| Autor/Ano | Objetivo do estudo | Resultados |
|---------------------|-------------------------------------|---|
| Paquet et al., 1991 | Sucralfato em úlceras esofágicas | Mostra eficácia tópica mas sem formulação endoscópica |
| Simon et al., 1996 | Sucralfato gel em DRGE | Reforça o uso tópico, sem bioadesão endoscópica |
| Green et al., 2019 | Hemorragia neonatal | Apoia segurança, mas não aborda formulação local |
| Wang et al., 2020 | Profilaxia GI (IBP, H2, sucralfato) | Confirma papel protetor, sem inovação endoscópica |
| Xu et al., 2020 | Hidrogéis gástricos bioadesivos | Valida bioadesão, mas não sucralfato |



| | | |
|---------------------------|-----------------------------------|---|
| Lim et al., 2023 | Terapias tópicas no esôfago | Justifica proposta bioadesiva endoscópica |
| Shanthi et al., 2023 | Polímeros em mucosa esofágica | Sugere combinar polímeros |
| Tang et al., 2023 | Bioadesivos em mucosas ocular | Suporte teórico para uso GI |
| Gallo et al., 2024 | Sucralfato tópico em hemorróidas | Demonstra versatilidade tópica |
| Visaggi et al., 2024 | DRGE/ NERD | Necessidade de terapias tópicas adjuvantes |
| Kudaravalli et al., 2024 | Mecanismo do sucralfato | Fundamenta escolha do fármaco |
| Savarino et al., 2025 | Protetores tópicos em DRGE | Apoia conceito de adjuvante tópico |
| Khalil et al., 2025 | Poliprotect | Exemplo de inovação tópica sem sucralfato |
| Scarpignato et al., 2025 | Limitações dos IBPs | Contextualiza inovação |
| Shibli et al., 2025 | PPIs, H2, P-CABs, sucralfato | Situa papel complementar |
| Kak, 2025 | Rebamipine vs. Sucralfato | Mostra alternativas, reforça racional do sucralfato |
| Chiang et al., 2025 | Sucralfato em pó pós polipectomia | Primeira aplicação endoscópica documentada |
| Ortiz-Olvera et al., 2025 | DRGE na gestação | Apoia segurança clínica |
| Venkatesan 2025 | Neurocirurgia | Confirma relevância em cenários críticos |
| Toews et al., 2025 | UTI prevenção de sangramento | Confirma segurança e uso sistêmico |
| Zanescio et al., 2025 | Enema sucralfato + Nac | Valida uso tópico em outra mucosa |

Fonte: O autor

5. DISCUSSÃO

As doenças que acometem o trato gastrointestinal superior, especialmente as lesões gástricas e esofágicas, têm grande impacto na saúde pública devido à elevada prevalência, aos custos de tratamento e às complicações clínicas associadas. A esofagite de refluxo, por exemplo, resulta da exposição crônica da mucosa esofágica ao ácido gástrico e à pepsina, gerando inflamação persistente e, em estágios avançados, risco de metaplasia intestinal (esôfago de Barrett) e adenocarcinoma. Já as úlceras pépticas e gástricas representam perda localizada da integridade da mucosa, frequentemente relacionadas à infecção por *Helicobacter pylori* ou ao uso crônico de anti-inflamatórios não esteroides, podendo evoluir para hemorragia e perfuração (Kudaravalli et al., 2024).

O tratamento farmacológico tradicional baseia-se em inibidores da bomba de prótons (IBPs) e antagonistas dos receptores H₂, que reduzem a secreção ácida gástrica e favorecem o processo de cicatrização. Apesar da eficácia, esses medicamentos apresentam limitações, incluindo tempo relativamente lento para início de ação, recorrência de sintomas após suspensão e efeitos adversos a longo prazo, como má absorção de vitamina B₁₂, magnésio e cálcio, além do aumento do risco de infecções gastrointestinais (Scarpignato et al., 2025; Shibli et al., 2025). Assim, terapias alternativas ou complementares ganham relevância, sobretudo aquelas capazes de atuar de forma tópica, promovendo proteção direta da mucosa lesionada. Nesse contexto, o sucralfato destaca-se como uma opção terapêutica diferenciada, uma vez que seu mecanismo de ação é predominantemente local e com absorção sistêmica mínima. O fármaco interage com proteínas expostas em áreas ulceradas, formando uma barreira protetora que impede a ação agressiva do ácido clorídrico, da pepsina e dos sais biliares. Além disso, estimula a produção de muco e bicarbonato e favorece a cicatrização ao potencializar fatores de crescimento epitelial (Kudaravalli et al., 2024).

