



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE PRÓTESE E CIRURGIA BUCO-FACIAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

George Mário de Araújo Silva Gusmão

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS CLASSICAS E  
MUCOADESIVAS CONTENDO PILOCARPINA PARA TRATAMENTO DA  
XEROSTOMIA EM IDOSOS**

Recife

2018

GEORGE MÁRIO DE ARAÚJO SILVA GUSMÃO

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS CLASSICAS E  
MUCOADESIVAS CONTENDO PILOCARPINA PARA TRATAMENTO DA  
XEROSTOMIA EM IDOSOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Odontologia.

**Área de concentração:** Clínica Integrada

**Orientadora:** Profa. Dra. Alessandra de Albuquerque Tavares de Carvalho

**Coorientador:** Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho

Recife

2018

Ficha catalográfica elaborada pela  
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4-1790

G982a Gusmão, George Mário de Araújo Silva  
Avaliação clínica de comprimido mucoadesivo de liberação  
prolongada contendo pilocarpina para tratamento da xerostomia em  
idosos/ George Mário de Araújo Silva Gusmão. – 2020.  
74 f.: il.

Orientadora: Alessandra de Albuquerque Tavares de Carvalho.  
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco,  
Centro de Ciências da Saúde (CCS). Pós-graduação em  
Odontologia. Recife, 2020.  
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Pilocarpina. 2. Xerostomia. 3. Administração mucosal. 4.  
Farmacocinética. I. Carvalho, Alessandra de Albuquerque Tavares de  
(Orientadora). II. Título.

617.6 CDD (22.ed.) UFPE (CCS2020-158)

George Mário de Araújo Silva Gusmão

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS CLASSICAS E  
MUCOADESIVAS CONTENDO PILOCARPINA PARA TRATAMENTO DA  
XEROSTOMIA EM IDOSOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Odontologia.

**Aprovada em: 28/08/2018**

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Alessandra de Albuquerque Tavares de Carvalho (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dra. Leila Bastos Leal (Examinador Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. Danilo César Galindo Bedor (Examinador Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. Davi Pereira de Santana (Examinador Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. Luiz Alcino Gueiros (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

**Para Gabriela, Clara e George com amor**

Dedico este trabalho à família que constituí e pela qual concentro forças para lutar.  
Agradeço o apoio e compreensão pelos momentos ausentes.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à **Deus**, sem ele nada seria possível.

Agradeço aos meus pais Dr. **Antônio Silva Gusmão** e **Adijanir de Araújo Gusmão** e às minhas irmãs **Mônica Gusmão**, **Ângela Gusmão**, **Sandra Gusmão** e **Úrsula Gusmão** por terem contribuído para essa conquista. Pela dedicação e esforço que todos tiveram me apoiando sempre e me proporcionando estrutura emocional para a realização deste sonho.

Agradeço a meus professores Orientadores, **Alessandra de Albuquerque Tavares de Carvalho** e **José Lamartine Soares Sobrinho** que confiaram na minha capacidade e continuaram a me apoiar até o fim.

Agradeço Ao Professor Dr. **Luiz Alcino Gueiros** por sua valiosa contribuição à essa pesquisa.

Agradeço ao Professores Prof. **Dr. Davi Santana** e **Prof. Dr. Danilo Bedor** símbolos de dedicação e qualidade e a todos que compõem o **Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosmético (NUDFAC-UFPE)**, laboratório parceiro fundamental para conclusão dessa pesquisa.

Agradeço ao Professor **Ailton Coelho** por seus valiosos conselhos e orientações.

A todos os pacientes que acreditaram nesse estudo e se doaram pela melhoria da saúde da coletividade.

Agradeço a CAPES pelo apoio durante o andamento do Doutorado.

Agradeço a **Oziclere** e a **Tamires** pela constante disposição e inclinação para o auxílio nas diversas etapas desse estudo.

Agradeço a todos aqueles que acreditam e torcem pelo meu sucesso.

## RESUMO

*Objetivos:* A finalidade desse estudo foi avaliar a efetividade de um comprimido tópico mucoadesivo de liberação prolongada de pilocarpina 5mg para tratamento da xerostomia e, ao mesmo tempo, verificar o perfil farmacocinético deste fármaco, veiculado nesses sistemas poliméricos, em pacientes idosos acompanhados no ambulatório de geriatria do Hospital das Clínicas da UFPE. *Metodologia:* foi realizado um estudo do tipo ensaio clínico, duplo-cego, cruzado e randomizado envolvendo 25 pacientes com xerostomia e hipossalivação. Os pacientes foram randomizados e alocados em 2 grupos: grupo A e B. Diariamente e durante 7 dias, os pacientes do grupo A utilizaram um comprimido mucoadesivo contendo pilocarpina, tendo o grupo B utilizado um comprimido mucoadesivo sem o princípio ativo. Após 07 dias de *washout*, a administração dos comprimidos foi retomada com o cruzamento e mantida por mais 7 dias no mesmo regime posológico inicial. O ensaio teve duração de 21 dias e os pacientes foram avaliados em 4 momentos, quando foram submetidos a exame clínico, teste de sialometria em repouso e estimulada, solicitados a responder o inventário de xerostomia e orientados a responder o diário de sintomas. O perfil farmacocinético foi traçado a partir das concentrações mensuradas na saliva, empregando a cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas (LC-MS/MS). *Resultados:* As duas intervenções provocaram melhora em relação aos sintomas de xerostomia e aumento no fluxo salivar em repouso ( $p^* < 0,05$ ). Todavia, houve incremento significativo do fluxo salivar estimulado, apenas quando da administração do sistema mucoadesivo contendo a pilocarpina ( $p^* < 0,05$ ). Não observou-se efeitos adversos estatisticamente significante. O perfil farmacocinético do sistema mucoadesivo apresentou concentrações salivares bastante elevadas em relação ao comprimido clássico oral. *Conclusões:* Ambos os comprimidos mucoadesivos testados apresentaram aumento no volume das taxas de sialometria em repouso, porém apenas o comprimido com pilocarpina apresentou incremento na taxa de sialometria estimulada. Ambas formulações apresentaram melhora na sensação dos sintomas de boca seca, não sendo observados efeitos adversos durante o estudo.

**Palavras-chave:** Pilocarpina. Xerostomia. Administração mucosal. Farmacocinética.

## ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to clinically determine the efficiency of a 5 mg pilocarpine extended-release mucoadhesive pill for the treatment of xerostomia and, at the same time, to verify the pharmacokinetic profile of this drug in these polymer systems in elderly accompanied patients in the geriatrics ambulatory clinic of the UFPE clinic hospital. Methodology: A double-blind, cross-over and randomized clinical trial was carried out involving 25 patients with xerostomia and hyposalivation. Patients were randomized and assigned to 2 groups: group A and B. Group A patients used a mucoadhesive pill containing pilocarpine daily for 7 days, and group B used a mucoadhesive pill without the active principle. After 7 days of washout, the administration of the pills was resumed at the intersection and maintained for another 7 days at the same initial dosing regimen. The test lasted 28 days and the patients were evaluated in 4 moments, when they were submitted to clinical examination, resting and stimulated sialometry test, asked to respond to the inventory of xerostomia and oriented to respond to the symptom diary. The pharmacokinetic profile was laid out from the concentrations measured in saliva, using liquid chromatography coupled to mass spectrometry (LC-MS / MS). Results: The two interventions softened the symptoms of xerostomia and increased resting salivary flow ( $p < 0.05$ ). However, there was a significant increase in stimulated salivary flow only when the mucoadhesive system containing pilocarpine ( $p < 0.05$ ) was present. No statistically significant adverse effects were observed. The pharmacokinetic profile of the mucoadhesive system presented very high salivary concentrations compared to the classic oral pill. Conclusions: Both mucoadhesive pills tested showed an increase in the volume of resting sialometry rates, but only the pilocarpine pill showed an increase in the rate of stimulated sialometry. Both formulations showed improvement in the relief sensation of dry mouth symptoms and no adverse effects were observed during the study.

**Keywords:** Pilocarpine. Xerostomia. Mucosal Administration. Pharmacokinetic.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 -	Etiologia da boca seca	14
Quadro 2 -	Manejo do paciente com xerostomia	15
Tabela 1 -	Dados Sociodemográficos	33
Tabela 2 -	Comparação do escore do Inventário de xerostomia	34
Figura 1 -	Comprimidos mucoadesivos	27
Figura 2 -	Administração dos medicamentos	28
Figura 3 -	Embalagem e etiquetagem	28
Fluxograma 1 -	Delineamento experimento 1	28
Fluxograma 2 -	Delineamento experimento 2	32
Gráfico 1 -	Comparações do fluxo salivar em repouso - T0, T1	33
Gráfico 2 -	Comparações do fluxo salivar em repouso - T2, T3	35
Gráfico 3 -	Comparações do fluxo salivar estimulado - T0, T1	35
Gráfico 4 -	Comparações do fluxo salivar estimulado - T2, T3	36
Gráfico 5 -	Fluxo salivar em repouso comprimido mucoadesivo	36
Gráfico 6 -	Concentração de pilocarpina - comprimido mucoadesivo	37
Gráfico 7 -	Fluxo salivar em repouso nos tempos T0, T1, T2 e T3, Comprimido	37
Gráfico 8 -	Concentração de pilocarpina nos tempos T0, T1, T2 e T3, Comprimido oral	38

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>APRESENTAÇÃO</b>	11
<b>2</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	12
2.1	SALIVA	12
2.2	XEROSTOMIA	13
<b>2.2.1</b>	<b>Manejo da Xerostomia</b>	14
2.3	PILOCARPINA	16
2.4	MUCOADESÃO: DEFINIÇÃO, MECANISMOS E TEORIAS	17
<b>2.4.1</b>	<b>Polímeros mucoadesivos</b>	18
2.5	SISTEMAS DE LIBERAÇÃO	19
2.6	HIPÓTESES	21
2.7	OBJETIVOS	21
<b>2.7.1</b>	<b>Geral</b>	21
<b>2.7.2</b>	<b>Objetivos Específicos</b>	21
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b>	22
3.1	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	22
3.2	DESENHO DO ESTUDO	22
3.3	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	22
<b>3.3.1</b>	<b>Critérios de inclusão</b>	22
<b>3.3.2</b>	<b>Critérios de exclusão</b>	23
3.4	EXPERIMENTOS	23
<b>3.4.1</b>	<b>Experimento - 1 / Ensaio clínico</b>	23
<b>3.4.2</b>	<b>Sialometria</b>	24
3.4.2.1	Fluxo salivar em repouso (FSR)	24
3.4.2.2	Fluxo salivar estimulado (FSE)	25
3.4.2.3	Delineamento do estudo	25
<b>3.4.3</b>	<b>Experimento - 2 / Farmacocinética</b>	29
3.4.3.1	Desenho do estudo	30
3.4.3.2	Medicamento 1	30
3.4.3.3	Medicamento 3	31
3.4.3.4	Coleta da saliva	31
3.4.3.5	Coleta de sangue	31
3.4.3.6	Tratamento e estocagem das amostras	31

<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>33</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>39</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>40</b>
	<b>APÊNDICE A – ARTIGO CIENTÍFICO</b>	<b>44</b>
	<b>APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)</b>	<b>65</b>
	<b>APÊNDICE C - DIÁRIO DOS SINTOMAS</b>	<b>67</b>
	<b>ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA</b>	<b>68</b>
	<b>ANEXO B - PRONTUÁRIO DA PESQUISA</b>	<b>72</b>

## 1 APRESENTAÇÃO

A xerostomia consiste na sensação de boca seca e está fortemente associada à redução do fluxo salivar, o que por sua vez, pode acarretar patologias orais como: cárie, doença periodontal, infecções oportunistas, síndrome da ardência bucal, dificuldade na mastigação e deglutição. A saliva possui propriedades essenciais para a proteção das estruturas bucais, como a orofaringe e o epitélio gastrointestinal. Diversos fatores podem modular o fluxo, composição e quantidade da saliva como: idade, patologias relacionadas às glândulas salivares, Síndrome de Sjögren e radioterapia, entretanto, a causa mais comum é decorrente da utilização de medicamentos xerogênicos como: diuréticos, laxantes, antiácidos, anoréticos, antihipertensivos, antidepressivos, antipsicóticos, sedativos, anti-histamínicos, anticolinérgicos, antiparkinsonianos.

O Cloridrato de Pilocarpina proporciona melhoria sintomática da boca seca, no fluxo salivar e qualidade de vida em pacientes com função salivar residual. Entretanto, apresenta diversos efeitos adversos quando administrados por via enteral como calafrios, aumento da frequência urinária, hipertensão arterial, taquicardia, cefaleia, sudorese, náusea, vômito e diarreia entre outros. Considerando que o uso sistêmico de medicamentos tende a promover reações adversas indesejáveis com maior intensidade e frequência que o uso tópico, o desenvolvimento de formulações a serem aplicadas diretamente na mucosa com liberação controlada do fármaco se fazem necessárias.

Essa pesquisa trata-se de um ensaio clínico cruzado randomizado do tipo duplo cego, com 25 pacientes, que teve o objetivo de avaliar a eficácia clínica e o perfil farmacocinético de um sistema de liberação de pilocarpina, comprimido mucoadesivo de liberação prolongada, em indivíduos idosos com xerostomia. Através da qual buscamos aumentar o arsenal terapêutico para tratamento da boca seca, com uma medicação indicada e apropriada para a cavidade oral, minimizando os efeitos colaterais atribuídos à pilocarpina sem, no entanto, diminuir a sua eficácia frente a hipossalivação.

## 2 INTRODUÇÃO

### 2.1 SALIVA

As glândulas salivares maiores e menores e o líquido crevicular gengival formam a saliva, um importante fluido corporal caracterizado como uma secreção mucosserosa, transparente, com pH levemente ácido. Os pares das glândulas maiores parótidas, submandibulares e sublinguais estão em menor número, porém produzem cerca de 90% de toda a saliva. As glândulas salivares menores estão presentes por toda cavidade oral e orofaringe. Podem ser encontradas na nasofaringe, laringe e traqueia. As glândulas menores produzem uma quantidade inferior de saliva, porém têm um papel importante nos componentes protetores e formação de muco (FEIO; SAPETA; 2005 GUYTON, 2011).

Por ser bastante fluida, a saliva é composta por mais de 99% de água e o restante de sua composição inclui diversos eletrólitos como sódio, potássio, cálcio, magnésio, bicarbonato e fosfatos, como também imunoglobulinas, proteínas, enzimas, mucinas e produtos nitrogenados (HUMPHREY, WILLIAMSON, 2001; FLEISSIG et al., 2010). Estes componentes apesar de representarem menos de 1% de sua composição, interagem atuando em importantes processos fisiológicos: (1) bicarbonatos, fosfatos e ureia modulam a acidez, são responsáveis pela capacidade de tamponamento da saliva; (2) proteínas macromoleculares e mucinas servem para purificar, agregam microorganismos orais e contribuem com o metabolismo de placa bacteriana; (3) cálcio, fosfato e proteínas atuam na desmineralização e remineralização; e (4) imunoglobulinas, proteínas, e enzimas fornecem ação antibacteriana (HUMPHREY; WILLIAMSON, 2001; DAWES et al., 2015).

A saliva provê diversas demandas fisiológicas e as suas propriedades são fundamentais para a manutenção da homeostase da cavidade bucal, da orofaringe e do epitélio gastrointestinal (DAWES et al., 2015). A produção de saliva em indivíduos saudáveis vai de 500 ml a 1,5 litros por dia. Os valores acima de 0,2 ml/min de fluxo salivar em repouso indicam estado de normalidade, enquanto estimativas entre 0,1 ml/min e 0,2 ml/min são sugestivas de baixo fluxo de saliva e quando o fluxo salivar em repouso encontra-se menor que 0,1 ml/min sugere-se a existência de hipossalivação (LÓPEZ-LÓPEZ; JANÉ SALAS; CHIMENOS KÜSTNER, 2014).

## 2.2 XEROSTOMIA

Xerostomia é um sintoma que se manifesta através da percepção subjetiva de secura na boca, estando fortemente relacionada com a diminuição do fluxo salivar, porém não é um fator condicionante. várias causas são atribuídas ao seu surgimento tais como radioterapia em região de cabeça e pescoço, iodoterapia, disfunção das glândulas salivares, síndrome de Sjögren (SS), desidratação, respiração bucal, idade e ação de fármacos entre outros. A causa mais comum da xerostomia é a medicamentosa sendo os sedativos, anti-histamínicos, diuréticos, laxantes, antiácidos, anoréticos, anti-hipertensivos, antidepressivos, antipsicóticos, anticolinérgicos e anti-parkinsonianos as principais medicações com potencial xerogênico (ALMEIDA; KOWALSKI, 2010; BOSSOLA et al., 2012; MIRANDA-RIUS et al., 2015; WOLFF et al., 2017).

A idade também é uma causa amplamente relacionada a boca seca. Nos idosos ocorre um aumento do tecido adiposo e redução dos acinos salivares, em reserva secretora salivar e das proteínas como as mucinas MG1 e MG2, alterando o fluxo e a composição salivar, além da possível presença de patologia crônica degenerativa associada ao uso de medicação xerogênica. Não só a diminuição do fluxo salivar, mas também a alteração na composição da saliva pode causar a sensação subjetiva de ressecamento. (SCULLY; BARROSO, 2009; FLEISSIG et al., 2010) No tabela 1. Pode-se observar que a etiologia da xerostomia pode ser dividida em causas iatrogênicas e doenças das glândulas salivares.

Quadro 1 - Etiologia da Boca seca

Causas iatrogênicas: medicamentos	Outras causas iatrogênicas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Atropina, atropínicos e iocina</b></li> <li>• <b>Antidepressivos: tricíclicos, (p. ex., amitriptilina, nortriptilina, clomopramina e dosulepina), inibidores seletivos da serotonina (p. ex., fluoxetina), lítio e outros antidepressivos</b></li> <li>• <b>Anti-hipertensivos: também podem causar uma mudança na composição da saliva. Antagonistas <math>\alpha_1</math> (p.ex., tirosina e prazosina) e antagonistas <math>\alpha_2</math> (p. ex., clonidina) podem reduzir o fluxo salivar. Betabloqueadores (p. ex., atenolol, propranolol) reduzem o nível das proteínas salivares</b></li> <li>• <b>Fenotiazinas</b></li> <li>• <b>Anti-histamínicos</b></li> <li>• <b>Agentes antirreflexo, como inibidores da bomba de próton (p. ex., omeprazol)</b></li> <li>• <b>Opioides</b></li> <li>• <b>Drogas citotóxicas</b></li> <li>• <b>Retinóides</b></li> <li>• <b>Bupropiona</b></li> <li>• <b>Outras como:</b></li> <li>• <b>Inibidores de protease• Efedrina</b></li> <li>• <b>Benzodiazepínicos</b></li> <li>• <b>Interleucina-2</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Radiação</b></li> <li>• <b>Feixe externo</b></li> <li>• <b>Radioiodo</b></li> <li>• <b>Doença do enxerto x hospedeiro</b></li> </ul>
	<p data-bbox="836 680 1391 734" style="text-align: center;"><b>Doença das glândulas salivares</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Aplasia da glândula salivar (agenesia)</b></li> <li>• <b>Síndrome de Sjögren</b></li> <li>• <b>Sarcoidose</b></li> <li>• <b>Parotidectomia</b></li> <li>• <b>Fibrose cística</b></li> <li>• <b>Displasia ectodérmica</b></li> <li>• <b>Cirrose biliar primária</b></li> <li>• <b>Infecções [HIV, hepatite C, EBV, vírus linfotrópico humano-1 (HTLV-1)]</b></li> <li>• <b>Outros vírus</b></li> <li>• <b>Disfunção colinérgica autônoma</b></li> </ul>
	<p data-bbox="836 1480 1391 1534" style="text-align: center;"><b>Desidratação</b></p>
	<p data-bbox="836 1559 1391 1612" style="text-align: center;"><b>Psicogênica</b></p>

Fonte adaptado: SCULLY; BARROSO, 2009.

### 2.2.1 Manejo da Xerostomia

O tratamento da xerostomia pode ser dividido em substitutos salivares, como a saliva artificial, gel, sprays, e estimulantes salivares como gomas de mascar, eletroestimulação e drogas sialogogas do grupo dos agonistas colinérgicos ( STRIETZEL et al., 2011; LÓPEZ-LÓPEZ; JANÉ SALAS; CHIMENOS KÜSTNER, 2014). Para a correta terapêutica o que deve ser principalmente avaliado é se a glândula salivar não foi prejudicada de maneira irreversível

e se ainda possui capacidade de produzir e secretar saliva (CESAR et al., 2016). No caso de destruição grave do parênquima glandular os substitutos salivares são os mais indicados. Se há preservação da atividade glandular são indicados estímulos elétricos, gustatórios, mastigatórios e ou medicamentosos. O manejo do paciente com xerostomia deve ser baseado na etiologia multifatorial, o tratamento dependerá de um correto diagnóstico (PEDRAZAS; AZEVEDO; TORRES, 2007; PEREDA; LIZANA; LAPIEDRA, 2011). Na tabela 2, pode-se visualizar as principais recomendações para o manejo do paciente com xerostomia.

Os agonistas muscarínicos como o Betanecol, Cevimeline e Pilocarpina são fármacos que aumentam o fluxo salivar por estimulação do sistema nervoso autônomo (SNA) parassimpático. Cada droga tem afinidade por um ou mais sítios específicos do SNA causando, por consequência, respostas diferentes. Tais substâncias atuam estimulando o sistema exócrino das glândulas salivares, oftálmicas, mucosa vaginal, sudoríparas e podem também, aumentar a expectoração e secreção urinária ( DAVIES; SHORTHOSE, 2007; RAMOS-CASALS et al., 2012; HAN; SUAREZ-DURALL; MULLIGAN, 2015) .

O Betanecol é uma droga colinérgica que além de causar sialorreia é indicada no tratamento de retenção urinária, diabetes e neuropatia da bexiga, também tendo indicação no tratatamento da atonia gastrointestinal. Cevimeline e pilocarpina são agonistas parassimpatomiméticos e muscarínicos com afinidade sobre os receptores M3, podem aumentar a secreção de glândulas exócrinas como as salivares e sudoríparas. Esses sialagogos não aumentam a função das glândulas salivares que estão completamente destruídas, mas podem melhorar a função quando há tecido glandular residual. (HAN; SUAREZ-DURALL; MULLIGAN, 2015; MIRANDA-RIUS et al., 2015).

Quadro 2 – Manejo do paciente com xerostomia

<b>1 - Reavaliação dos fármacos em uso</b>
<b>2 - Recomendações:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingerir de 2 a 3 litros de água/líquidos dia;</li> <li>• Evitar ambientes excessivamente quentes e frios;</li> <li>• Evitar a ingesta de álcool, elevada quantidade de cafeína e fumo;</li> <li>• Realizar Higiene oral periódica;</li> </ul>
<b>3 - Medidas específicas</b>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controlar o stress;</li> <li>• Tratar doenças precoces associadas a boca seca;</li> </ul>
<b>4 - Estimular função salivar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pastilhas e comprimidos;</li> <li>• Mastigar alimentos consistentes;</li> <li>• Estimulação elétrica;</li> <li>• Acupuntura;</li> </ul>
<b>5 - Administração de sialogogos (estimulantes com ação de agonistas colinérgico)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrar com cautela conforme contraindicação: pilocarpina, cevimelina e betanecol.</li> </ul>
<b>6 - Substitutos salivares</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Substitutos salivares comerciais.</li> </ul>

Fonte: adaptado de LÓPEZ-LÓPEZ; SALAS; KÜSTNER, 2014.

### 2.3 PILOCARPINA

O *Pilocarpus microphyllus* Stapf ex Wardlew (Rutaceae), conhecido como jaborandi, possui alto teor do alcaloide pilocarpina. É uma planta nativa do Norte e Nordeste do Brasil e pode ser encontrada de forma mais abundante nos estados do Maranhão e Piauí. É uma das espécies medicinais brasileiras de maior destaque constando em farmacopeias de todo o mundo (SANDHU et al., 2006). O “cloridrato de pilocarpina” (C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O), como é quimicamente chamado, é caracterizado pela Farmacopeia Brasileira por constituir-se na forma de cristais incolores, translúcidos e sem cheiro, é uma substância higroscópica, sensível à luz, é altamente solúvel em água, facilmente solúvel em álcool, fracamente solúvel em clorofórmio e insolúvel em éter (Farmacopeia brasileira, 2010). Atualmente a pilocarpina é o sialogogo mais estudado e utilizado na terapêutica da xerostomia, estando indicada principalmente no controle da pressão intraocular elevada associado ao glaucoma. Nesse caso é comercializada através de uma solução oftálmica nas concentrações de 1%, 2% e 4% (YU et al., 2011). Em 1994 a agência norte americana Food and Drug Administration (FDA) aprovou sua utilização no tratamento da xerostomia, estando a pilocarpina disponível comercialmente na forma do comprimido 5mg Salagen® (MGI Pharma Inc., Bloomington, Minnesota, USA), não disponível no Brasil (PINHEIRO, 1997).

Diversos estudos comprovam que o uso da pilocarpina promove o aumento do fluxo salivar em conjunto com o alívio sintomático da sensação de boca seca, melhorando a qualidade

de vida em pacientes com função salivar residual (AFRAMIAN et al., 2006; ABBASI et al., 2013). A posologia recomendada por administração oral para terapêutica da xerostomia é de três doses diárias de 5mg. Apesar de sua efetividade, a pilocarpina não possui seletividade para o tecido ou órgão alvo da terapêutica, no caso, as glândulas salivares, portanto, efeitos adversos como: sudorese exacerbada, aumento da frequência urinária, lacrimejamento, cansaço, dor de cabeça, tontura, náusea, vômito, diarreia e calafrio, são relatados e podem inviabilizar o tratamento. (ALMEIDA; KOWALSKI, 2010; BRIMHALL; JHAVERI; YEPES, 2013).

#### 2.4 MUCOADESÃO: DEFINIÇÃO, MECANISMOS E TEORIAS

A bioadesão é o processo em que o tecido biológico e uma molécula (natural ou sintética) são unidos por um período de tempo através de forças interfaciais. Quando a região de adesão é o muco, ou mesmo uma membrana mucosa, denomina-se mucoadesão. Esse mecanismo é caracterizado pela ligação da substância, veículo de transporte do fármaco, a um substrato biológico, que no caso será o muco existente na superfície do tecido (SUDHAKAR; KUOTSU; BANDYOPADHYAY, 2006). A mucoadesão tem sido largamente utilizada no desenvolvimento de formas de dosagem poliméricas para a administração de fármacos nas mucosas vaginal, ocular, nasal e bucal. Esses polímeros são hidrofílicos e possuem excelentes propriedades mucoadesivas, pois possuem grupos carregados e/ou grupos funcionais não iônicos aptos para formarem pontes de hidrogênio com superfícies mucosas. (KHUTORYANSKIY, 2011).

A superfície da mucosa bucal possui aproximadamente 30 cm<sup>2</sup> e é composta por três camadas distintas: epitélio, membrana basal e tecido conjuntivo. A Mucosa da bochecha, mucosa labial, mucosa alveolar, face inferior da língua, assoalho da boca e palato mole compõem a mucosa de revestimento que possui epitélio não queratinizado. Já a mucosa mastigatória possui epitélio para e ortoqueratinizado composta por gengiva inserida, palato duro e dorso de língua (BATH-BALOGH; FEHRENBACH, 2011). A espessura do epitélio bucal está na faixa de 500 a 800 µm com 40-50 células de espessura. O muco é secretado pelas glândulas salivares, como um componente da saliva, formando uma camada de 0,1-0,7 mm de espessura. O tempo de renovação do epitélio bucal é de 5 a 6 dias. (WOOLFSON; MCCAFFERTY; MOSS, 1998).

Os processos envolvidos na mucoadesão ainda não foram totalmente esclarecidos, no entanto, sabe-se que duas etapas são necessárias para que ocorram: o estágio de contato e o estágio de consolidação. No primeiro estágio, há o contato entre a formulação mucoadesiva e o

tecido promovendo o espalhamento e intumescimento da formulação (SMART, 2005). No estágio de consolidação ocorre a interpenetração das cadeias da formulação com a das macromoléculas presentes no muco, possibilitando ligações mecânicas e químicas, o que resulta no aumento da área de contato gerando adesividade (EDSMAN; HÄGERSTRÖM, 2005; SATHEESH MADHAV et al., 2012). Pode-se destacar quatro teorias que tentam explicar a gama diversificada de interações que constituem essas ligações mucoadesivas: teoria do molhamento, eletrostática, difusão e adsorção (EDSMAN; HÄGERSTRÖM, 2005).

De acordo com a teoria do molhamento, a adesão ocorre através da incorporação, onde bioadesivos penetram nas irregularidades superficiais do substrato e solidificam, promovendo âncoras adesivas (SHAIKH et al., 2011). Na teoria eletrostática ocorre transferência de elétrons entre a camada adesiva e a superfície da mucosa resultando na formação de camada dupla elétrica na interface e de diversas forças de atração responsáveis pela união das camadas. (SUDHAKAR; KUOTSU; BANDYOPADHYAY, 2006). A teoria da difusão descreve que cadeias poliméricas do bio-adesivo interpenetram-se em cadeias de mucina glicoproteicas e atingem uma profundidade suficiente dentro da matriz oposta para permitir a formação de uma ligação semipermanente. Na teoria da Adsorção, inicialmente após o contato, o material adere à mucosa devido a forças interfaciais que atuam entre as estruturas químicas nas duas superfícies. Essa teoria sustenta que a aderência ao tecido é devida ao resultado de uma ou mais forças secundárias como as forças de van der Waal, ligação de hidrogênio e ligação hidrofóbica (SMART, 2005; SHAIKH et al., 2011;).

Devido à facilidade de acesso às mucosas bucal e sublingual, a possibilidade de evitar o trato gastrointestinal e o metabolismo hepático, ser frequentemente indolor, ter baixa indução de infecção e liberação direta no tecido, a administração de medicamentos através da via transmucosa oral oferece uma alternativa promissora para superar as limitações das vias convencionais orais e parentais (GOLAN; TASHJIAN; ARMSTRONG, 2014; RUSSO et al., 2016). As preparações mucoadesivas proporcionam um contato prolongado no tecido alvo, rápida ação, baixa atividade enzimática, redução da dose requerida e menos efeitos adversos. A seleção do polímero adesivo carreador do fármaco é fundamental para as propriedades de biocompatibilidade e bioadesão (BAGAN et al., 2012).

#### **2.4.1 Polímeros mucoadesivos**

Os polímeros mucoadesivos podem ser classificados em sintéticos, sintéticos biodegradáveis e naturais, ou ainda em aniônicos, catiônicos e não iônicos (SHAIKH et al., 2011;

MAHAJAN et al., 2013). São compostos por macromoléculas com grupos funcionais capazes de estabelecer ligações de hidrogênio. Por serem hidrofílicos sofrem hidratação e intumescência quando em solução aquosa (DIAS et al., 2007). Dentre os inúmeros polímeros mucoadesivos disponíveis, aqueles frequentemente utilizados são os derivados celulósicos (metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose sódica), e polissacarídeos como gomas, ágar, alginato de sódio, quitosana, ( BAGAN et al., 2012; RUSSO et al., 2016).

## 2.5 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO

Um sistema adesivo bucal ideal deve ter as seguintes propriedades: (1) adesão a mucosa receptora por algumas horas; (2) liberação do medicamento de forma controlada e unidirecional; (3) Facilitar a permeabilidade e extensão da absorção do fármaco; (4) não deve causar irritação ou inconveniência ao paciente; (5) não deve interferir com as funções normais, tais como alimentação, fala e etc (SUDHAKAR; KUOTSU; BANDYOPADHYAY, 2006).

Os sistemas de liberação das formulações farmacêuticas podem ser divididos em liberação convencional e liberação modificada. Na liberação convencional (liberação imediata) o fármaco é prontamente disponibilizado após a administração, nesses sistemas são utilizados diluentes solúveis, desintegrantes que favorecem os processos de liberação e dissolução. Cerca de 80% das formas farmacêuticas produzidas atualmente são comprimidos de uso oral de liberação imediata, apresentam vantagens por possuir grande aceitação por ser de fácil manuseio e conservação, podem ser administrados pelo próprio paciente, apresentam dosagem mais precisa, alta estabilidade, quando comparadas às soluções, fácil administração, possibilidade de mascarar as características organolépticas, dentre outras. (BRONDANI TOLLER; ALBERTO SCHMIDT, 2005).

Os sistemas de liberação Modificada (retardada, controlada ou programada) são desenvolvidos para modularem a liberação do fármaco, retardando ou prolongando a sua dissolução. A adição de polímeros à formulação, os diferentes graus de solubilidade entre estes polímeros e os fármacos e as características de dureza e friabilidade relacionados à tecnologia de obtenção são preponderantes para a velocidade de liberação e desprendimento do veículo carreador (BIZERRA; SILVA, 2016). Os sistemas de liberação controlada oferecem a grandes vantagens tais como: (1) maior controle da liberação do princípio ativo; (2) redução de doses tóxicas e subterapêuticas; (3) monitoramento dos níveis de fármaco no sítio de aplicação; (4) obtenção de altas concentrações de fármaco no local a ser tratado, quando comparadas com os níveis plasmáticos após administração oral; e (5) direcionamento do princípio ativo a alvos

específicos (LIN; LIN; LI, 2004; SANCHEZ HENRIQUE et al., 2006; BIZERRA; SILVA, 2016).

Os sistemas adesivos para aplicação na mucosa bucal podem ser divididos em formas farmacêuticas líquidas, semi-sólidas e sólidas. Líquidos viscosos podem ser usados para proteger a superfície da mucosa ou como carreadores de fármacos. Tradicionalmente, polímeros são usados para aumentar a viscosidade dos medicamentos acarretando a sua retenção na cavidade oral. As soluções artificiais de saliva contendo polímero carboximetilcelulose (CMC) fornecem lubrificação para o tratamento sintomático da boca seca. (SUDHAKAR; KUOTSU; BANDYOPADHYAY, 2006; SHAIKH et al., 2011).

Dentre as formulações semi-sólidas encontramos os géis e filmes. Os géis têm sido amplamente utilizados, pois, possibilitam um contato íntimo com a membrana mucosa e uma rápida liberação do fármaco no local de absorção. Sua limitação consiste na incapacidade de entregar uma dose correta. Por isso sua aplicação torna-se restrita as situações que necessitem de janela terapêutica. Os Filmes flexíveis também já são utilizados comercialmente para fornecer drogas diretamente a uma membrana mucosa, o Zilactin é indicado para a terapia do cancro feridas, herpes labial e labial labial, eles oferecem vantagens sobre cremes e pomadas pois fornecem dose medida da droga (HE; CAO; LEE, 2004).

Drogas como a nimesulida, metronidazol, hidrocortizona, nistatina, entre outras já foram desenvolvidas para aplicação tópica oral utilizando um veículo carreador mucoadesivo sólido. As formulações sólidas são comprimidos, micropartículas e pastilhas usados para administração de fármacos que podem ter ação local e/ou sistêmica, apresentam boas propriedades adesivas. Podem ser aderidos diretamente na mucosa oral alcançando a bioaderência através da desidratação da superfície. (BODDUPALLI et al., 2010; DIAS; SAKHARE; MALI, 2010).

O uso dos agonistas colinérgicos de administração sistêmica, como o comprimido de pilocarpina 5mg (salagen®, liberação imediata), indicados para o tratamento da xerostomia, proporcionam melhoria sintomática da boca seca, no fluxo salivar e qualidade de vida em pacientes com função salivar residual (ABBASI et al., 2013). Apesar disso, esses fármacos apresentam diversos efeitos adversos como calafrios, aumento da frequência urinária, hipertensão arterial, taquicardia, cefaleia, sudorese, náusea, vômito e diarreia entre outros ( HENDRICKSON; MOROCCO; GREENBERG, 2004; BRUCE, 2016) .

Considerando que o uso sistêmico do medicamento tende a promover reações adversas indesejáveis com maior intensidade e frequência que o uso tópico, o desenvolvimento e

aplicação de formulações farmacêuticas a serem aplicadas diretamente na mucosa com liberação controlada do fármaco se fazem necessárias.

## 2.6 HIPÓTESES

Diante do exposto espera-se:

- a) Que o medicamento mucoadesivo contendo pilocarpina promova o aumento do fluxo salivar conjuntamente com a diminuição dos sintomas da xerostomia.
- b) Minimizar os efeitos colaterais atribuídos a pilocarpina sem, no entanto, diminuir a sua eficácia frente a hipossalivação e xerostomia.

## 2.7 OBJETIVOS

### 2.7.1 Geral

Avaliar, através de um ensaio clínico cruzado randomizado do tipo duplo cego, a eficácia clínica de um sistema de liberação de pilocarpina comprimido mucoadesivo de uso tópico de liberação prolongada em indivíduos com xerostomia.

### 2.7.2 Objetivos Específicos

- Observar clinicamente a ocorrência de efeitos adversos da formulação com pilocarpina;
- Aferir através de questionário Inventário de xerostomia reduzido a evolução da xerostomia dos pacientes envolvidos antes durante e após a pesquisa;
- Verificar o perfil clínico e farmacocinético deste fármaco, veiculado nesses sistemas poliméricos.

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O presente estudo atendeu aos requisitos da Declaração de Helsinque e às recomendações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos do CCS/UFPE, parecer 2.019.541 de 18 de abril de 2017, sob CAAE 42299115.2.0000.5208. Os indivíduos que concordaram em participar do estudo assinaram o TCLE, em duas vias, recebendo todas as explicações acerca da pesquisa. Tendo sido submetido ao Registro Brasileiro Ensaios Clínicos (REBEC) através do registro: RBR-9qdnws, seguindo as recomendações do Consort Statement (CONSORT).

#### **3.2 DESENHO DO ESTUDO**

O presente estudo se caracteriza como um ensaio clínico cruzado randomizado do tipo duplo cego, seguindo as regras CONSORT.

#### **3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE**

##### **3.3.1 Critérios de inclusão**

1. Pacientes acompanhados no ambulatório de Geriatria do Hospital das Clínicas da UFPE;
2. Pacientes com queixa de boca seca;
3. Pacientes com diagnóstico clínico de hipossalivação (fluxo saliva em repouso  $< 0,2$  ml/min) há pelo menos duas semanas antes da pesquisa sem probabilidade de resolução durante o período experimental;
4. Não conhecida alergia ou sensibilidade a pilocarpina;
5. Capacidade de dar consentimento por escrito plenamente informado e preencher todos os requisitos de teste.