A eficácia clínica do sucralfato foi demonstrada em diferentes estudos. Paquet et al. (1991) verificaram, em pacientes submetidos à escleroterapia esofágica, que o uso de sucralfato reduziu a incidência de úlceras pós-procedimento, acelerando a cicatrização e diminuindo complicações. Já Simon, Ravelli e Goffin (1996) mostraram que o uso de gel de sucralfato em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico não erosiva proporcionou melhora significativa dos sintomas, com boa tolerabilidade e raros efeitos adversos. Esses dados confirmam que o fármaco mantém relevância clínica mesmo diante do avanço de outras terapias farmacológicas.

Estudos recentes também ampliaram o leque de aplicações do sucralfato. Green et al. (2019), em revisão Cochrane, avaliaram o uso do sucralfato em neonatos para prevenção de hemorragia

gastrointestinal e enterocolite necrosante, destacando sua segurança, embora a qualidade metodológica dos ensaios ainda limitasse conclusões definitivas. Ortiz-Olvera et al. (2025) relataram benefícios da aplicação tópica de sucralfato em lesões cutâneas, reforçando sua versatilidade como agente citoprotetor em diferentes superfícies epiteliais.

Na prática gastroenterológica, Gallo et al. (2024) demonstraram resultados favoráveis do uso de pomada retal de sucralfato associada a flavonoides no tratamento da doença hemorroidária, evidenciando ação protetora da mucosa e melhora clínica significativa. Já Chiang et al. (2025) mostraram que a aplicação de sucralfato em pó em sítios de polipectomia endoscópica reduziu o risco de sangramento, sugerindo aplicabilidade promissora em cenários endoscópicos — linha de pesquisa que se aproxima diretamente da proposta deste trabalho.

Em síntese, os achados da literatura confirmam que o sucralfato atua de forma eficaz na proteção da mucosa gastrointestinal e que sua versatilidade permite múltiplas formas farmacotécnicas e vias de administração. Entretanto, sua formulação oral convencional apresenta limitações: curta duração de ação, necessidade de múltiplas administrações diárias e dependência do tempo de esvaziamento gástrico, fatores que comprometem a adesão ao tratamento. Esses obstáculos justificam a busca por novas apresentações farmacêuticas, capazes de prolongar sua permanência no sítio de aplicação e potencializar seu efeito terapêutico.

Assim, a primeira parte desta discussão estabelece que o sucralfato é um fármaco seguro, eficaz e clinicamente relevante, mas cuja efetividade poderia ser significativamente ampliada por meio de formulações inovadoras com maior bioadesividade e direcionadas para aplicação local controlada, como a via endoscópica proposta neste trabalho.

A utilização de polímeros bioadesivos em formulações farmacêuticas é uma estratégia consolidada para aumentar a retenção local e a eficácia terapêutica. Os carbômeros, especialmente o Carbopol 940, destacam-se por sua elevada densidade de grupos carboxílicos e estrutura reticulada, que favorecem interações estáveis com glicoproteínas da mucina, aumentando significativamente a viscosidade do muco e prolongando seu tempo de permanência sobre a mucosa gástrica. Estudos experimentais *in vitro* demonstraram que o Carbopol pode elevar em até 19 vezes a viscosidade de soluções de mucina e inibir parcialmente a ação da pepsina, evidenciando seu potencial efeito protetor (Foster et al., 1994). Além disso, trabalhos recentes indicam que combinações com outros polímeros podem otimizar a bioadesão e o desempenho reológico, abrindo espaço para o desenvolvimento de formulações híbridas que potencializem ainda mais a eficácia terapêutica (Shanthi et al., 2023; Xu et al., 2020).