### 3.3.2 Critérios de exclusão

1. Alteração no uso de qualquer medicamento com o potencial para provocar xerostomia dentro do período da pesquisa. (Pacientes já sob tratamento com pilocarpina são elegíveis, mas devem parar seu uso uma semana antes do início da pesquisa);
2. Intervenções como: radioterapia em região de cabeça e pescoço, quimioterapia e cirurgia que poderiam alterar os sintomas de xerostomia durante o período do estudo;
3. Pacientes que apresentem problemas oculares que contraindicam o uso de agentes parassimpático (por exemplo irido-ciclite, aumento da pressão intraocular);
4. Presença de outras patologias, em que existe um risco de agravamento dos problemas médicos durante o período de avaliação (por exemplo, asma grave ou não controlada ou doença pulmonar, hipo ou hipertensão (não controlados), hipertireoidismo, convulsões não controladas ou arritmias cardíacas, HIV e Hepatite C).
5. Presença de patologias orais estabelecidas (por exemplo, candidíase, herpes infecções, mucosite, aftas, entre outras).
6. Gestantes e Tabagistas.

## 3.4 EXPERIMENTOS

### 3.4.1 Experimento - 1 / Ensaio clínico

Foram avaliados os pacientes do ambulatório de geriatria do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE). Foram pré-selecionados os que apresentaram alguma queixa clínica principal de “boca seca” e que a seguir foram diagnosticados com xerostomia através da resposta “Ocasionalmente” ou frequentemente para pelo menos um dos questionamentos do inventário de xerostomia reduzido (THOMSON et al., 2011): “Sua boca fica seca quando se alimenta? ”, “Sua boca está seca?”, “Você tem dificuldade em comer alimentos secos?”, “ Você tem dificuldade em engolir certos alimentos?” ou “Sente seus lábios secos?”. O somatório das repostas nunca (1), ocasionalmente (3) e sempre (5) as cinco perguntas geraram o escore que foi registrado para futuro acompanhamento.

Após o diagnóstico de xerostomia, os pacientes foram submetidos a um exame clínico intrabucal onde alguns parâmetros foram observados: aparência da mucosa bucal (seca, fissurada), aparência da língua (seca, atrófica, fissurada) e lábio. Com o intuito de uniformizar as avaliações, tanto para a sialometria como para o exame intraoral houve calibração dos

examinadores. Em seguida foram também registrados entre outros, a(s) doença(s) de base ou a medicação de rotina da qual o paciente faz uso. Os pacientes diagnosticados com xerostomia e que faziam uso de medicação de rotina com potencial xerogênico foram convidados a participar da pesquisa e solicitados a assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido.

### 3.4.2 Sialometria

#### 3.4.2.1 Fluxo salivar em repouso (FSR)

O procedimento para coleta de saliva escolhida foi a “Spitting”: os pacientes foram orientados a remover qualquer tipo de prótese oral, ficarem sentados em uma cadeira e com a cabeça levemente abaixada, engolir a primeira saliva assim que o pesquisador orientasse, para que desse início a coleta da saliva durante 15 minutos (SREEBNY; VISSINK, 2010).

#### 3.4.2.2 Fluxo salivar estimulado (FSE)

Para o fluxo salivar estimulado foi utilizado duas gotas de ácido cítrico 2,5%, aplicadas no dorso da língua por 60 segundos. Em seguida, a saliva foi coletada por 10 minutos. O FSE só foi realizado nos testes com as medicações e descritas posteriormente.(PUPO et al., 2002; SACON et al., 2017).

As sialometrias foram sempre realizadas na mesma hora do dia (das 8h às 11h) para evitar qualquer variação circadiana. Antes da avaliação, os pacientes foram questionados sobre comer, beber, ou escovar os dentes por 1 hora antes da consulta na clínica. A saliva foi coletada em recipientes estéreis do tipo coletor universal 80 ml Todos os recipientes foram pesados antes do início e após a coleta de saliva em uma balança eletrônica de precisão. Para o cálculo do fluxo salivar total, e assumindo que 1g de saliva corresponde a 1 ml, foi utilizada a fórmula de conversão (NAVAZESH; KUMAR; UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA SCHOOL OF DENTISTRY, 2008):

$$\text{Fluxo Salivar (ml/ min)} = \frac{\text{Peso do tubo pós (g)} - \text{Peso do tubo pré (g)}}{\text{Período da coleta (min)}}$$

Período da coleta (min)

Baseado nos valores do fluxo salivar (ml/min), a intensidade da hipossalivação foi classificada seguindo os parâmetros de EISBRUCH et al. (2003): Grau 0-1: > 0,2 ml/ min, Grau 2: 0,1- 0,2 ml/ min, Grau 3: < 0,1 ml/ min. Em relação a xerostomia um limite de 0,2 ml tem

sido proposto (SREEBNEY; VALDINI, 1988; WANG et al., 1998) e foi usado no presente estudo.

Definido o grau de hipossalivação abaixo de 0,2ml/min, os pacientes foram selecionados. Dos 32 pacientes inicialmente selecionados 25 aceitaram participar, por questões de mobilidade: residência próxima aos campos da UFPE e dependência de cuidador.

#### 3.4.2.3 Delineamento do estudo

##### **Grupos:**

Através de uma randomização por tabela de números aleatórios simples, foi escolhido um número entre 1 e 25, e os pacientes foram alocados em grupo A e B para posteriormente fazer a distribuição dos comprimidos contendo a medicação. Neste momento foi orientado o uso da medicação e o preenchimento por parte do paciente do “Diário de Sintomas” sobre os possíveis sintomas presentes durante o uso da medicação, enumerando o grau de acordo com a escala visual numérica (EVN) (JENSEN; KAROLY; BRAVER, 1986). Semanalmente, o paciente foi avaliado pelo mesmo pesquisador e questionado sobre os possíveis efeitos adversos durante o período. Apêndice 2.

##### **Obtenção dos Medicamentos:**

As formulações farmacêuticas utilizadas no estudo foram desenvolvidas através da parceria com o Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco. Foram obtidos 3 lotes de comprimidos com peso médio de 100mg: (1) comprimido oral não mucoadesivo contendo cloridrato de pilocarpina - (liberação imediata), (2) comprimido mucoadesivo contendo cloridrato de pilocarpina e (3) comprimido mucoadesivo sem cloridrato de pilocarpina (placebo).

Os comprimidos orais não mucoadesivos tinham em sua composição celulose microcristalina (93%), estearato de magnésio (2%) e pilocarpina (5%). Os comprimidos mucoadesivos placebos foram compostos por carboximetilcelulose de sódio (85%) e celulose microcristalina (15%). No caso dos comprimidos mucoadesivos contendo o fármaco, a concentração dos componentes foi a seguinte: por carboximetilcelulose de sódio (80%), celulose microcristalina (15%) e cloridrato de pilocarpina (5%).

Todos os comprimidos foram obtidos por compressão direta dos componentes da formulação em uma compressora rotativa. Foram utilizadas punções circulares côncavas de 7 mm. O comprimido possui 7mm de diâmetro por quatro de espessura (figura 1). A dosagem do

cloridrato de pilocarpina nas formulações foi estabelecida com base na concentração do cloridrato de pilocarpina no comprimido Salagen® (MGI Pharma Inc., Bloomington, Minnesota, USA) que é de 5mg, o que coincide com o do uso off-label do colírio de pilocarpina, utilizado como alternativa ao salagen®, levando em consideração a utilização de 5 gotas de um colírio de pilocarpina a 2%, 5mg/5ml (HULL et al., 2015; TAYLOR, 2003).

Figura 1 – Comprimidos mucoadesivos



Fonte: O Autor, 2018.

### **Medicamento 1**

Comprimido muco adesivo de pilocarpina 5 mg de uso tópico aplicado na mucosa bucal com posologia de 01 comprimido ao dia pela manhã após a primeira refeição, durante sete dias (figura - 1).

### **Medicamento 2**

comprimido muco adesivo sem fármaco uso tópico aplicado na mucosa bucal com posologia de 01 comprimido ao dia pela manhã após a primeira refeição, durante sete dias (Figura - 1).

### **Administração do medicamento:**

A região anatômica eleita para a administração do comprimido mucoadesivo foi o vestíbulo bucal anterior superior, acima dos incisivos, evitando-se o freio labial. A escolha se deu pelo fato dessa região estar mais protegida de prováveis ações de alimentos sólidos e líquidos e vem sendo recomendada para a utilização de outro comprimido mucoadesivo com miconazol, loramyc® (Catalent., Schorndorf, Germany), comercializado na Europa (LALLA;

BENSADOUN, 2011). Foi recomendado ao paciente que após posicionar o comprimido fizesse uma leve pressão com o dedo indicador na face externa do lábio superior, adjacente ao comprimido aderido, por pelo menos 5 minutos, e não se alimentasse por pelo menos 30 minutos. (figura 2)

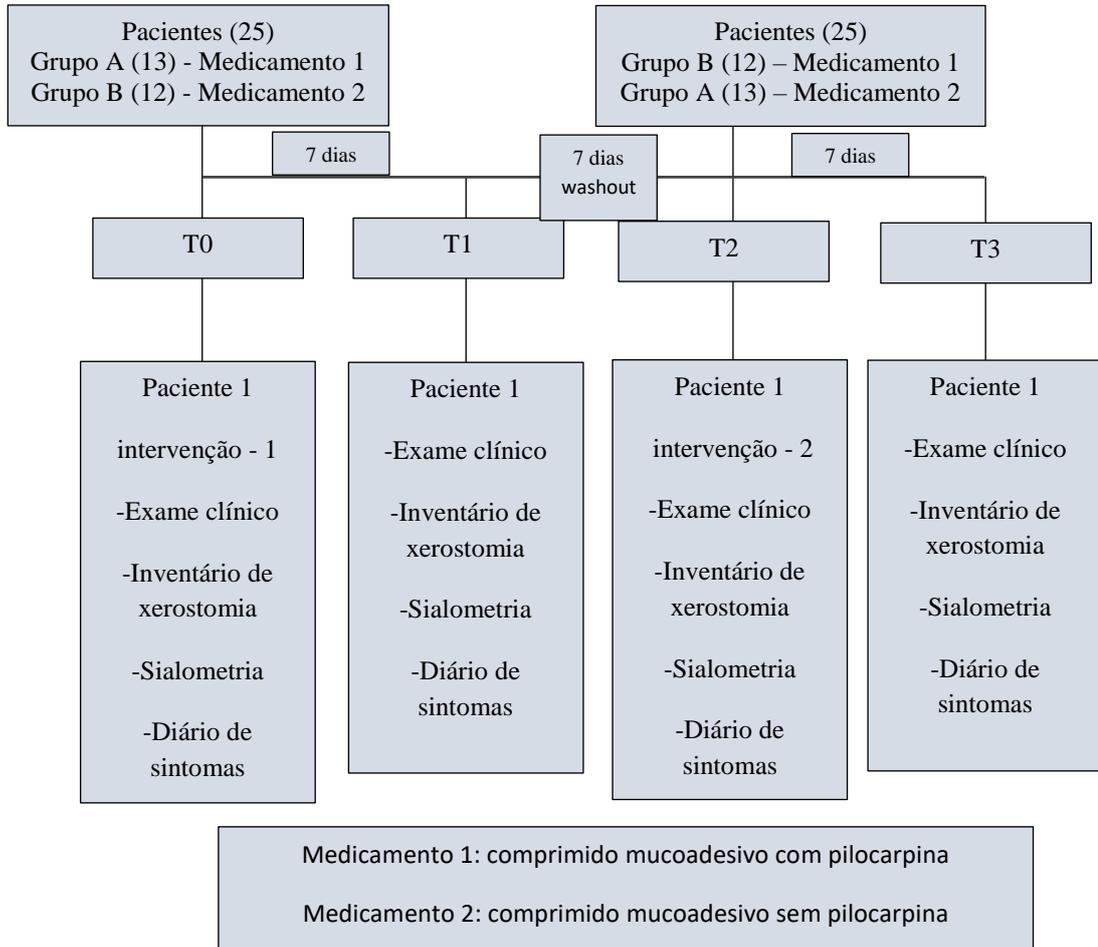
Figuras 2 - Administração dos Medicamentos



Fonte: O Autor, 2018.

Por se tratar de um estudo cruzado duplo cego, todos os pacientes eleitos receberam as duas intervenções só que em momentos diferentes e apenas o farmacêutico responsável sabia qual esquema terapêutico estava presente nos dois recipientes entregues (figura 2). Nos tempos T0 e T2 foram entregues a cada paciente um recipiente com lacre contendo sete comprimidos. No início e ao término de cada intervenção, com duração de 7 dias, foi aplicado questionário - Inventário de Xerostomia, realizado exame clínico intraoral, com o objetivo de analisar a integridade da mucosa e sinais de boca seca, bem como teste de sialometria em repouso e estimulada. Entre as intervenções foi imposto um intervalo de sete dias sem medicação (washout). No fluxograma 1 apresenta-se o exemplo das intervenções aplicadas.

Fluxograma 1 – Delineamento Experimento 1



Fonte: O Autor, 2018.

Figura 3 – Embalagem e Etiquetagem



Fonte: O Autor, 2018.

### 3.4.3 Experimento - 2 / Farmacocinética

A farmacocinética (PK) estuda as etapas de fármaco dentro do organismo após administração, ou seja, sua absorção, distribuição, biotransformação e excreção, relacionando assim a concentração deste em função do tempo (ZHANG; ZHANG; STREISAND, 2002).

A análise farmacocinética foi realizada no Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosméticos (NUDFAC-UFPE), empregando cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas LC-MS/MS. Foram utilizados programas dedicados ao cálculo de parâmetros farmacocinéticos, como o Phoenix® e o PKsolver® (ferramenta de suplemento do Excel®).

As amostras do estudo farmacocinético foram analisadas como auxílio do equipamento Nexera X2 UFLC (Shimadzu, Kyoto, Japão) acoplado ao espectrômetro de massas 3200 QTRAP (Sciex, Toronto, Canada) equipado com fonte Turbo IonSpray® e analisador de massas triploquadropolo. Experimentos de infusão foram realizados para otimização da Monitorização de Reações Múltiplas (MRM) com uma bomba de infusão Harvard Apparatus 11 elite syringe pump (Holliston, Massachussets, EUA) sob fluxo de 10  $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ .

O método de MRM foi otimizado para obtenção de respostas analíticas mais intensas da pilocarpina e do metronidazol, usado como Padrão Interno (PI). Não foram evidenciados sinais de fragmentação das moléculas na fonte de ionização.

Os parâmetros do espectrômetro de massas (temperatura da fonte, gás de dessolvatação, voltagem do cone de extração, energia de colisão e energia do detector) foram otimizadas para obtenção de máxima sensibilidade em resolução unitária de massas. A ionização foi por eletronebulização em modo positivo, voltagem do capilar de 5.5 kV e gás de dessolvatação com fluxo de 50  $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$  a 700 °C. As transições de massas por MRM monitoradas foram  $m/z$  209.1 > 95.1 (quantificação) para a pilocarpina and  $m/z$  172.0 > 128.2 para o PI. A energia de saída da câmara de colisão foi de 4 V para ambos. A energia do cone de extração foi de 51 V e 36 V para a pilocarpina e PI, respectivamente. A energia de colisão foi de 45 V para a pilocarpina e de 19 V para o PI.

Os experimentos de quantificação foram realizados utilizando um sistema Nexera X2 UFLC (Shimadzu, Kyoto, Japão) acoplado ao espectrômetro de massas 3200 QTRAP (Sciex, Toronto, Canada). A coluna cromatográfica utilizada foi a Nova-Pak Phenyl, 3.9 mm×150 mm, 4 $\mu\text{m}$  (Waters, Massachusetts, USA), sob fluxo de 1.2  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$  com um tempo de análise de 6 min. A fase móvel utilizada foi constituída de Fase A (Acetato de Amônio 5 mM + 0.1% de

Ácido Fórmico) e Fase B (Acetonitrila + 0.1% de Ácido Fórmico) em modo isocrático. O tempo de retenção da pilocarpina foi de 4.6 min e do PI foi de 1.7 min.

O eluente da coluna foi direcionado diretamente para o espectrômetro de massas sem divisão de fluxo. Cinco microlitros (5  $\mu\text{L}$ ) das amostras extraídas foram injetadas no sistema LC-MS/MS, seguidos de uma lavagem do sistema de injeção com 0.8 mL de uma solução forte contendo 0.5% de Ácido Fórmico em acetonitrila:isopropanol:água (45:10:45 v/v/v). Antes das análises as amostras foram mantidas no injetor automático a 4 °C.

O sistema de controle e aquisição dos dados foi realizado com o auxílio do programa Analyst® 1.5.2, incluindo a ferramenta “*Explorer*” (para interpretação cromatográfica e espectrométrica) e a ferramenta “*Quantitate*” (para quantificação das amostras). Curvas de calibração de 1 a 500  $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  foram construídas com o auxílio do programa utilizando a regressão linear pelo método dos mínimos quadrados ponderado ( $1/x^2$ ).

O procedimento de preparo das amostras foi realizado pela extração líquido-líquido), utilizando acetato de etila (4 mL) como fase orgânica. Foram utilizados 500  $\mu\text{L}$  de saliva ou plasma adicionados de 50  $\mu\text{L}$  de PI (500  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ). A mistura da matriz biológica com a fase orgânica foi realizada por *vortex* durante 3 min, após isso foi realizada uma centrifugação a 1500 rcf durante 3 min a 4 °C. Após a centrifugação três mililitros da fase orgânica foram transferidos e evaporados sob fluxo de nitrogênio até secagem completa, 100  $\mu\text{L}$  de fase móvel foram utilizados para reconstituição das amostras e transferidas para *inserts* do sistema LC-MS/MS.

#### 3.4.3.1 Desenho do estudo

Com o intuito de quantificar a concentração da pilocarpina presente na saliva, foram selecionados 7 pacientes dos 25 que participaram do experimento 1. O ensaio foi aberto, aleatório, cruzado e em dose única. Os pacientes utilizaram os medicamentos abaixo descritos, com um washout de sete dias.

#### 3.4.3.2 Medicamento 1

Comprimido muco adesivo de pilocarpina 5 mg de uso tópica aplicado na mucosa bucal. Administrado dose única pela manhã;

### 3.4.3.3 Medicamento 3

Comprimido uso oral de pilocarpina 5mg liberação imediata, administrado em dose única pela manhã.

### 3.4.3.4 Coleta da saliva

O material para a análise de saliva foi oriundo da sialometria em repouso realizada antes da administração do medicamento em T0 e depois em T1 - uma hora, T2 - duas horas, T3 - quatro horas. Como pode ser observado no Fluxograma 2.

### 3.4.3.5 Coleta de sangue

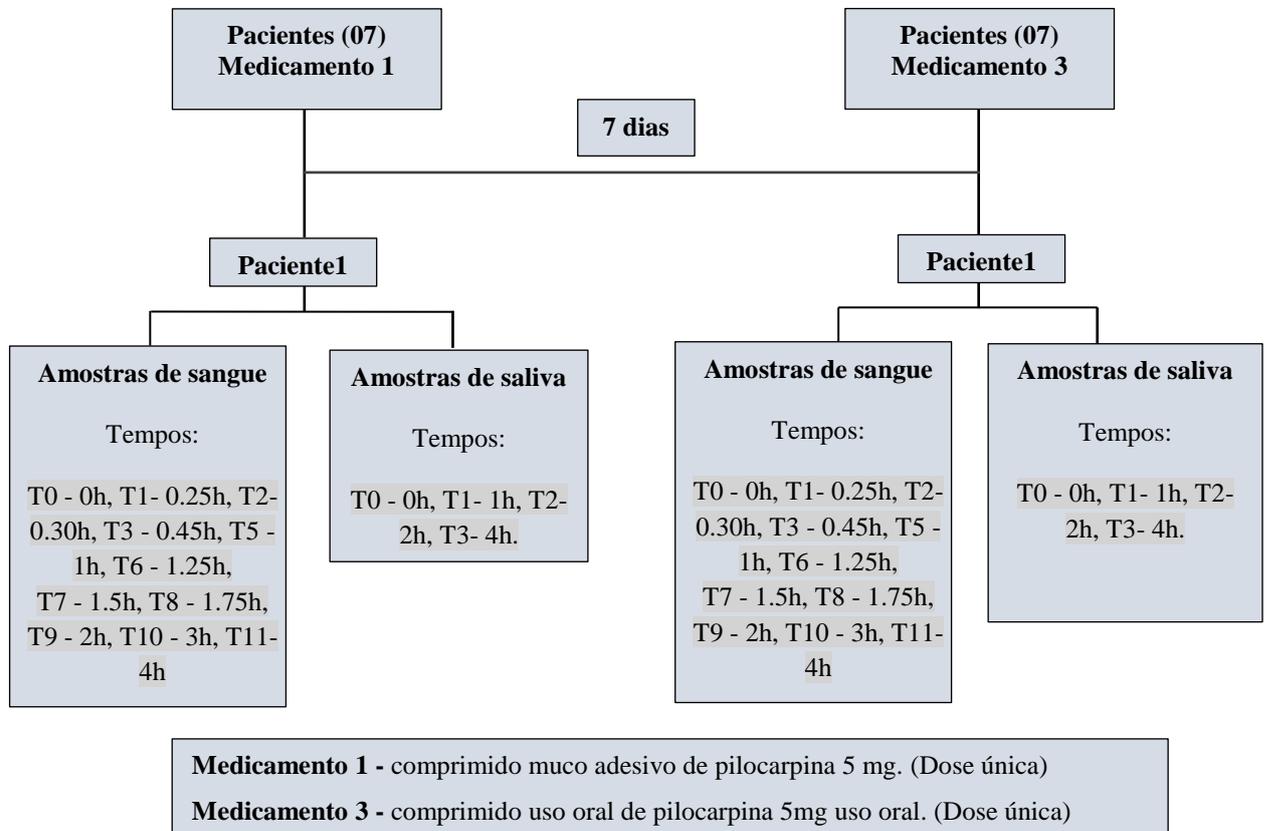
A coleta de sangue venoso foi realizada com material descartável (escalpe estéril heparinizado), por pesquisador treinado em flebotomia, respeitando os princípios de biossegurança. Foram coletados 4ml em cada tempo proposto, totalizando 44ml por paciente, depositados em 11 tubos S-MONOVETTE. A coleta foi iniciada imediatamente antes da administração do medicamento (T0); e após a administração seguiu os seguintes intervalos T0-0h, T1- 0.25h, T2- 0.30h, T3 - 0.45h, T5 - 1h, T6 - 1.25h, T7 - 1.5h, T8 - 1.75h, T9 - 2h, T10 - 3h, T1- 4h. Totalizando 44 ml por paciente. (Fluxograma 2).

### 3.4.3.6 Tratamento e estocagem das amostras

As amostras de plasma (250 µL) foram transferidas para um frasco de polipropileno de 2 mL padrão interno (25 µL, 2500 ng.mL<sup>-1</sup>) e 1,5 mL de MTBE foram adicionados à mistura e misturado com vortex por 1 min. As amostras foram centrifugadas a 5 minutos a 3000 x g. A camada aquosa foi descartada. A fase orgânica foi transferida para frascos de vidro de 2 mL e o solvente foi evaporado até à secura a 40 °C sob uma corrente de nitrogênio. O resíduo foi redissolvido em 250 µL de acetonitrila: água (1: 1 v / v), dos quais 200 µL foram transferidos para frascos de vidro de 250 µL e colocados no amostrador automático para análise. O volume de injeção foi de 40 µl.

Tanto as amostras de plasma como as de saliva, foram estocadas a 80°C negativos

Fluxograma 2 – Delineamento do experimento 2



Fonte: O Autor, 2018.

## 4 RESULTADOS

Tabela 1 - Dados Sociodemográficos

Variáveis	n	%
<b>Sexo</b>		
Feminino	22	88,0
Masculino	3	12,0
<b>Cor</b>		
Branco	10	40,0
Não Branco	15	60,0
<b>Grupo-Intervenção</b>		
Tratamento A	13	52,0
Tratamento B	12	48,0
<b>Doença de base</b>		
Hipertensão	21	84,0
Diabetes	9	27,0
Artrite Reumatoide	3	12,3
Osteoporose	2	8,3
Cardiovascular	2	8,3
Depressão	5	20,8
Dislipidemia	3	12,5
Disfunção Tireoide	1	4,2
Câncer	1	4,2
Parkinson	1	4,2
Glaucoma	1	4,2
<b>Mais de uma doença</b>		
Sim	24	96,0
Não	1	4,0
<b>Medicação Xerogênica</b>		
Duas	4	16
Três	10	40
Quatro	11	44
	<b>Média ± DP</b>	<b>Mínimo – Máximo</b>
Idade	67,84 ± 4,84	60,0 – 80,0

Fonte: O Autor, 2018.

Todos os 25 pacientes selecionados apresentaram fluxo salivar abaixo de 0,2ml/min e sintomatologia para boca seca aferida através do inventário de xerostomia reduzido. 88%, eram do gênero feminino e 60% se declararam melanoderma. A idade dos pacientes analisados variou de 60 a 80 anos com média de 67,84 anos. 84% dos pacientes eram portadores de HAS, 32% de diabetes sendo 3 insulino dependentes, 20% de depressão; 12% de artrite reumatoide. A maioria dos pacientes se encontravam na condição de polifarmácia onde todos os voluntários faziam uso de medicação xerogênica: 16% tomavam duas medicações, enquanto 40% (3), e

44% (4). As medicações mais encontradas foram drogas anti-hipertensivas, antidepressivas, anti-reumáticas, ansiolíticos e inibidores da bomba de prótons (IBP).

Tabela 2 – Comparação do escore do Inventário de xerostomia entre os tempos

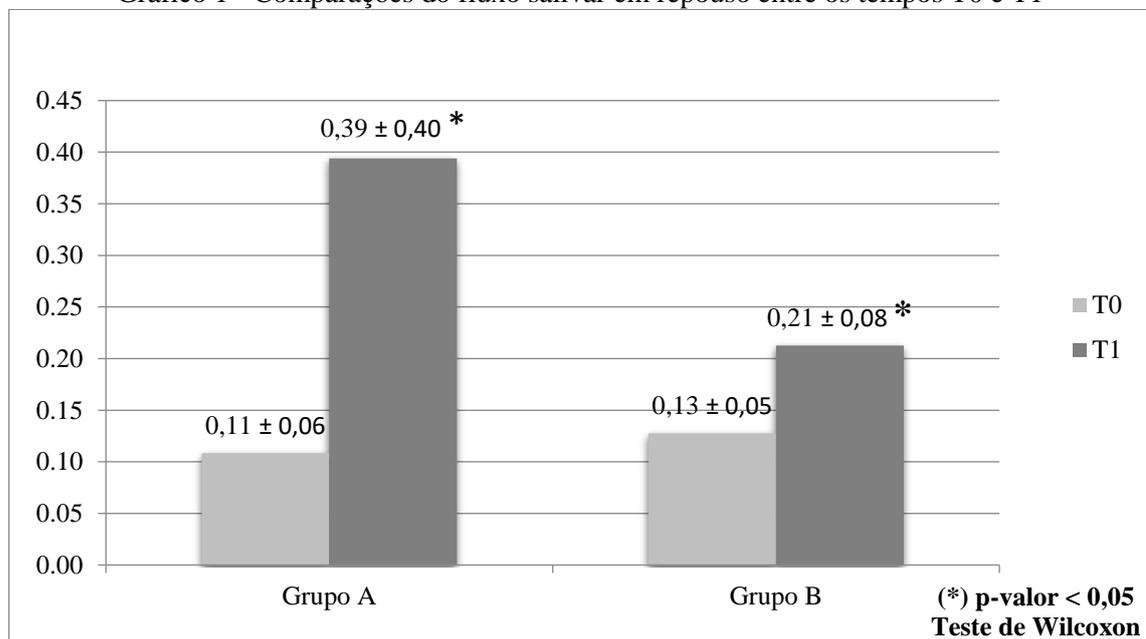
Escore (IX)	Momentos		p-valor *
	Inicial (T0) Média ± DP	7 dias (T1) Média ± DP	
Grupo A	19,31 ± 4,46	13,46 ± 2,85	<b>0,001</b>
Grupo B	17,00 ± 4,18	15,00 ± 3,81	<b>0,039</b>
	14 dias (T2)	21 dias (T3)	
Grupo A	19,15 ± 4,20	16,38 ± 3,50	<b>0,008</b>
Grupo B	16,67 ± 3,98	13,00 ± 3,52	<b>0,003</b>

(\*) Teste de Wilcoxon

Fonte: O Autor, 2018.

Na tabela 5, observa-se que houve redução estatisticamente significativa dos escores do inventário de xerostomia entre T0 e T1 e entre T2 e T3 tanto no grupo A como no grupo B.

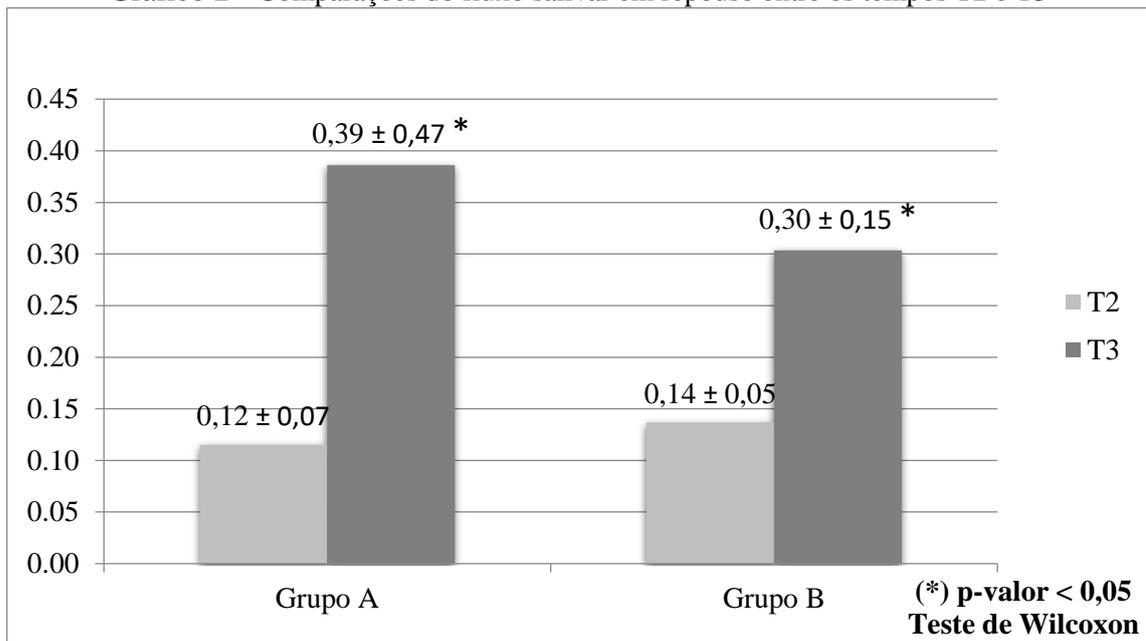
Gráfico 1 - Comparações do fluxo salivar em repouso entre os tempos T0 e T1



Fonte: O Autor, 2018.

No gráfico 1, observa-se que houve aumento estatisticamente significativo no fluxo salivar em repouso nos dois grupos comparando o tempo inicial (T0) e sete dias (T1).

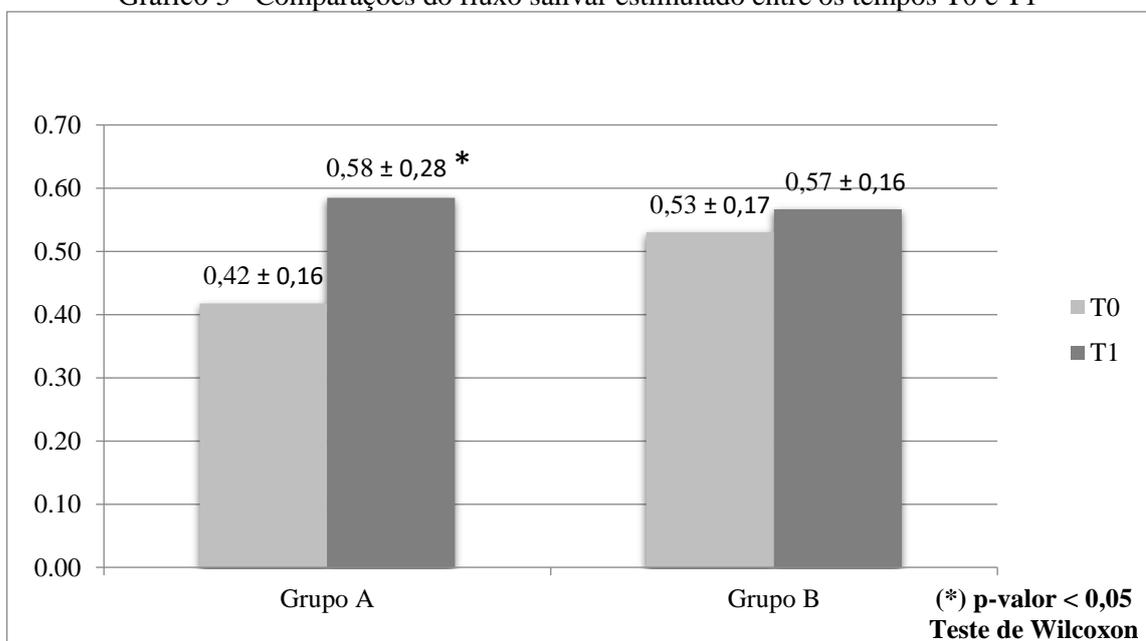
Gráfico 2 - Comparações do fluxo salivar em repouso entre os tempos T2 e T3



Fonte: O Autor, 2018.

No gráfico 2, observa-se que houve aumento estatisticamente significativo do fluxo salivar em repouso nos dois grupos comparando o tempo 14 dias (T2) e 21 dias (T3).

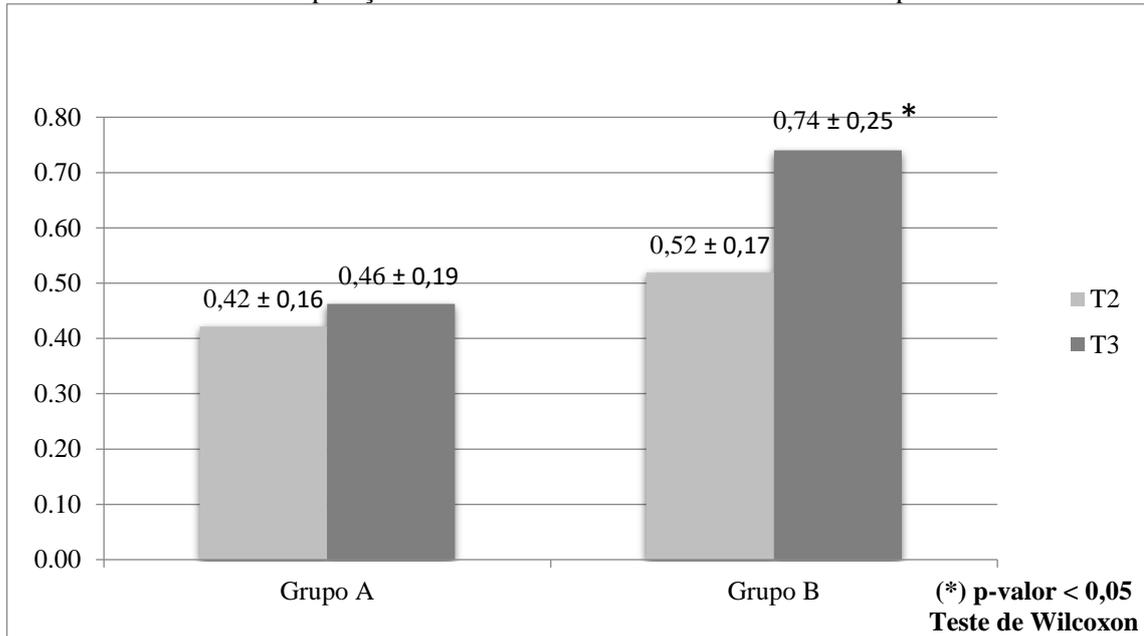
Gráfico 3 - Comparações do fluxo salivar estimulado entre os tempos T0 e T1



Fonte: O Autor, 2018.

No gráfico 3, observa-se que houve aumento estatisticamente significativo no fluxo salivar estimulado apenas no grupo A na comparação do tempo inicial (T0) e sete dias (T1).

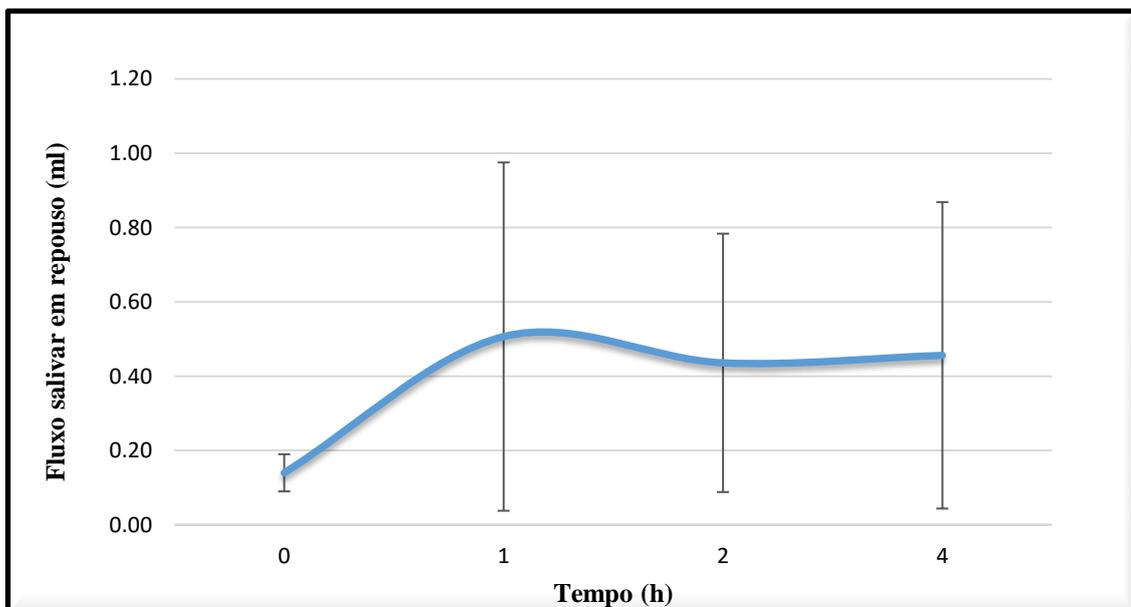
Gráfico 4 - Comparações do fluxo salivar estimulado entre os tempos T2 e T3



Fonte: O Autor, 2018.