Estudos mais recentes confirmam e expandem essas observações. Xu et al. (2020) demonstraram que hidrogéis de gelificação ultrarrápida, baseados em polímeros bioadesivos, permaneceram aderidos à mucosa gástrica de modelos animais por até 48 horas, acelerando o processo de cicatrização. Já Shanthi et al. (2023), ao compararem diferentes polímeros em mucosa esofágica, observaram que polissacarídeos naturais apresentaram maior tempo de retenção que os carbômeros isolados, sugerindo que formulações combinadas podem ser mais eficazes. Essa divergência indica que, embora o Carbopol seja eficiente, sua associação a outros polímeros pode trazer vantagens adicionais.

Tang et al. (2023), revisando aplicações oftálmicas, reforçaram que os mecanismos de bioadesão são semelhantes em diferentes mucosas (ocular, oral e gastrointestinal). Assim, embora o foco de seu estudo não tenha sido a mucosa gástrica, os achados sustentam a aplicabilidade do Carbopol 940 nesse contexto.

Em síntese, há consenso na literatura de que o Carbopol é um polímero mucoadesivo eficaz, validado por estudos clássicos (Foster et al, 1994) e recentes (Xu et al., 2020). Experimentos in vitro demonstraram que o Carbopol aumenta significativamente a viscosidade das soluções de mucina gástrica até dezenove vezes e pode inibir a ação da pepsina, indicando potencial efeito protetor sobre a mucosa (Foster et al., 1994). No entanto, alguns trabalhos, como o de Shanthi et al. (2023), indicam que combinações com outros polímeros podem otimizar sua performance. Isso demonstra que a proposta de associar o Carbopol 940 ao sucralfato é adequada e inovadora, mas abre espaço para futuras pesquisas que explorem formulações híbridas, visando potencializar ainda mais o efeito terapêutico.

5.1 Estratégias atuais, originalidade e perspectivas futuras

O tratamento das doenças do trato gastrointestinal superior evoluiu consideravelmente nas últimas décadas, com destaque para os inibidores da bomba de prótons (IBPs), que se consolidaram como primeira escolha em diversas condições. Contudo, recentes revisões apontam limites importantes dessa abordagem. Scarpignato et al. (2025) ressaltam que, embora os IBPs sejam eficazes na cicatrização de esofagite erosiva, muitos pacientes permanecem sintomáticos, especialmente os portadores de doença do refluxo não erosiva. De forma semelhante, Shibli et al. (2025) destacam que os antagonistas H₂ e os protetores convencionais perdem eficácia em tratamentos prolongados, o que reforça a necessidade de alternativas mais localizadas e com menor risco de efeitos colaterais.

A literatura recente também indica que estratégias inovadoras têm buscado superar esses desafios. Savarino et al. (2025) apontam que a abordagem personalizada, incluindo biomarcadores e monitoramento do pH esofágico, pode melhorar a seleção terapêutica, mas ainda não resolve o problema da baixa adesão em pacientes crônicos. Por outro lado, Khalil et al. (2025) defendem que terapias tópicas e bioadesivas têm potencial para reduzir a dependência de fármacos sistêmicos, ampliando a segurança a longo prazo.

No entanto, há divergência entre os autores sobre a real aplicabilidade clínica dessas novas propostas. Enquanto Scarpignato et al. (2025) demonstram cautela, reforçando a robustez dos IBPs como padrão-ouro, Visaggi et al. (2024) argumentam que a busca por terapias adjuvantes, como sucralfato e formulações bioadesivas, pode preencher lacunas importantes, sobretudo em pacientes refratários ou intolerantes a tratamentos convencionais. Assim, observa-se que, embora haja consenso sobre a necessidade de inovação, ainda existe debate sobre até que ponto essas alternativas poderão substituir ou apenas complementar os protocolos atuais.