No gráfico 4, observa-se que houve aumento estatisticamente significativo no fluxo salivar estimulado apenas no grupo B na comparação do tempo T2 (14 dias) e T3 (21 dias).

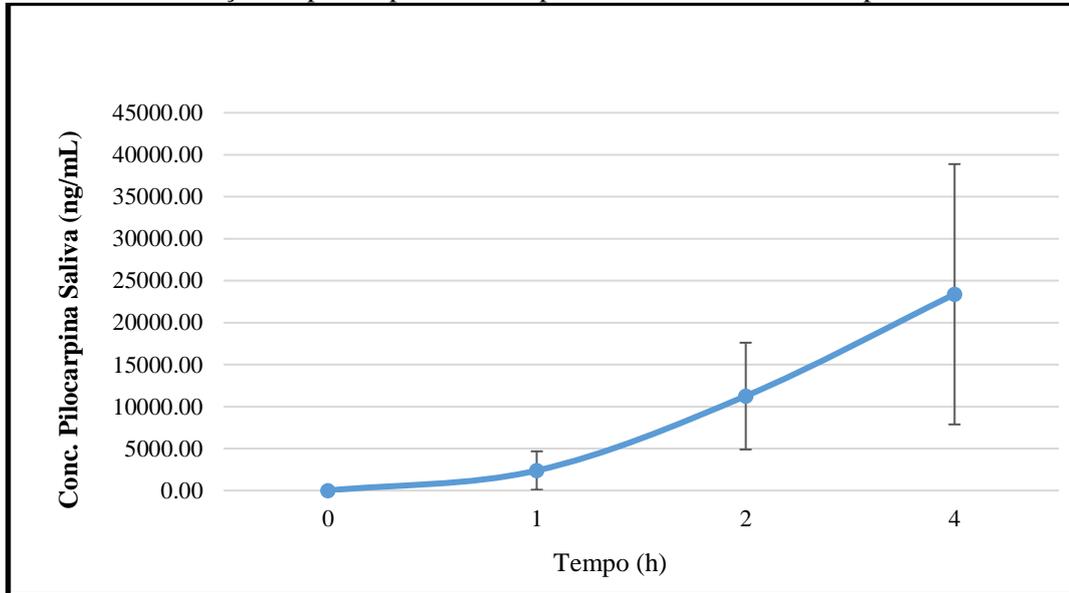
Gráfico 5- Fluxo salivar em repouso nos tempos T0, T1, T2 e T3 – Comprimido mucoadesivo



Fonte: O Autor, 2018.

No gráfico 5, foi analisado a sialometria em repouso nos tempos T0, T1, T2 e T3 observa-se que o fluxo salivar teve um expressivo acréscimo na primeira hora e leve diminuição em relação a hora seguinte mantendo-se estável nas duas horas restantes do estudo.

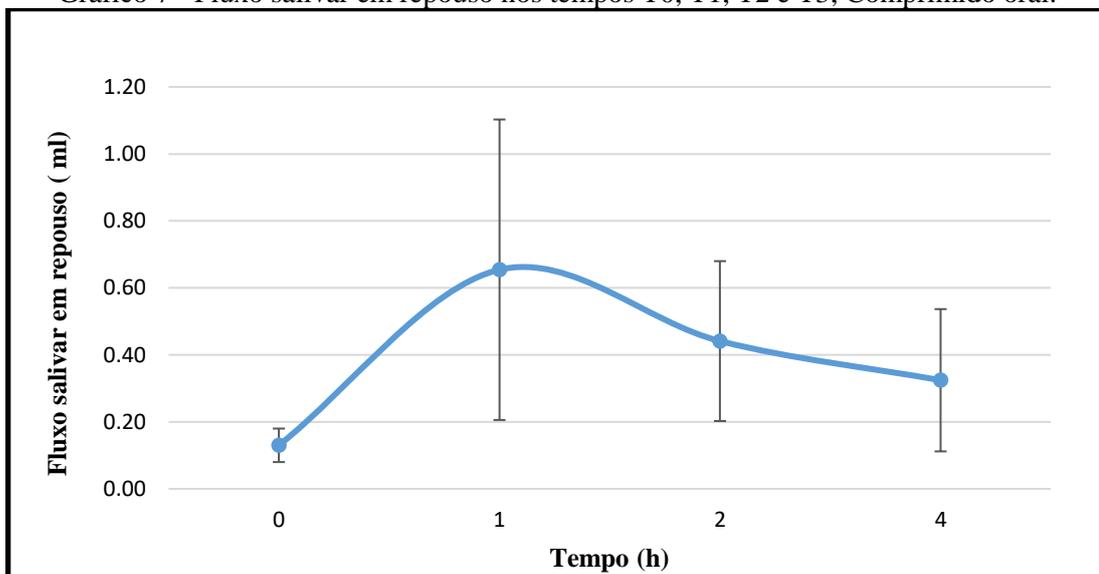
Gráfico 6 - Concentração de pilocarpina nos tempos T0, T1, T2 e T3 – Comprimido mucoadesivo



Fonte: O Autor, 2018.

No gráfico 6, observa-se um aumento na concentração da droga de forma lenta e gradual na primeira hora tendo em seguida um expressivo acréscimo linear nas três horas restantes de avaliação.

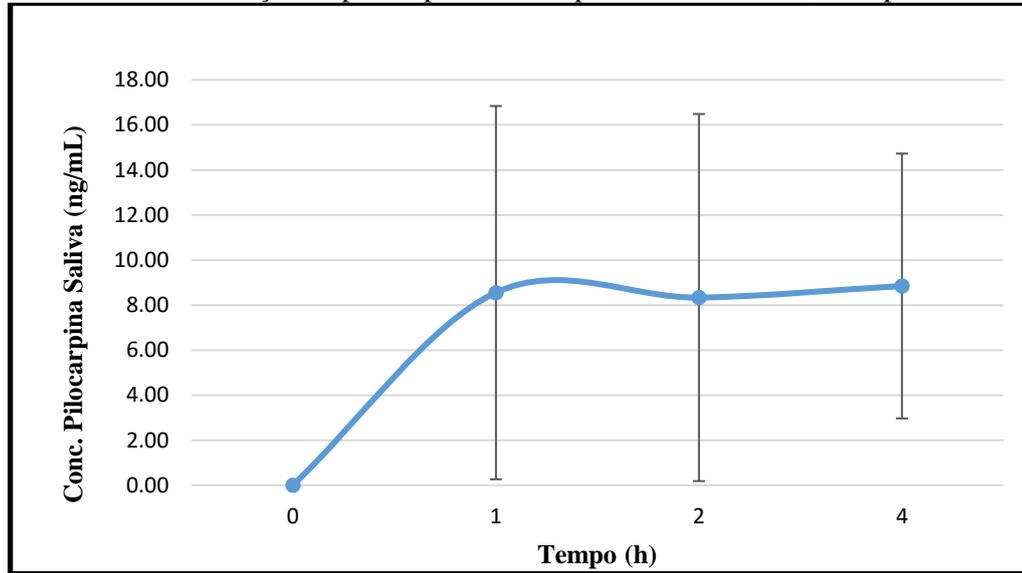
Gráfico 7 - Fluxo salivar em repouso nos tempos T0, T1, T2 e T3, Comprimido oral.



Fonte: O Autor, 2018.

No gráfico 7, observa-se um aumento expressivo do fluxo salivar na primeira hora com tendência de declínio linear nas horas restantes da avaliação.

Gráfico 8- Concentração de pilocarpina nos tempos T0, T1, T2 e T3, Comprimido oral



Fonte: O Autor, 2018.

O gráfico 8 indica um pequeno incremento na concentração de pilocarpina na primeira hora com estabilização nas horas restantes. Deve-se considerar que a concentração foi muito baixa, < 10 nanogramas por mililitro.

## 5 CONCLUSÃO

De acordo com os resultados, conclui-se que os dois comprimidos mucoadesivos testados apresentaram aumento no volume das taxas de sialometria em repouso na primeira hora, porém apenas o comprimido com pilocarpina apresentou incremento na taxa de sialometria estimulada. Ao mesmo tempo, estes dois sistemas mucoadesivos apresentaram significativa melhora na sensação dos sintomas de boca seca e não houve associação das formulações testadas com efeitos adversos.

## REFERÊNCIAS

- Aliko A, Wolff A, Dawes C, Aframian D, Proctor G, et al. **World Workshop on Oral Medicine VI: Clinical implications of medication-induced salivary gland dysfunction.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;120(2):185–206.
- Navazesh M, Kumar SKS. **Xerostomia: prevalence, diagnosis, and management.** *Compend Contin Educ Dent.* 2008;30(6):326–8, 331-2; quiz 333-4.
- López-López J, Jané Salas E, Chimenos Küstner E. **Pronóstico y tratamiento de la boca seca.** Revisión sistemática. *Med Clin (Barc).* 2014;142(3):119–24.
- Flink H, Bergdahl M, Tegelberg Å, Rosenblad A, Lagerlöf F. **Prevalence of hyposalivation in relation to general health, body mass index and remaining teeth in different age groups of adults.** *Community Dent Oral Epidemiol.* 2008;36(6):523–31.
- Sreebny LM (Leo M, Vissink A. **Dry mouth the malevolent symptom : a clinical guide.** Wiley-Blackwell; 2010. 245 p.
- Miranda-Rius J, Brunet-Llobet L, Lahor-Soler E, Farré M. **Salivary Secretory Disorders, Inducing Drugs, and Clinical Management.** *Int J Med Sci.* 2015;12(10):811–24.
- Almeida JP, Kowalski LP. **Pilocarpina no tratamento de xerostomia em pacientes submetidos à iodoterapia: estudo piloto.** *Brazilian J Otorhinolaryngol [Internet].* 2010;76(5):659–62.
- Bossola M, Tazza L, M. B, L. T. **Xerostomia in patients on chronic hemodialysis.** *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(3):176–82.
- Wolff A, Joshi RK, Ekström J, Aframian D, Pedersen AML, Proctor G, et al. **A Guide to Medications Inducing Salivary Gland Dysfunction, Xerostomia, and Subjective Sialorrhea: A Systematic Review Sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI.** *Drugs R D.* 2017;17(1).
- Strietzel FP, Lafaurie GI, Mendoza GRB, Alajbeg I, Pejda S, Vuletić L, et al. **Efficacy and safety of an intraoral electrostimulation device for xerostomia relief: A multicenter, randomized trial.** *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):180–90.
- Cesar M, Justo R, Vidal J, Bonel M, Migowski E, Cisne R. **The use of drugs for the treatment of xerostomia – brief review.** *Int J Basic Appl Sci.* 2016;5(4):238.
- Pedrazas CHS, Azevedo MNL de, Torres SR. **Manejo do paciente com hipossalivação.** *Medicina (B Aires).* 2007;1(4):369–73.
- Pereda A, Lizana C, Lapiedra C. **Pacientes con xerostomía : un reto terapéutico para el odontoestomatólogo.** 2011; 8:213–7.
- Sudhakar Y, Kuotsu K, Bandyopadhyay AK. **Buccal bioadhesive drug delivery - A promising option for orally less efficient drugs.** 2006; 114:15–40.

Boddupalli BM, Mohammed ZNK, Nath RA, Banji D. Mucoadhesive drug delivery system: An overview. *J Adv Pharm Technol Res.* 2010; 1(4):381–7.

Dias R, Sakhare S, Mali K. **In-vitro absorption studies of mucoadhesive tablets of acyclovir.** *Indian J Pharm Educ Res.* 2010; 44(2):183–8.

Aframian DJ, Helcer M, Livni D, Markitziu A. **Pilocarpine for the treatment of salivary glands' impairment caused by radioiodine therapy for thyroid cancer.** *Oral Dis.* 2006;12(3):297–300.

Abbasi F, Farhadi S, Esmaili M, Article O. **Efficacy of Pilocarpine and Bromhexine in Improving Radiotherapy-induced Xerostomia.** *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2013; 7(2):86–90.

Brimhall J, Jhaveri MA, Yepes JF. **Efficacy of cevimeline vs. pilocarpine in the secretion of saliva: a pilot study.** *Spec Care Dentist.* 2010; 33(3):123–7.

Bruce S. **Pilocarpine hydrochloride.** *Clin J Oncol Nurs* 2016; 7(2):240–1.

Taylor SE. **Efficacy and economic evaluation of pilocarpine in treating radiation-induced xerostomia.** *Expert Opin Pharmacother.* 2003; 4(9):1489–97.

Hull K, Kerridge I, Avery S, McCullough M, Ritchie D, Szer J. **Oral chronic graft-versus-host disease in Australia: clinical features and challenges in management.** *Intern Med J.* 2015; 45(7):702–10.

Thomson WM, van der Putten G-J, de Baat C, Ikebe K, Matsuda K, Enoki K, et al. **Shortening the xerostomia inventory.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral.* 2011;112(3):322–7.

Sacon MB, Esteves CV, Florezi GP, Gonçalves AF, Pannuti CM, Junior CAL. **Comparison of two methods for sialometry: weighing and volume techniques.** *Clin Lab Res Dent.* 2017;0(0):1–7.

Jensen MP, Karoly P, Braver S. **The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods.** *Pain.* 1986;27(1):117–26.

Thomson WM. **Issues in the epidemiological investigation of dry mouth.** *Gerodontology.* 2005;22(2):65–76.

Benn AML, Broadbent JM, Thomson WM. **Occurrence and impact of xerostomia among dentate adult New Zealanders: Findings from a national survey.** *Aust Dent J.* 2015;60(3):362–7.

So JS, Chung SC, Kho HS, Kim YK, Chung JW. **Dry mouth among the elderly in Korea: A survey of prevalence, severity, and associated factors.** *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2010;110(4):475–83.

Orellana MF, Lagravère MO, Boychuk DGJ, Major PW, Flores-Mir C. **Prevalence of xerostomia in population-based samples: A systematic review.** *J Public Health Dent.* 2006;66(2):152–8.

Johansson AK, Johansson A, Unell L, Ekbäck G, Ordell S, Carlsson GE. **A 15-yr longitudinal study of xerostomia in a Swedish population of 50-yr-old subjects.** *Eur J Oral Sci.* 2009;117(1):13–9.

Fleissig Y, Reichenberg E, Redlich M, Zaks B, Deutsch O, Aframian DJ, et al. **Comparative proteomic analysis of human oral fluids according to gender and age.** *Oral Dis.* 2010;16(8):831–8.

Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Moghaddam PP, Akrad ZT. **Stimulated whole salivary flow rate and composition in menopausal women with oral dryness feeling.** *Oral Dis.* 2007;13(3):320–3.

Bird CE, Rieker PP. **Gender matters: an integrated model for understanding men's and women's health.** *Soc Sci Med.* 1999 Mar [cited 2016 May 30];48(6):745–55.

Leal SC, Bittar J, Portugal A, Falcão DP, Faber J, Zanotta P. **Medication in elderly people: its influence on salivary pattern, signs and symptoms of dry mouth.** *Gerodontology.* 2010; 27(2):129–33.

Ciancio SG. **Medications' impact on oral health.** *J Am Dent Assoc* [Internet]. 2004;135(10):1440–8.

Singh ML, Papas A. **Oral implications of polypharmacy in the elderly.** *Dent Clin North Am.* 2014; 58(4):783–96.

Tan EC, Lexomboon D, Sandborgh-Englund G, Haasum Y, Johnell K. **Medications That Cause Dry Mouth As an Adverse Effect in Older People: A Systematic Review and Metaanalysis.** *J Am Geriatr Soc.* 2017.

Madhav NVS, Shakya AK, Shakya P, Singh K. **Orotransmucosal drug delivery systems : A review.** *J Control Release.* 2009;140(1):2–11.

Bagan J, Paderni C, Termine N, Campisi G, Lo Russo L, Compilato D, et al. **Mucoadhesive Polymers for Oral Transmucosal Drug Delivery: A Review.** *Curr Pharm Des.* 2012;18(34):5497–514.

Tangri P, Madhav NVS, Mucoadhesion B. **IJB Oral Mucoadhesive Drug Delivery Systems : A review.** 2011;2(1):36–46.

Wang SL, Zhao ZT, Li J, Zhu XZ, Dong H, Zhang YG. **Investigation of the clinical value of total saliva flow rates.** *Arch Oral Biol.* 1998 Jan;43(1):39–43.

Nakamura N, Sasano N, Yamashita H. **Oral pilocarpine (5 mg t.i.d.) used for xerostomia causes adverse effects in Japanese.** 2009;36:310–3.

Bernardi R, Perin C, Becker FL, Ramos GZ, Gheno GZ, Lopes LR, et al. **Effect of pilocarpine mouthwash on salivary flow.** Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui médicas e biológicas / Soc Bras Biofísica . 2002 ;35(1):105–10. Available

Ferguson MM, Hayes P, Highton J, Jones DS, MacFadyen EE, Palmer DG. **Pilocarpine oral solution.** Br Dent J. 1991 Apr 6;170(7):251.

Kim JH, Ahn H-JJ, Choi J-HH, Jung DW, Kwon J-SS. **Effect of 0.1% pilocarpine mouthwash on xerostomia:** Double-blind, randomised controlled trial. J Oral Rehabil. 2014 Mar;41(3):226–35.

Zhang H, Zhang J, Streisand JB. **Oral mucosal drug delivery:** clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. Clin Pharmacokinet. 2002;41(9):661–80.

Dawes C, Macpherson LMD. **Effects of Nine Different Chewing-Gums and Lozenges on Salivary Flow Rate and pH.** Caries Res. 1992; 26(3):176–82.

Femiano F, Rullo R, Lanza A, Festa M. **A comparison of salivary substitutes versus a natural sialogogue ( citric acid ) in patients complaining of dry mouth as an adverse drug reaction :** a clinical , randomized controlled study. YMOE. 112(1):e15–20.

Tanigawa T, Yamashita JI, Sato T, Shinohara A, Shibata R, Ueda H, et al. **Efficacy and safety of pilocarpine mouthwash in elderly patients with xerostomia.** Spec Care Dent. 2015;35(4):164–9.

Davies AN, Shorthose K. **Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy.** Cochrane Database Syst Rev. 2007;(3):10–2.

Tanzer JM, Kramer PA, Schulman P, Willard AK. **A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intravenous pilocarpine in humans.** J Dent Res. 1995;74(12):1845–9.

Aromdee C, Fawcett JP, Ledger R. **Sensitive high-performance liquid chromatographic assay for pilocarpine in biological fluids using fluorescence derivatisation.** J Chromatogr B Biomed Appl. 1996; 677(2):313–8.

Miranda GMD, Mendes A da CG, Silva ALA da. **Population aging in Brazil: current and future social challenges and consequences.** Rev Bras Geriatr e Gerontol. 2016;19(3):507–19.

Thomson WM, Lawrence HP, Broadbent JM, Poulton R, Thomson W, Thomson W, et al. **The impact of xerostomia on oral-health-related quality of life among younger adults.** Health Qual Life Outcomes. 2006; 4(1):86.

## APÊNDICE A - ARTIGO CIENTÍFICO

De acordo com as normas do periódico **Journal of Oral Rehabilitation**

**Avaliação de comprimido mucoadesivo de liberação prolongada contendo pilocarpina 5 mg para tratamento da xerostomia em idosos: Ensaio clínico cruzado randomizado duplo cego.**

### RESUMO

*Objetivos:* A finalidade desse estudo foi determinar clinicamente a efetividade de um comprimido tópico mucoadesivo de liberação prolongada de pilocarpina 5mg para tratamento da xerostomia e, ao mesmo tempo, verificar o perfil farmacocinético deste fármaco, veiculado nesses sistemas poliméricos, em pacientes idosos acompanhados no ambulatório de geriatria do Hospital das Clínicas da UFPE. *Metodologia:* foi realizado um estudo do tipo ensaio clínico, duplo cego, cruzado e randomizado envolvendo 25 pacientes com xerostomia e hipossalivação. Os pacientes foram randomizados e alocados em 2 grupos: grupo A e B. Diariamente e durante 7 dias, os pacientes do grupo A utilizaram um comprimido mucoadesivo contendo pilocarpina, tendo o grupo B utilizado um comprimido mucoadesivo sem o princípio ativo. Após 07 dias de *washout* a administração dos comprimidos foi retomada com o cruzamento e mantida por mais 7 dias no mesmo regime posológico inicial. O ensaio teve duração de 21 dias e os pacientes foram avaliados em 4 momentos, quando foram submetidos a exame clínico, teste de sialometria em repouso e estimulada, solicitados a responder o inventário de xerostomia e orientados a responder o diário de sintomas. O perfil farmacocinético foi traçado a partir das concentrações mensuradas na saliva, empregando a cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas (LC-MS/MS). *Resultados:* As duas intervenções provocaram melhora em relação aos sintomas de xerostomia e aumento no fluxo salivar em repouso ( $p^* < 0,05$ ). Todavia, houve incremento significativo do fluxo salivar estimulado, apenas quando da administração do sistema mucoadesivo contendo a pilocarpina ( $p^* < 0,05$ ). Não observou-se efeitos adversos estatisticamente significante. O perfil farmacocinético do sistema mucoadesivo apresentou concentrações salivares bastante elevadas em relação ao comprimido clássico oral. *Conclusões:* Ambos os comprimidos mucoadesivos testados apresentaram aumento no volume das taxas de sialometria em repouso, porém apenas o

comprimido com pilocarpina apresentou incremento na taxa de sialometria estimulada. Ambas formulações apresentaram melhora na sensação no alívio dos sintomas de boca seca, não sendo observados efeitos adversos durante o estudo.

**Palavras-chave: Pilocarpina, Xerostomia, Administração mucosal, Farmacocinética**

## 1. INTRODUÇÃO

A saliva provê diversas demandas fisiológicas. As suas propriedades são fundamentais para a manutenção da homeostase da cavidade bucal, da orofaringe e do epitélio gastrointestinal<sup>1</sup>. A produção de saliva em indivíduos saudáveis vai de 0,5 a 1,5 litros por dia<sup>2</sup>. Os valores acima de 0,2 ml/min de fluxo salivar em repouso indicam estado de normalidade, enquanto estimativas entre 0,1 ml/min e 0,2 ml/min são sugestivas de baixo fluxo de saliva; e quando o fluxo salivar em repouso encontra-se menor que 0,1 ml/min, sugere-se a existência de hipossalivação.<sup>3-5</sup>. Em relação a xerostomia, sintoma que se manifesta através da percepção subjetiva de secura na boca, existe uma forte relação com a hipossalivação, porém não é um fator condicionante. O menor fluxo de saliva em repouso foi associado com menor espessura de saliva na mucosa e com sintomas de ressecamento tornando-se evidentes quando a hipossalivação é inferior a 0,2 ml / min<sup>4</sup>.

Várias causas são atribuídas ao seu surgimento como: radioterapia em região de cabeça e pescoço, iodoterapia, disfunção das glândulas salivares, síndrome de Sjögren (SS), desidratação, respiração bucal, idade e ação de fármacos entre outros<sup>6</sup>. A causa mais comum da xerostomia é a medicamentosa. As principais medicações com potencial xerogênico envolvem sedativos, anti-histamínicos, diuréticos, laxantes, antiácidos, anoréticos, anti-hipertensivos, antidepressivos, antipsicóticos, anticolinérgicos e anti-parkinsonianos<sup>6-9</sup>.

O tratamento da xerostomia pode ser dividido em substitutos salivares, como a saliva artificial, gel, sprays e estimulantes salivares como gomas de mascar, eletroestimulação e drogas sialogogas (agonistas colinérgicos)<sup>3,10</sup>. Para a correta terapêutica o que deve ser avaliado é se a glândula salivar não foi prejudicada de maneira irreversível e ainda possui capacidade de produzir e secretar saliva<sup>11</sup>. No caso de destruição grave do parênquima glandular os substitutos salivares são os mais indicados. Se há preservação da atividade glandular são indicados estímulos elétricos, gustatórios, mastigatórios e ou medicamentosos. O manejo do paciente com xerostomia deve ser baseado na etiologia multifatorial. O tratamento dependerá de um correto diagnóstico<sup>12,13</sup>.

A bioadesão é o processo em que o tecido biológico e uma molécula (natural ou sintética), são unidos por um período de tempo através de forças interfaciais. Quando a região de adesão é o muco ou mesmo uma membrana mucosa, denomina-se mucoadesão. Esse mecanismo é caracterizado pela ligação da substância, veículo de transporte do fármaco, a um substrato biológico, que no caso será o muco existente na superfície do tecido <sup>14</sup>. A mucoadesão tem sido largamente utilizada no desenvolvimento de formas de dosagem poliméricas para a administração de fármacos nas mucosas vaginal, ocular, nasal e bucal. Drogas como a nimesulida, metronidazol, hidrocortizona, nistatina, entre outras, já foram desenvolvidas para aplicação tópica oral utilizando um veículo carreador mucoadesivo sólido. Tais carreadores podem ser aplicados diretamente na mucosa oral alcançando a bioaderência através da desidratação da superfície. <sup>15,16</sup>.

A pilocarpina é um sialogogo parasimpaticomimético e diversos estudos comprovam que o seu uso promove o aumento do fluxo salivar em conjunto com o alívio sintomático da boca seca <sup>17,18</sup>. Apesar de sua efetividade, como de outros agonistas colinérgicos, não possui seletividade para o tecido ou órgão alvo da terapêutica, no caso as glândulas salivares. Os receptores colinérgicos estão presentes em diversos sítios do corpo como: nos músculos lisos dos sistemas gastrointestinal, urinário, pulmonar, glândulas salivares e sudoríparas. Portanto efeitos adversos como a sudorese exacerbada, aumento da frequência urinária, lacrimejamento, cansaço, dor de cabeça, tontura, náusea, vômito, diarreia e calafrio, são relatados e podem inviabilizar o tratamento. <sup>7,19,20</sup>

Considerando que o uso sistêmico dos agonistas colinérgicos, como a pilocarpina, indicados para o tratamento da xerostomia, promovem reações adversas indesejáveis com maior intensidade e frequência, o desenvolvimento de formulações farmacêuticas racionais, de uso tópico destinados a mucosa bucal com liberação controlada desses fármacos, podem ser alternativas viáveis.

Esse estudo teve o objetivo de avaliar clinicamente, e também observar o perfil farmacocinético, de um comprimido mucoadesivo de liberação controlada contendo 5mg de pilocarpina para tratamento da xerostomia em idosos, visando o aumento do fluxo salivar e a

melhora da sintomatologia da boca seca, conjuntamente à diminuição dos efeitos adversos associados ao uso deste fármaco.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 Considerações éticas

O presente estudo atendeu aos requisitos da Declaração de Helsinque e às recomendações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos do CCS/UFPE, parecer 2.019.541 de 18 de abril de 2017, sob CAAE 42299115.2.0000.5208. Os indivíduos que concordaram em participar do estudo assinaram o TCLE, em duas vias, recebendo todas as explicações acerca da pesquisa (apêndice 1). Tendo sido inscrito no Registro Brasileiro Ensaios Clínicos (REBEC) através do registro: RBR-9qdnws, seguindo as recomendações do Consort Statement (CONSORT).

### 2.2 Obtenção dos Medicamentos

As formulações farmacêuticas utilizadas no estudo foram desenvolvidas através da parceria com o Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco (NCQMC/DCFAR-UFPE). Os comprimidos foram obtidos por compressão direta dos componentes da formulação em uma compressora rotativa. Foram utilizadas punções circulares côncavas de 7 mm. A dosagem do cloridrato de pilocarpina nas formulações foi estabelecida com base na concentração do cloridrato de pilocarpina no comprimido de referência Salagem® (MGI Pharma Inc., Bloomington, Minnesota, USA) 5mg, o que coincide com o do uso off-label do colírio de pilocarpina, utilizado como alternativa ao comprimido oral, levando em consideração a utilização de 5 gotas de um colírio de pilocarpina a 2%, 5mg/5ml<sup>21,22</sup>. Foram obtidos 3 lotes de comprimidos com peso médio de 100mg descritos na tabela 1.

**Tabela 1. Composição qualitativa e quantitativa dos medicamentos**

Medicamentos	Excipientes
--------------	-------------

<b>Medicamento 1:</b> Comprimido mucoadesivo contendo o fármaco	Carboximetilcelulose de sódio (80%)	Celulose microcristalina (15%)	Cloridrato de pilocarpina (5%).
<b>Medicamento 2:</b> Comprimido mucoadesivo Placebo	Carboximetilcelulose de sódio (85%)	Celulose microcristalina (15%).	X
<b>Medicamento 3:</b> Comprimido oral	Celulose microcristalina (93%)	Estearato de magnésio (2%)	Cloridrato de pilocarpina (5%)

### 2.3 Critérios de Elegibilidade

Utilizou-se como critérios de inclusão, pacientes idosos com queixa de xerostomia e fluxo salivar em repouso  $< 0,2$  ml/min há pelo menos duas semanas, bem como em uso de medicação com potencial xerogênico. Como critério de exclusão, alergia ou sensibilidade a pilocarpina conhecidas, possibilidade de mudança do medicamento xerogênico durante o ensaio clínico ou histórico de radioterapia em região de cabeça e pescoço, transplante de medula óssea alogênico, cirurgia em glândulas salivares maiores, hipertensos e diabéticos não controlados, fumantes, além de indivíduos com contraindicação ao uso da pilocarpina. Todos os pacientes foram recrutados no ambulatório de geriatria do hospital das clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE).

### 2.3. Experimento 1

#### 2.3.1 Desenho do Estudo

O presente estudo se caracteriza como um ensaio clínico cruzado randomizado do tipo duplo cego, seguindo as regras CONSORTE. Foram pré-selecionados pacientes acompanhados no ambulatório de geriatria do hospital das clínicas da UFPE com queixa clínica principal de “boca seca”. Os pacientes diagnosticados com xerostomia e hipossalivação que faziam uso de medicação de rotina com potencial xerogênico foram convidados a participar da pesquisa e solicitados a assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido.

#### 2.3.2 Coleta de dados e instrumentos da pesquisa

##### 2.3.2.1 Dados socio demográficos / Anamnese

Inicialmente, para todos os participantes, foi aplicado um questionário estruturado para obtenção dos dados sócio-demográficos, médicos, história da doença atual e medicamentos com potencial xerogênico em uso.

### **2.3.2.2 Exame Clínico**

Os pacientes foram submetidos a exame clínico, cujos parâmetros observados foram: aparência da mucosa bucal (seca, fissurada), aparência da língua (seca, atrófica, fissurada) e lábio. Com o intuito de uniformizar as avaliações, tanto para a sialometria como para o exame houve calibração dos examinadores.

### **2.3.2.3 Xerostomia**

A xerostomia foi avaliada através do inventário de xerostomia reduzido <sup>23</sup>: que consta de 5 perguntas “Sua boca fica seca quando se alimenta? ”, “Sua boca está seca?”, “Você tem dificuldade em comer alimentos secos?”, “ Você tem dificuldade em engolir certos alimentos?” ou “Sente seus lábios secos?”. O somatório das repostas nunca (1), ocasionalmente (3) e sempre (5) as cinco perguntas geraram o escore que foi registrado para futuro acompanhamento.

### **2.3.2.4 Fluxo salivar**

Para o fluxo salivar em repouso (FSR), que foi realizado no baseline e uma hora após a aplicação da medicação, foi utilizado o procedimento de coleta de saliva “Spitting”: os pacientes foram orientados a remover qualquer tipo de prótese oral, ficarem sentados em uma cadeira e com a cabeça levemente abaixada, engoliram a primeira saliva e em seguida depositaram a saliva em recipiente coletor durante 15 minutos <sup>5</sup>. Para o nosso estudo foi estabelecido o grau de hipossalivação abaixo de 2ml/min no FSR.

Para o fluxo salivar estimulado (FSE) foi utilizado duas gotas de ácido cítrico 2,5%, aplicadas no dorso da língua por 60 segundos. Em seguida a saliva foi coletada por 10 minutos <sup>24</sup>. O FSR foi realizado no baseline e duas horas após a aplicação do medicamento.

### **2.3.2.5 Diário de sintomas**

Os sintomas mais relatados na literatura e que constam das bulas das medicações contendo pilocarpina foram elencados, o paciente deveria relatar caso algum sintoma se manifestasse, informando o dia e enumerando o grau de intensidade de acordo com a escala visual numérica (EVN)<sup>25</sup>.

### **2.3.3 Delineamento do Estudo**

#### **2.3.3.1 Grupos:**

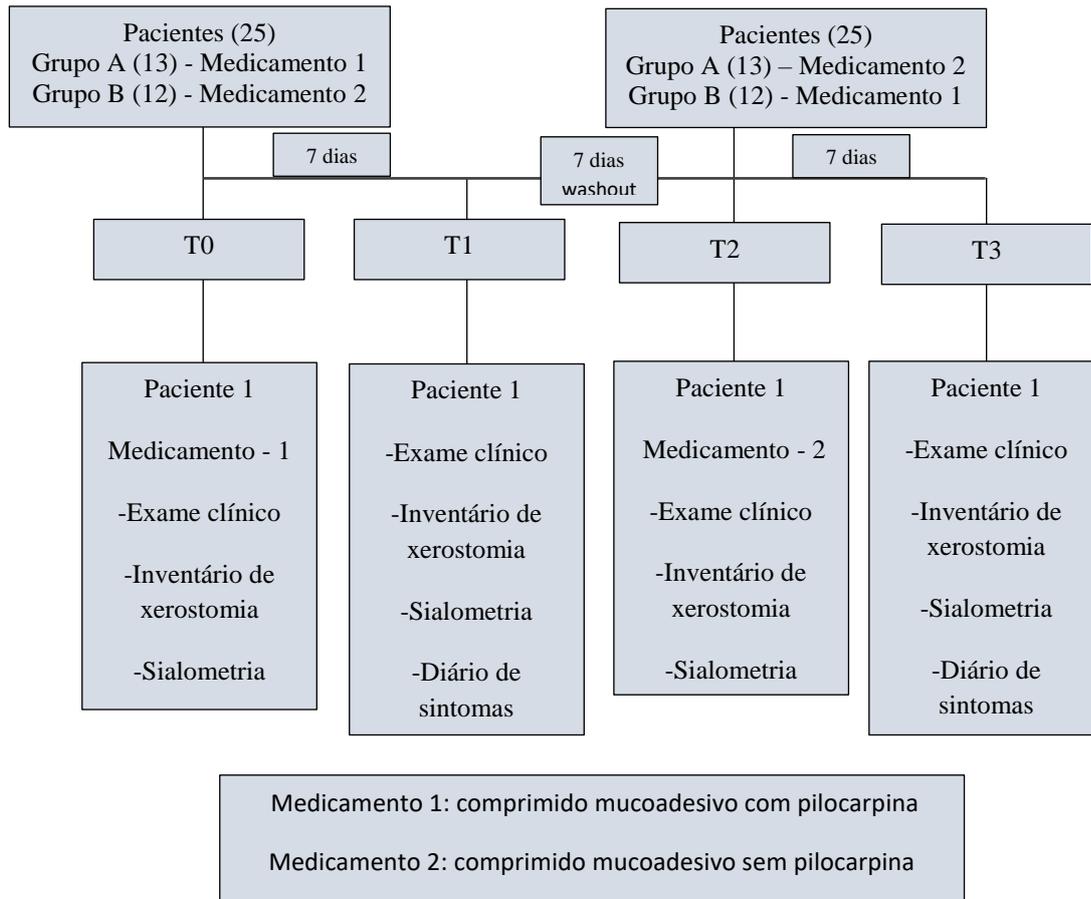
Através de uma randomização por tabela de números aleatórios simples, foi escolhido um número entre 1 e 25, e os pacientes foram alocados em grupo A e B para posteriormente fazer a distribuição dos comprimidos contendo a medicação. Neste momento foi orientado o uso da medicação e o preenchimento por parte do paciente do Diário de Sintomas. Semanalmente, o paciente foi avaliado pelo mesmo pesquisador e questionado sobre os possíveis efeitos adversos durante o período. Nos tempos T0 e T2 foram entregues a cada paciente um recipiente com lacre contendo sete comprimidos. No início e ao término de cada intervenção, com duração de 7 dias, foi Inventário de Xerostomia reduzido; realizado exame clínico, com o objetivo de analisar a integridade da mucosa e sinais de boca seca, bem como teste de sialometria em repouso e estimulada. Entre as intervenções foi imposto um intervalo de sete dias sem medicação (washout).

Por se tratar de um estudo cruzado duplo cego, todos os pacientes eleitos receberam os dois medicamentos só que em momentos diferentes e apenas o farmacêutico responsável conhecia qual esquema terapêutico estava presente nos dois recipientes entregues. No fluxograma 1 apresenta-se o exemplo das intervenções aplicadas.

#### **2.3.3.2 Posologia e administração dos medicamentos**

O esquema posológico dos medicamentos mucoadesivos 1 e 2 foi: uma vez ao dia por sete dias. O comprimido deveria ser aplicado na gengiva acima dos incisivos superiores evitando-se o freio labial. Após a administração foi recomendado ao paciente que pressionasse levemente com o dedo indicador na região labial externa adjacente ao comprimido por 5 minutos e que não se alimentasse por 30 minutos. Caso deglutisse o comprimido por acidente foi orientado a não aplicar outro.

#### **Fluxograma 1.**



## 2.4 Experimento 2

### 2.4.1 Desenho do estudo

O ensaio clínico foi aberto, aleatório, cruzado e em dose única. Com o intuito de quantificar a concentração da pilocarpina presente na saliva foram selecionados 8 pacientes dos 25 que participaram do experimento 1.

### 2.4.2 Instrumentos do experimento

#### Farmacocinética

A análise farmacocinética foi realizada no Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosméticos (NUDFAC-UFPE), empregando cromatografia líquida de alta eficiência, acoplada à espectrometria de massas LC-MS/MS. Foram utilizados programas dedicados ao cálculo de parâmetros farmacocinéticos, como o Phoenix® e o PKsolver® (ferramenta de suplemento do Excel®). Em ambos os casos, foi realizada inicialmente uma análise não compartimental, para obtenção dos parâmetros de partida para a construção dos modelos matemáticos. De posse dos valores iniciais para os parâmetros farmacocinéticos, as análises compartimentais foram

realizadas com 500 interações. Para a escolha do modelo mais apropriado será avaliado o valor do *Aikake Information Criterion* (AIC).