Nesse cenário, a formulação proposta neste trabalho apresenta originalidade, pois associa o sucralfato – fármaco clássico e seguro – a um polímero bioadesivo com capacidade de aplicação endoscópica. Tal proposta preenche uma lacuna clara: apesar da vasta literatura sobre mucoadesivos, não há registros de formulações direcionadas especificamente ao uso endoscópico em mucosa esofagogástrica. Além disso, experiências positivas com aplicação tópica de sucralfato em outras áreas (Chiang et al., 2025; Gallo et al., 2024; Ortiz-Olvera et al., 2025) reforçam a plausibilidade dessa via de administração.

Do ponto de vista das perspectivas futuras, a proposta abre caminho para múltiplas possibilidades de pesquisa. Ensaios reológicos poderão confirmar a adequação da viscosidade para passagem pelo canal do endoscópio; testes de mucoadesividade em modelos *ex vivo* ou *in vivo* permitirão avaliar a fixação e a duração do efeito; e, por fim, estudos clínicos poderão demonstrar a efetividade real em pacientes com lesões gástricas ou esofágicas. Além disso, conforme sugerido por Shanthi et al. (2023), a associação do Carbopol com outros polímeros naturais pode ser explorada em versões futuras da formulação, potencializando ainda mais a adesão e o efeito terapêutico.

Em síntese, os autores (Scarpignato et al, 2025; Shibli et al., 2025, Savarino et al., 2025; Khalil et al., 2025) concordam quanto à necessidade de novos recursos terapêuticos que atuem de forma local e segura, divergindo apenas sobre a extensão de sua aplicabilidade clínica frente aos tratamentos convencionais. A formulação desenvolvida neste estudo representa uma alternativa inovadora nesse



cenário, unindo a eficácia consagrada do sucralfato à versatilidade tecnológica dos polímeros bioadesivos, e abrindo novas perspectivas para a gastroenterologia moderna.

6. APLICABILIDADE

A aplicabilidade deste estudo está centrada na proposição de uma formulação farmacêutica inovadora, voltada para o tratamento localizado de lesões gástricas e esofágicas. Embora o produto desenvolvido ainda não tenha sido testado clinicamente em modelos biológicos, sua concepção abre possibilidades concretas de aplicação em diferentes cenários da prática clínica e científica.

No âmbito clínico, a formulação apresenta potencial de ser utilizada em procedimentos endoscópicos como adjuvante no manejo de úlceras pépticas e esofagites, permitindo a deposição direta do sucralfato sobre a mucosa lesionada. Essa abordagem, até então pouco explorada, pode contribuir para prolongar a permanência do fármaco no sítio de aplicação, favorecendo a cicatrização e reduzindo a dependência de terapias sistêmicas, servindo como camada protetora imediata. O impacto principal é potencial em prolongar o contato do fármaco e melhorar adesão local.

Na perspectiva científica, o trabalho fornece uma base para estudos futuros que avaliem parâmetros críticos, como bioadesividade em modelos *ex vivo*, tempo de retenção em condições fisiológicas e impacto terapêutico em ensaios *in vivo*. Além disso, a proposta abre caminho para investigações comparativas entre diferentes polímeros ou combinações poliméricas, ampliando as possibilidades de aplicação farmacotécnica.

Por fim, este estudo reforça a importância de integrar conhecimentos clássicos sobre o sucralfato a tecnologias farmacêuticas modernas, como os polímeros bioadesivos. Sua aplicabilidade, portanto, não se limita ao desenvolvimento experimental de uma suspensão, mas estende-se à construção de um campo de pesquisa com potencial de gerar alternativas terapêuticas inovadoras para a gastroenterologia.



7. IMPACTO PARA A SOCIEDADE

O desenvolvimento de uma suspensão bioadesiva de sucralfato para aplicação endoscópica possui potencial de impacto significativo para a sociedade, especialmente na área da saúde pública.

Em primeiro lugar, doenças como gastrite, esofagite e úlceras pépticas apresentam elevada prevalência na população mundial, afetando diretamente a qualidade de vida de milhões de indivíduos. Ao propor uma formulação inovadora, capaz de prolongar a ação local do fármaco e reduzir a necessidade de altas doses sistêmicas, este trabalho contribui para melhorar a eficácia do tratamento e diminuir efeitos adversos associados a terapias convencionais.