#### **2.4.2.1 Cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas (LC-MS/MS)**

##### **Cromatografia líquida**

As separações cromatográficas foram realizadas utilizando uma coluna analítica ACE C18 (125 mm x 4,6 mm, 5 mm). A temperatura do forno foi ajustada a 40 °C e o volume injetado foi de 15 µL. A fase móvel consistiu em acetonitrila - acetato de amónia 5 mM (60:40, v / v) contendo ácido fórmico a 0,1% e álcool isopropílico a 5% (v / v) e foi eluído isocraticamente a uma taxa de fluxo de 1,3 ml / min.

##### **Condições de espectrometria de massas**

Os parâmetros de espectrometria de massas (tensão de cone, energia de colisão, temperatura da fonte, gás de dessolvatação, detecção de multiplicador) foram otimizados para obter máxima sensibilidade na resolução da unidade. O modo de detecção de monitorização de reações múltiplas (MRM) foi utilizado para P (m / z 384,07 > 253,13) e I.F. (m / z 313,21 > 256,16) fragmentos de ions pai e filho, respectivamente, com dwell (tempo de permanência) utilizado de 0,4 e 0,6 s, respectivamente. A dissociação induzida por colisão (CID) foi realizada usando  $2,5 \times 10^3$  mbar de argônio. A energia de colisão foi de 26 eV para ambos os compostos. A tensão do cone foi ajustada em um valor otimizado (28V) no modo de íon positivo. A voltagem capilar era de 3,5 kV e as energias de entrada e saída da célula de colisão eram fixadas em 5 e 5V, respectivamente. O nitrogênio foi utilizado como dessolvatação (400 L / h) e cone (0 L / h). As temperaturas de fonte e dessolvatação foram otimizadas e mantidas a 150 e 300 °C, respectivamente. O sistema foi controlado pelo software Masslynx V4.0, Waters (Manchester, UK).

#### **2.4.3 Delineamento do estudo**

Os pacientes inicialmente utilizaram o medicamento 1, com as mesmas orientações de aplicação já descritos, e, após um washout de sete dias, o medicamento 3 de uso oral. O esquema posológico para os dois comprimidos foi de dose única, os quais foram administrados pelo pesquisador. O material para a análise farmacocinética da saliva foi oriundo da sialometria em repouso realizada nos dois dias do ensaio, contando com quatro tempos para cada dia: antes da

administração do medicamento em T0 e depois da administração em T1 - uma hora, T2 - duas horas, T3 - quatro horas. Nesse experimento não foi utilizado o fluxo salivar estimulado. Os recipientes contendo as amostras foram estocados a 80°C negativos.

### 3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística foram utilizados os Softwares STATA/SE 12.0 e o Excel 2010. Os resultados estão apresentados em forma de tabela com suas respectivas frequências absoluta e relativa. As variáveis numéricas estão representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão. Os testes aplicados foram: o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov para variáveis quantitativas (para um  $n \geq 30$ ), para comparação com dois grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney, para grupos pareados, o teste de Wilcoxon e para as correlações o teste de Spearman. Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança.

### 4. RESULTADOS

Todos os 25 pacientes selecionados apresentaram fluxo salivar abaixo de 0,2ml/min e sintomatologia para boca seca aferida através do inventário de xerostomia reduzido. 88%, eram do gênero feminino e 40% se declararam leucoderma. A idade dos pacientes analisados variou de 60 a 80 anos com média de 67,84 anos. 84% dos pacientes eram portadores de HAS, 32% de diabetes sendo 3 insulino dependentes, 20% de depressão; 12% de artrite reumatoide. A maioria dos pacientes se encontravam na condição de polifarmácia onde todos os voluntários faziam uso de medicação xerogênica: 16% tomavam duas medicações, enquanto 40% (3), e 44% (4). As medicações mais encontradas foram drogas anti-hipertensivas, antidepressivas, anti-reumáticas, ansiolíticos e inibidores da bomba de prótons (IBP).

**Tabela 2 – Comparação do escore do Inventário de xerostomia entre os tempos T0, T1, T2 e T3**

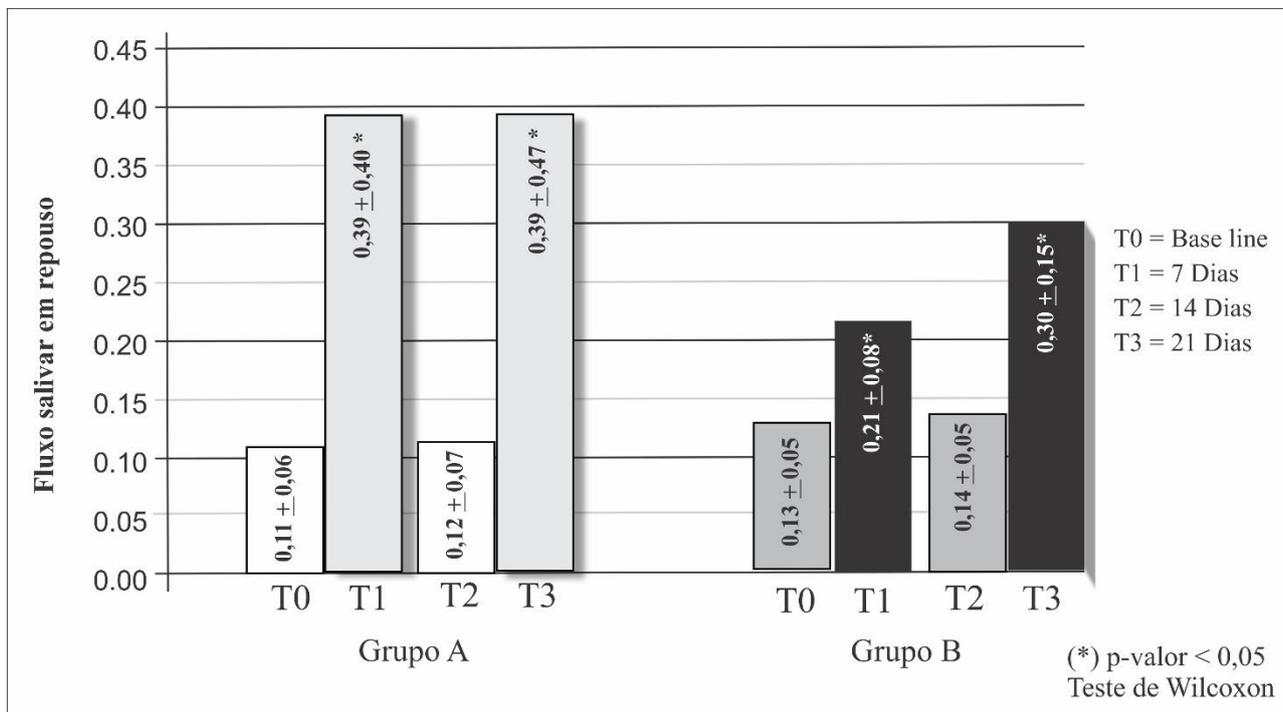
Escore (IX)	Momentos		p-valor *
	Baseline - T0 Média ± DP	7 dias - T1 Média ± DP	
Grupo A	19,31 ± 4,46	13,46 ± 2,85	<b>0,001</b>
Grupo B	17,00 ± 4,18	15,00 ± 3,81	<b>0,039</b>

	<b>14 dias - T2</b>	<b>21 dias - T3</b>	
Grupo A	19,15 ± 4,20	16,38 ± 3,50	<b>0,008</b>
Grupo B	16,67 ± 3,98	13,00 ± 3,52	<b>0,003</b>

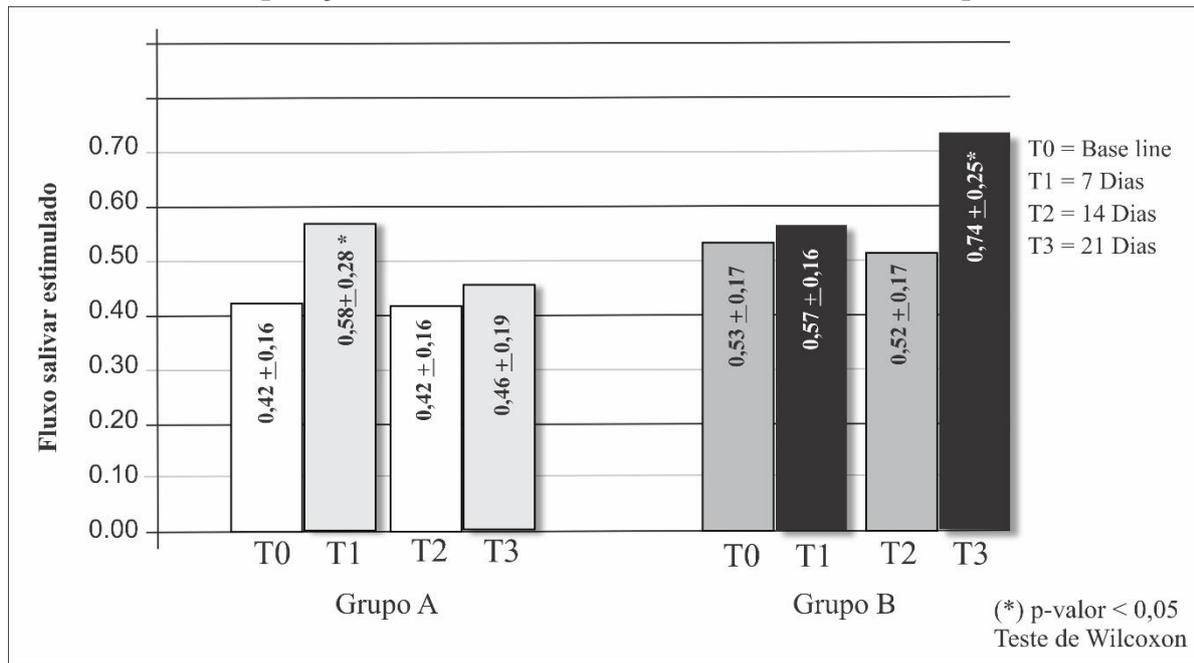
(\*) Teste de Wilcoxon

Na tabela 2, observa-se que houve redução estatisticamente significativa dos escores do inventário de xerostomia entre T0 e T1 e entre T2 e T3 tanto no grupo A, como no grupo B.

**Gráfico 1 - Comparações do fluxo salivar em repouso entre os tempos T0, T1, T2 e T3**



No gráfico 1, observa-se aumento estatisticamente significativo no fluxo salivar em repouso nos dois grupos quando comparado os tempos inicial (baseline) com sete dias e 14 com 21 dias.

**Gráfico 2 - Comparações do fluxo salivar estimulado entre os tempos T0, T1, T2 e T3**

No gráfico 2, observa-se aumento estatisticamente significativo no fluxo salivar estimulado apenas no grupo A na comparação dos tempos inicial e sete dias e apenas no grupo B na comparação dos tempos 14 e 21 dias.

### GRÁFICOS - Comprimido Mucoadesivo

Gráfico 3 - Concentração de pilocarpina nos tempos T0, T1, T2 e T3.

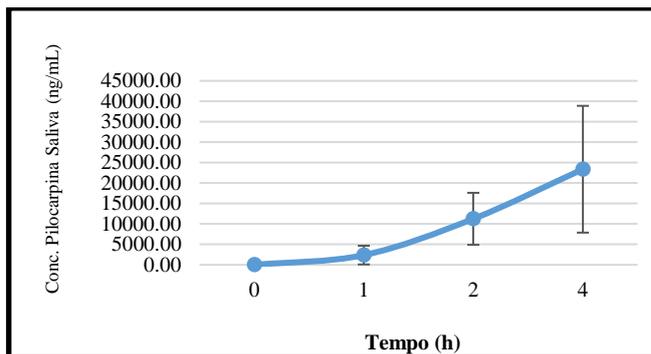
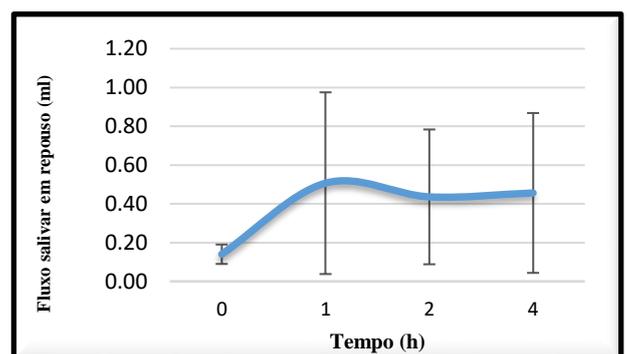


Gráfico 4 - Fluxo salivar em repouso nos tempos T0, T1, T2 e T3.



No gráfico 3, observa-se um aumento na concentração da droga na saliva de forma lenta e gradual na primeira hora tendo em seguida um expressivo acréscimo linear nas três horas. No gráfico 4, observa-se que o fluxo salivar teve um expressivo acréscimo na primeira hora e em seguida leve diminuição em relação a hora seguinte mantendo-se estável nas duas horas restantes do estudo.

## GRÁFICOS - Comprimido Oral

Gráfico 5 - Concentração de pilocarpina nos tempos T0, T1, T2 e T3.

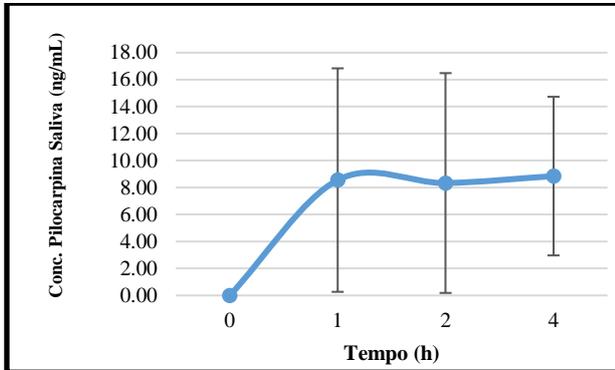
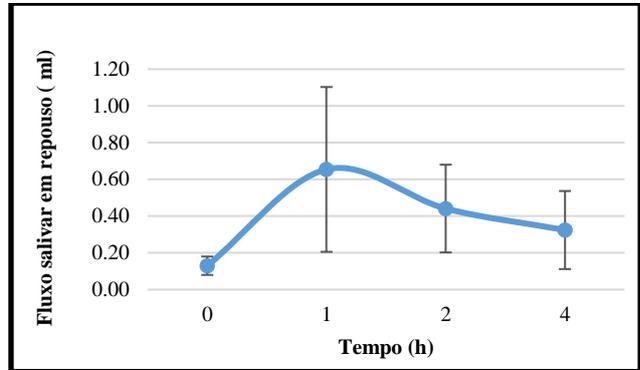


Gráfico 6 - Fluxo salivar em repouso nos tempos T0, T1, T2 e T3.



No gráfico 5, verifica-se um incremento na concentração de pilocarpina na saliva na primeira hora com estabilização nas horas restantes. Deve-se considerar que a concentração foi muito baixa, < 10 nanogramas por mililitro. No gráfico 6, destaca-se um aumento expressivo do fluxo salivar na primeira hora com tendência de declínio linear nas horas restantes da avaliação.

## 5. DISCUSSÃO

A nossa amostra revelou uma preponderância do seguinte perfil: indivíduo do sexo feminino acima de sessenta anos, apresentando mais de uma doença ou condição de morbidade que consequentemente faz uso de medicações xerogênicas. Em relação a idade associada à xerostomia e à hipossalivação, nossos resultados estão semelhantes aos de outros autores que encontraram relações significantes entre o incremento da idade com a diminuição do fluxo salivar e os sintomas de secura bucal. A prevalência da xerostomia em idosos descritos em estudos prévios varia 12% a 47% <sup>4,26,27</sup>. Outra pesquisa confirmou que a prevalência de boca seca aumentou 1,59 vezes quando acrescido 10 na idade <sup>28</sup>.

A associação encontrada entre o sexo feminino e a menor taxa de FSR está de acordo com inúmeros estudos que observaram maior prevalência e incidência de xerostomia na população feminina <sup>4,27,29,30</sup>. 4342 coreanos foram avaliados em relação a prevalência e o grau de xerostomia. De forma significante os resultados revelaram que a probabilidade da sintomatologia da boca seca ocorrer em mulheres foi de 2,16 vezes maior do que nos homens, indicando que o gênero interfere na prevalência e na gravidade de boca seca <sup>28</sup>. Uma hipótese que pode explicar a prevalência e incidência maior de boca seca no sexo feminino principalmente em idosos, foi a relação da menopausa com a xerostomia. pesquisas demonstraram haver alterações na quantidade e composição salivar em mulheres nessa

condição<sup>31,32</sup>. Outra hipótese pode estar relacionada com o fato das mulheres sofrerem mais de doenças crônicas não fatais ou porque procuram mais os serviços de saúde<sup>33</sup>.

A maior parte da nossa amostra, cerca de 44% dos pacientes, faziam uso concomitante de 4 medicações com potencial xerogênico. O fator etiológico principal da boca seca é a medicamentosa. A xerostomia consta como efeito adverso de mais de 500 medicamentos. Os efeitos sinérgicos de fármacos potencializam significativamente essa condição, principalmente em pacientes idosos em virtude da polifarmácia.<sup>9,34-37</sup>

A pilocarpina, aplicada topicamente, pode ser absorvida pelas membranas mucosas da cavidade oral por difusão e pode se ligar aos receptores muscarínicos. O efeito da pilocarpina tópica pode ser principalmente à absorção local. Porém, a mucosa bucal é altamente vascularizada e, portanto, a difusão de pilocarpina nas membranas mucosas orais tem acesso direto à circulação sistêmica via capilares e drenagem venosa, dessa maneira, a possibilidade de efeito sistêmico não deve ser excluída quando se utiliza alta concentração de pilocarpina tópica.<sup>38,39</sup>.

Justifica-se o desenvolvimento e o uso de mediações tópicas na cavidade oral pois ela é rica em suprimento sanguíneo, fornecendo os meios para o transporte rápido de drogas para os tecidos locais e a circulação sistêmica evitando, na maioria dos casos, a degradação pelo metabolismo hepático de primeira passagem. A quantidade de droga absorvida depende da concentração do fármaco, do veículo carreador, o tempo de contato na mucosa, drenagem venosa dos tecidos da mucosa oral, grau de ionização da droga, pH do local de absorção, tamanho da molécula do fármaco e a solubilidade lipídica relativa<sup>40,41</sup>.

A posologia recomendada pelo nosso estudo foi de 1 comprimido ao dia justamente com o intuito de diminuir a concentração esperando-se uma ação local efetiva com diminuição dos efeitos adversos. Vale ressaltar que a formulação em questão possui liberação controlada gradual e lenta. O comprimido libera a droga na medida que vai se dissolvendo na cavidade oral, aumentando a concentração ao longo do tempo (Gráfico 6). Portanto, a absorção da droga é constante até a dissolução total do comprimido.