Outro aspecto relevante está na possibilidade de redução de custos para o sistema de saúde. O manejo de complicações de doenças gastroesofágicas, como sangramentos e internações prolongadas, gera alto impacto econômico. Uma formulação de aplicação direta e localizada pode auxiliar na prevenção dessas complicações, reduzindo a demanda por recursos hospitalares e otimizando o cuidado ao paciente.

Além disso, o projeto fomenta o avanço tecnológico nacional no campo da farmacotécnica, ao integrar conhecimentos clássicos sobre o sucralfato com modernas estratégias. Essa inovação pode estimular a pesquisa e o desenvolvimento de novos medicamentos no Brasil, fortalecendo a indústria farmacêutica e aumentando a autonomia científica do país.

Por fim, ao direcionar esforços para soluções terapêuticas mais seguras, acessíveis e eficazes, este trabalho reforça o compromisso da ciência com a promoção da saúde, com a redução das desigualdades no acesso ao tratamento e com a melhoria da qualidade de vida da população.

8. CONCLUSÃO

O presente trabalho apresentou a formulação de uma suspensão bioadesiva de sucralfato para aplicação endoscópica, elaborada de modo a assegurar estabilidade e compatibilidade farmacotécnica. A escolha do Carbopol 940 como polímero bioadesivo mostrou-se pertinente, uma vez que sua eficácia em promover adesão à mucosa gastrointestinal encontra-se amplamente documentada na literatura, o que fundamenta sua utilização na formulação proposta.

A análise crítica dos tratamentos convencionais para lesões gástricas e esofágicas evidenciou limitações relevantes, sobretudo em pacientes refratários às terapias sistêmicas. A revisão dos estudos demonstrou que o sucralfato apresenta ação protetora comprovada tanto no esôfago quanto no estômago, incluindo úlceras gástricas, o que reforça sua relevância clínica. Nesse cenário, a formulação concebida neste estudo se apresenta como uma alternativa teórica inovadora, com potencial de aplicação tópica localizada por via endoscópica.

Do ponto de vista acadêmico, o presente estudo cumpriu sua proposta ao descrever a obtenção da suspensão bioadesiva, fundamentar sua viabilidade com base em evidências científicas e discutir suas perspectivas de aplicabilidade clínica. Embora não tenham sido realizados ensaios *in vivo* ou clínicos de mucoadesividade e eficácia, os resultados aqui consolidados constituem um marco inicial relevante, capaz de subsidiar etapas posteriores de caracterização físico-química, estudos laboratoriais e validação clínica.

O aspecto inovador deste trabalho reside justamente na proposição de uma via de administração endoscópica para a suspensão bioadesiva de sucralfato, permitindo aplicação direta sobre as lesões do trato gastrointestinal superior. Essa abordagem pouco descrita na literatura integra a eficácia já consolidada do sucralfato como agente protetor da mucosa com o potencial das tecnologias bioadesivas contemporâneas, representadas pelo uso do Carbopol 940. Dessa forma, a proposta amplia as perspectivas terapêuticas e representa um avanço conceitual para a farmacotécnica aplicada à gastroenterologia.

Assim, este estudo cumpre seu objetivo de descrever a formulação e o processo de obtenção de uma suspensão bioadesiva de sucralfato para aplicação endoscópica, estabelecendo bases consistentes para investigações futuras que possam confirmar sua eficácia e viabilizar sua utilização como recurso terapêutico complementar no tratamento de lesões gástricas e esofágicas.

REFERÊNCIAS

1. Abdulnour-Nakhoul SM, Nakhoul NL. Ussing Chamber Methods to Study the Esophageal Epithelial Barrier. *Methods Mol Biol.* 2021;2367:215-233. doi: 10.1007/7651_2020_324. PMID: 32946026.
2. Andrews GP, Lavery TP, Jones DS. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009;71(3):505-518.
3. Bonferoni MC, Rossi S, Tamayo M, Pedraz JL, Domínguez-Gil A, Caramella C. On the employment of κ -carrageenan in a matrix system. Part 3: Influence of λ -carrageenan on the gelation of hydrophilic polymers. *J Control Release.* 1993;26(3):119-127.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RE nº 1, de 29 de julho de 2005. Guia de estabilidade de medicamentos. Diário Oficial da União. 2005.
5. Bruschi ML, de Freitas O. Oral bioadhesive drug delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm.* 2005;31(3):293-310.
6. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos. Diário Oficial da União. 2017.
7. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos (BPF/PIC/S). Diário Oficial da União. 2019.
8. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019. Dispõe sobre as diretrizes para o controle de qualidade de insumos farmacêuticos ativos. Instrução Normativa nº 47, de 6 de novembro de 2019. Diário Oficial da União. 2019.

9. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 751, de 15 de setembro de 2022. Dispõe sobre a classificação de risco, regime de notificação e registro de dispositivos médicos. Diário Oficial da União. 2022.
10. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Farmacopeia Brasileira. 6ª ed. Brasília: ANVISA; 2019.
11. Chiang HC, Chen PJ, Yang EH, et al. Clinical trial: precise administration of sucralfate powder in prevention of delayed postpolypectomy bleeding. A randomized controlled trial. Clin Transl Gastroenterol. 2025;16(4):e00818. doi:10.14309/ctg.0000000000000818.
12. European Patent Office. EP0402933B1. Moist gel compositions containing sucralfate with adjusted pH. 1994 Dec 7.
13. Foster SN, Pearson JP, Hutton DA, Allen A, Dettmar PW. Interaction of polyacrylates with porcine pepsin and the gastric mucus barrier: a mechanism for mucosal protection. Clin Sci (Lond). 1994;87(6):719-26. doi:10.1042/cs0870719.
14. Gallo G, Lori E, Goglia M, Dezi A, Picciariello A, Grossi U. Effectiveness of preoperative micronized purified flavonoid fraction treatment and sucralfate-based rectal ointment on hemorrhoidal disease: a case-matched analysis. Tech Coloproctol. 2024;28(1):126. doi:10.1007/s10151-024-02998-0.
15. Green DS, Abdel-Latif ME, Jones LJ, Lui K, Osborn DA. Pharmacological interventions for prevention and treatment of upper gastrointestinal bleeding in newborn infants. Cochrane Database Syst Rev. 2019;7:CD011785. doi:10.1002/14651858.CD011785.pub2.
16. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Q1A(R2): Stability testing of new drug substances and products. Q1B:

- Photostability testing of new drug substances and products. Q2(R2): Validation of analytical procedures. Geneva: ICH; 1996–2022.
17. Kak M. Rebamipide in gastric mucosal protection and healing: an Asian perspective. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2025;16(1):101753. doi:10.4292/wjgpt.v16.i1.101753.
18. Khalil M, Perniola V, Lanza E, Mahdi L, Sallustio P, Idone V, et al. Poliprotect®, a medical device made of substances, potently protects the human esophageal mucosa challenged by multiple agents: evidence from in vitro and ex vivo electrophysiological models. *Int J Mol Sci.* 2025;26(2):791. doi:10.3390/ijms26020791.
19. Kudaravalli P, Patel P, John S. Sucralfate. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Feb 28.
20. Lim AW, Talley NJ, Walker MM, Storm G, Hua S. Current status and advances in esophageal drug delivery technology: influence of physiological, pathophysiological, and pharmaceutical factors. *Drug Deliv.* 2023;30(1):2219423. doi:10.1080/10717544.2023.2219423.
21. Mortazavi SA, Carpenter BG, Smart JD. A comparative study on the role played by mucus glycoproteins in the rheological behavior of the mucoadhesive/mucosal interaction. *Int J Pharm.* 1992;83(1-3):221-225.
22. Nafee NA, Ismail FA, Boraie NA, Mortada LM. Mucoadhesive buccal patches of miconazole nitrate: In vitro/in vivo performance and effect of ageing. *Int J Pharm.* 2003;264(1-2):1-14.
23. Ortiz-Olvera N, Ochoa-Maya JP, González-Martínez MA. Gastroesophageal reflux disease and pregnancy: recommendations for safe treatment. *Gac Med Mex.* 2025;161(2):119-26. doi:10.24875/GMM.M25000986.
24. Paquet KJ, Koussouris P, Keinath R, Rambach W, Kalk JF. A comparison of sucralfate with placebo in the treatment of esophageal ulcers following therapeutic endoscopic sclerotherapy



- of esophageal varices: a prospective controlled randomized trial. *Am J Med.* 1991;91(2A):147S-50S. doi:10.1016/0002-9343(91)90467-C.
25. Poenar DP, Yang G, Wan WK, Feng S. Low-cost method and biochip for measuring the trans-epithelial electrical resistance (TEER) of esophageal epithelium. *Materials (Basel).* 2020;13(10):2354. doi:10.3390/ma13102354.
26. Savarino V, Visaggi P, Marabotto E, et al. Topical protection of esophageal mucosa as a new treatment of GERD. *J Clin Gastroenterol.* 2025;59(3):197-205. doi:10.1097/MCG.0000000000002128.
27. Scarpignato C, De Bortoli N, Iovino P, Nacci A, Sarnelli G, Savarino EV. Hyaluronic acid and chondroitin sulfate-based medical devices: formulations, esophageal mucosal protection, and their place in the management of GERD. *Ther Adv Gastroenterol.* 2025;18:17562848251337822. doi:10.1177/17562848251337822.
28. Shanthi Chede L, Donovan MD. Evaluation of bioadhesive gels for local action in the esophagus. *Int J Pharm.* 2023;642:123115. doi:10.1016/j.ijpharm.2023.123115.
29. Shibli F, Mari A, Fass R. Drug treatment strategies for erosive esophagitis in adults: a narrative review. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2025;10:54. doi:10.21037/tgh-24-168.
30. Simon B, Ravelli GP, Goffin H. Sucralfate gel versus placebo in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10(3):441-6. doi:10.1046/j.1365-2036.1996.21221000.x.
31. Tang X, Liu J, Yan R, Peng Q. Carbohydrate polymer-based bioadhesive formulations and their potentials for the treatment of ocular diseases: a review. *Int J Biol Macromol.* 2023;242(Pt 3):124902. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.124902.

32. Toews I, Hussain S, Nyirenda JLZ, et al. Pharmacological interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units: a network meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2025;30(1):22-35. doi:10.1136/bmjebm-2024-112886.
33. United States Patent US6306789B1. Mucoadhesive granules of carbomer suitable for oral administration. 2001 Oct 23.
34. United States Pharmacopeia (USP). USP 46 – NF 41. Rockville: United States Pharmacopeial Convention; 2023. Capítulos gerais <51>, <61>, <62>, <791>.
35. United States Patent US10293052B2. Compositions for the treatment of gastrointestinal disorders. 2019 May 21.
36. Venkatesan S, Lucke-Wold B. Mind the gut: navigating the complex landscape of gastroprotection in neurosurgical patients. *World J Gastroenterol.* 2025;31(8):102959. doi:10.3748/wjg.v31.i8.102959.
37. Visaggi P, Bertin L, Pasta A, et al. Pharmacological management of gastro-esophageal reflux disease: state of the art in 2024. *Expert Opin Pharmacother.* 2024;25(15):2077-88. doi:10.1080/14656566.2024.2416585.
38. World Intellectual Property Organization. WO2020084548A1. Mucoadhesive gel formulations for mucosal applications. 2020 Apr 30.
39. Xu X, Xia X, Zhang K, et al. Bioadhesive hydrogels demonstrating pH-independent and ultrafast gelation promote gastric ulcer healing in pigs. *Sci Transl Med.* 2020;12(558):eaba8014. doi:10.1126/scitranslmed.aba8014.
40. Zanesco MC, Yoshitani MM, Fagundes FL, et al. Enemas with sucralfate and N-acetylcysteine can reduce inflammation and oxidative stress in colonic mucosa without fecal stream. *Acta Cir Bras.* 2025;40:e406325. doi:10.1590/acb406325.



41. Wang Y, et al. Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med.* 2020;46(11):1987-2000. doi:10.1007/s00134-020-06226-3.