Estudos prévios relataram que a dose de 15 mg ou mais de pilocarpina foi necessária para tratar com sucesso a hipossalivação grave. A alta incidência de efeitos adversos associados a essa dosagem sugere que outras concentrações devem ser consideradas. Uma dosagem mais baixa (7,5 mg/dia) foi capaz de reduzir a ocorrência de efeitos colaterais para 62,7%, porém também implicou na diminuição das taxas de fluxo salivar<sup>42</sup>. Estudos comprovaram que quanto maior a dosagem de pilocarpina maior o aumento das taxas de fluxo salivar não

estimulado. Bernardi, et al 2002<sup>43</sup> investigou a eficácia de bochecho com pilocarpina a 0,5%, 1% e 2% em indivíduos saudáveis resultando em um aumento dependente da dose na saliva total não estimulada. Outros estudos<sup>43-45</sup> mostraram os efeitos do enxaguatório bucal com pilocarpina em concentrações de 0,025% a 2% e sugeriram que o efeito aumentou com a concentração. A quantidade de droga absorvida pela aplicação tópica é proporcional ao coeficiente de difusão da droga, a concentração de droga livre no meio de entrega, a área de superfície do sítio receptor e a duração da droga em contato com a mucosa oral, enquanto é inversamente proporcional à espessura da mucosa oral<sup>46</sup>.

Na tabela 2, observa-se que houve melhora dos sintomas de boca seca medidos através do escore resultante do inventário de xerostomia tanto em comparação com a medicação com e sem a droga. Houve uma redução maior do escore quando o comprimido mucoadesivo com pilocarpina foi usado, porém as duas medicações promoveram uma melhora estatisticamente significativa.

No gráfico 1, observa-se que houve um aumento da taxa do fluxo salivar não estimulado no uso das duas formulações, com e sem a pilocarpina. Os dois achados, tanto da melhora dos sintomas de xerostomia quanto do fluxo salivar, podem ser explicados pelo fato do próprio comprimido mucoadesivo, com a sua propriedade de aderência à mucosa bucal, provocar um estímulo mecânico parecido com o de uma pastilha ou goma de mascar. O comprimido teve uma duração média relatada pelos pacientes de 7 horas. O comprimido absorve a água da saliva e entumece se tornando um corpo estranho através de seu volume e textura. Fora isso, houve relatos de um leve sabor adocicado percebido durante o uso. Nossos achados se parecem com os de Dawes, 1992<sup>47</sup> que pesquisou os efeitos de nove diferentes gomas de mascar e pastilhas na taxa de fluxo salivar e pH, onde encontrou-se um aumento das taxas de fluxo salivar não estimulado que foi associada não só ao sabor mas também ao estímulo mecânico provocado enquanto durou o ato de mascar e sugar. Em relação ainda aos estímulos através do sabor, outra pesquisa demonstrou que o ácido cítrico, um silogogo natural, proporciona uma sensação de hidratação oral que permanece por uma hora após o uso, devido à sua prolongada atividade na função da glândula salivar<sup>48</sup>.

Outro fator que deve ser considerado é que a sialometria em repouso foi realizada uma hora após a administração da medicação. As concentrações da nossa formulação na segunda e na quarta hora foram aproximadamente 50 e 115 vezes maior, respectivamente, do que na primeira, gráfico 3. Provavelmente esse fato explica a diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação a sialometria estimulada que foi realizada duas horas após a administração do fármaco e apresentou aumento nas taxas de fluxo salivar apenas na presença

do comprimido mucoadesivo com a droga. O teste foi realizado duas horas depois para que o processo de intumescimento do comprimido e sua adesão se consolidasse, já que foi utilizado para o teste o estímulo gustatório com ácido cítrico 2,5 %.

Não houve efeitos adversos estatisticamente relevantes e apenas três pacientes, em dias alternados, relataram dor de cabeça classificada como leve no diário de sintomas: um no grupo A e 2 no B. Por se tratar de um sintoma comum a outras condições não se pode associar diretamente ao uso da medicação desse estudo. Os achados são semelhantes aos de Kim et al, 2014<sup>45</sup> e Tanigawa et al, 2015<sup>49</sup> que estudaram o uso tópico da pilocarpina em menores concentrações, respectivamente, 0,01% e 0,1% através de enxaguatórios. No caso da pilocarpina os efeitos colaterais são dose-dependentes, portanto, quanto maior dose ministrada, maior é o efeito adverso do fármaco. Os efeitos colaterais são geralmente decorrentes de estimulação parassimpatomimética generalizada.<sup>7,42,50</sup>

Os dados dos 4 pontos analisados nos gráficos 3,4,5 e 6 são suficientes para apontar tendências da farmacocinética da pilocarpina baseados na literatura por via ocular e sobretudo endovenosa.<sup>51,52</sup>

A alta substantividade, do sistema adesivo, aliada ao mecanismo da liberação do fármaco a partir da matriz polimérica desse sistema, evidencia as maiores taxas de pilocarpina encontrada na saliva, condicionados aos indicadores positivos de aumento da taxa do fluxo salivar, com perfil de estado de equilíbrio “steady state” para este fármaco, como pode ser verificado nos Gráficos 3 e 4. Contrariamente, a forma farmacêutica clássica, comprimido oral, demonstrou uma liberação como esperada para sistemas do tipo dose finita, apontando para pequenas quantidades de pilocarpina na saliva (gráfico 6), evidenciando uma tendência de declínio tempo/dependente, provavelmente fruto das várias vias de excreção do fármaco, achado confirmado em estudos prévios que sugerem que as glândulas salivares são uma dessas vias<sup>52</sup>. De acordo com Tanzer et al, 1995<sup>51</sup>, as concentrações de pilocarpina diminuíram mono ou bi exponencialmente. Em doses entre 0,5 e 3,5mg os parâmetros farmacocinéticos dose-independentes incluíram um pequeno volume de distribuição no estado de equilíbrio “steady state” (2,4 a 3,0 L/kg) e um alto clearance plasmático (0,026 para 0,03 L/kg/min) e um tempo médio de permanência de aproximadamente 100 minutos.

O envelhecimento da população brasileira acarreta demandas em saúde associadas à idade<sup>53</sup>. A xerostomia é uma condição prevalente em idosos que provoca um impacto negativo na qualidade de vida, portanto é injustificável que no Brasil não exista uma medicação específica para essa condição. Nossa pesquisa aponta que a formulação mucoadesiva com 5mg

de pilocarpina tem um grande potencial para o alívio da boca seca e aumento do fluxo salivar. Esse estudo apresentou algumas limitações como: a quantidade de pacientes, a não avaliação da concentração de pilocarpina no plasma sanguíneo e a observação do fluxo salivar só até duas horas após o uso do comprimido mucoadesivo. Como perspectiva, pretendemos aumentar a quantidade de pacientes avaliados, realizar a dosagem plasmática, das amostras previamente colhidas e estocadas, com o intuito de traçar um perfil farmacocinético mais robusto, e ainda avaliar o comportamento desse sistema mucoadesivo em dosagens diferentes, com análise sialométrica e farmacocinética em mais tempos.

## 6. CONCLUSÃO

De acordo com os resultados, conclui-se que os dois comprimidos mucoadesivos testados apresentaram aumento no volume das taxas de sialometria em repouso na primeira hora, porém apenas o comprimido com pilocarpina apresentou incremento na taxa de sialometria estimulada. Ao mesmo tempo estes dois sistemas mucoadesivos apresentaram significativa melhora na sensação no alívio dos sintomas de boca seca e não houve associação das formulações testadas com efeitos adversos.

## REFERÊNCIAS

1. Aliko A, Wolff A, Dawes C, Aframian D, Proctor G, et al. World Workshop on Oral Medicine VI: Clinical implications of medication-induced salivary gland dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;120(2):185–206.
2. Navazesh M, Kumar SKS. Xerostomia: prevalence, diagnosis, and management. *Compend Contin Educ Dent*. 2008;30(6):326–8, 331-2; quiz 333-4.
3. López-López J, Jané Salas E, Chimenos Küstner E. Pronóstico y tratamiento de la boca seca. Revisión sistemática. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(3):119–24.
4. Flink H, Bergdahl M, Tegelberg Å, Rosenblad A, Lagerlöf F. Prevalence of hyposalivation in relation to general health, body mass index and remaining teeth in different age groups of adults. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2008;36(6):523–31.
5. Sreebny LM (Leo M, Vissink A. *Dry mouth the malevolent symptom : a clinical guide*. Wiley-Blackwell; 2010. 245 p.
6. Miranda-Rius J, Brunet-Llobet L, Lahor-Soler E, Farré M. Salivary Secretary Disorders, Inducing Drugs, and Clinical Management. *Int J Med Sci*. 2015;12(10):811–24.

7. Almeida JP, Kowalski LP. Pilocarpina no tratamento de xerostomia em pacientes submetidos à iodoterapia: estudo piloto. *Brazilian J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2010;76(5):659–62.
8. Bossola M, Tazza L, M. B, L. T. Xerostomia in patients on chronic hemodialysis. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(3):176–82.
9. Wolff A, Joshi RK, Ekström J, Aframian D, Pedersen AML, Proctor G, et al. A Guide to Medications Inducing Salivary Gland Dysfunction, Xerostomia, and Subjective Sialorrhea: A Systematic Review Sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs R D*. 2017;17(1).
10. Strietzel FP, Lafaurie GI, Mendoza GRB, Alajbeg I, Pejda S, Vuletić L, et al. Efficacy and safety of an intraoral electrostimulation device for xerostomia relief: A multicenter, randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):180–90.
11. Cesar M, Justo R, Vidal J, Bonel M, Migowski E, Cisne R. The use of drugs for the treatment of xerostomia – brief review. *Int J Basic Appl Sci*. 2016;5(4):238.
12. Pedrazas CHS, Azevedo MNL de, Torres SR. Manejo do paciente com hipossalivação. *Medicina (B Aires)*. 2007;1(4):369–73.
13. Pereda A, Lizana C, Lapiedra C. Pacientes con xerostomía : un reto terapéutico para el odontoestomatólogo. 2011; 8:213–7.
14. Sudhakar Y, Kuotsu K, Bandyopadhyay AK. Buccal bioadhesive drug delivery - A promising option for orally less efficient drugs. 2006; 114:15–40.
15. Boddupalli BM, Mohammed ZNK, Nath RA, Banji D. Mucoadhesive drug delivery system: An overview. *J Adv Pharm Technol Res*. 2010; 1(4):381–7.
16. Dias R, Sakhare S, Mali K. In-vitro absorption studies of mucoadhesive tablets of acyclovir. *Indian J Pharm Educ Res*. 2010; 44(2):183–8.
17. Aframian DJ, Helcer M, Livni D, Markitziu A. Pilocarpine for the treatment of salivary glands' impairment caused by radioiodine therapy for thyroid cancer. *Oral Dis*. 2006;12(3):297–300.
18. Abbasi F, Farhadi S, Esmaili M, Article O. Efficacy of Pilocarpine and Bromhexine in Improving Radiotherapy-induced Xerostomia. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2013; 7(2):86–90.
19. Brimhall J, Jhaveri MA, Yepes JF. Efficacy of cevimeline vs. pilocarpine in the secretion of saliva: a pilot study. *Spec Care Dentist*. 2010; 33(3):123–7.
20. Bruce S. Pilocarpine hydrochloride. *Clin J Oncol Nurs* 2016; 7(2):240–1.
21. Taylor SE. Efficacy and economic evaluation of pilocarpine in treating radiation-induced xerostomia. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4(9):1489–97.
22. Hull K, Kerridge I, Avery S, McCullough M, Ritchie D, Szer J. Oral chronic graft-versus-host disease in Australia: clinical features and challenges in management. *Intern Med J*. 2015; 45(7):702–10.
23. Thomson WM, van der Putten G-J, de Baat C, Ikebe K, Matsuda K, Enoki K, et al.

- Shortening the xerostomia inventory. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral.* 2011;112(3):322–7.
24. Sacon MB, Esteves CV, Florezi GP, Gonçalves AF, Pannuti CM, Junior CAL. Comparison of two methods for sialometry: weighing and volume techniques. *Clin Lab Res Dent.* 2017;0(0):1–7.
  25. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain.* 1986;27(1):117–26.
  26. Thomson WM. Issues in the epidemiological investigation of dry mouth. *Gerodontology.* 2005;22(2):65–76.
  27. Benn AML, Broadbent JM, Thomson WM. Occurrence and impact of xerostomia among dentate adult New Zealanders: Findings from a national survey. *Aust Dent J.* 2015;60(3):362–7.
  28. So JS, Chung SC, Kho HS, Kim YK, Chung JW. Dry mouth among the elderly in Korea: A survey of prevalence, severity, and associated factors. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2010;110(4):475–83.
  29. Orellana MF, Lagravère MO, Boychuk DGJ, Major PW, Flores-Mir C. Prevalence of xerostomia in population-based samples: A systematic review. *J Public Health Dent.* 2006;66(2):152–8.
  30. Johansson AK, Johansson A, Unell L, Ekbäck G, Ordell S, Carlsson GE. A 15-yr longitudinal study of xerostomia in a Swedish population of 50-yr-old subjects. *Eur J Oral Sci.* 2009;117(1):13–9.
  31. Fleissig Y, Reichenberg E, Redlich M, Zaks B, Deutsch O, Aframian DJ, et al. Comparative proteomic analysis of human oral fluids according to gender and age. *Oral Dis.* 2010;16(8):831–8.
  32. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Moghaddam PP, Akrad ZT. Stimulated whole salivary flow rate and composition in menopausal women with oral dryness feeling. *Oral Dis.* 2007;13(3):320–3.
  33. Bird CE, Rieker PP. Gender matters: an integrated model for understanding men's and women's health. *Soc Sci Med.* 1999 Mar [cited 2016 May 30];48(6):745–55.
  34. Leal SC, Bittar J, Portugal A, Falcão DP, Faber J, Zanotta P. Medication in elderly people: its influence on salivary pattern, signs and symptoms of dry mouth. *Gerodontology.* 2010; 27(2):129–33.
  35. Ciancio SG. Medications' impact on oral health. *J Am Dent Assoc [Internet].* 2004;135(10):1440–8.
  36. Singh ML, Papas A. Oral implications of polypharmacy in the elderly. *Dent Clin North Am.* 2014; 58(4):783–96.
  37. Tan EC, Lexomboon D, Sandborgh-Englund G, Haasum Y, Johnell K. Medications That Cause Dry Mouth As an Adverse Effect in Older People: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Am Geriatr Soc.* 2017.

38. Madhav NVS, Shakya AK, Shakya P, Singh K. Orotransmucosal drug delivery systems : A review. *J Control Release*. 2009;140(1):2–11.
39. Bagan J, Paderni C, Termine N, Campisi G, Lo Russo L, Compilato D, et al. Mucoadhesive Polymers for Oral Transmucosal Drug Delivery: A Review. *Curr Pharm Des*. 2012;18(34):5497–514.
40. Tangri P, Madhav NVS, Mucoadhesion B. *IJB Oral Mucoadhesive Drug Delivery Systems : A review*. 2011;2(1):36–46.
41. Wang SL, Zhao ZT, Li J, Zhu XZ, Dong H, Zhang YG. Investigation of the clinical value of total saliva flow rates. *Arch Oral Biol*. 1998 Jan;43(1):39–43.
42. Nakamura N, Sasano N, Yamashita H. Oral pilocarpine (5 mg t.i.d.) used for xerostomia causes adverse effects in Japanese. 2009;36:310–3.
43. Bernardi R, Perin C, Becker FL, Ramos GZ, Gheno GZ, Lopes LR, et al. Effect of pilocarpine mouthwash on salivary flow. *Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui médicas e biológicas / Soc Bras Biofísica* . 2002 ;35(1):105–10. Available
44. Ferguson MM, Hayes P, Highton J, Jones DS, MacFadyen EE, Palmer DG. Pilocarpine oral solution. *Br Dent J*. 1991 Apr 6;170(7):251.
45. Kim JH, Ahn H-JJ, Choi J-HH, Jung DW, Kwon J-SS. Effect of 0.1% pilocarpine mouthwash on xerostomia: Double-blind, randomised controlled trial. *J Oral Rehabil*. 2014 Mar;41(3):226–35.
46. Zhang H, Zhang J, Streisand JB. Oral mucosal drug delivery: clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(9):661–80.
47. Dawes C, Macpherson LMD. Effects of Nine Different Chewing-Gums and Lozenges on Salivary Flow Rate and pH. *Caries Res*. 1992; 26(3):176–82.
48. Femiano F, Rullo R, Lanza A, Festa M. A comparison of salivary substitutes versus a natural sialogogue ( citric acid ) in patients complaining of dry mouth as an adverse drug reaction : a clinical , randomized controlled study. *YMOE*. 112(1):e15–20.
49. Tanigawa T, Yamashita JI, Sato T, Shinohara A, Shibata R, Ueda H, et al. Efficacy and safety of pilocarpine mouthwash in elderly patients with xerostomia. *Spec Care Dent*. 2015;35(4):164–9.
50. Davies AN, Shorthose K. Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):10–2.
51. Tanzer JM, Kramer PA, Schulman P, Willard AK. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intravenous pilocarpine in humans. *J Dent Res*. 1995;74(12):1845–9.
52. Aromdee C, Fawcett JP, Ledger R. Sensitive high-performance liquid chromatographic assay for pilocarpine in biological fluids using fluorescence derivatisation. *J Chromatogr B Biomed Appl*. 1996; 677(2):313–8.
53. Miranda GMD, Mendes A da CG, Silva ALA da. Population aging in Brazil: current and future social challenges and consequences. *Rev Bras Geriatr e Gerontol*.

- 2016;19(3):507–19.
54. Thomson WM, Lawrence HP, Broadbent JM, Poulton R, Thomson W, Thomson W, et al. The impact of xerostomia on oral-health-related quality of life among younger adults. *Health Qual Life Outcomes*. 2006; 4(1):86.

## APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

(Resolução 466/12)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar, como voluntário (a), da pesquisa Avaliação clínica de sistemas de liberação de pilocarpina em indivíduos com hipossalivação, que está sob a responsabilidade do pesquisador George Mário de Araújo Silva Gusmão no endereço: Unidade de saúde, Rua Virgínia Heráclio, SN cep: 51350-250. Telefone: (81) 81731531 (inclusive para ligações a cobrar), e-mail: ggusmao@gmail.com, Também participam desta pesquisa a pesquisadora: Patrícia Mendonça Borba Telefones para contato: (81) 86565403, email: [patriciaborba@gmail.com](mailto:patriciaborba@gmail.com) e está sob a orientação da Professora Doutora Alessandra de Albuquerque Tavares Carvalho, Telefone (81) 94447183, email: [at.carvalho@uol.com.br](mailto:at.carvalho@uol.com.br);

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensível, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável. Caso não concorde não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem qualquer penalidade.

Esta pesquisa pretende avaliar a atividade de sistemas de liberação tópicos de Pilocarpina no tratamento da hipossalivação (Diminuição de saliva, boca seca) comparando com o tratamento tradicional que é através do uso de um comprimido de Pilocarpina uso oral.

Um questionário de avaliação inicial e um exame clínico e teste de sialometria (sua saliva será colhida por um período de até 15 minutos depois será colocada em tubo de vidro para determinação da quantidade de saliva) identificarão se o(a) Senhor(a) está apto a participar do estudo.

Após a seleção inicial o(a) Senhor(a) será incluído em um dos seis grupos através de sorteio (A, B, C, D, E e F). Os seis grupos farão testes de fluxo salivar (sialometria) e serão submetidos a exame intraoral (na boca) para avaliação da integridade da mucosa, responderão a um questionário sobre qualidade de vida.

O(a) Senhor(a) será submetido a todas as intervenções medicamentosas, de acordo com a distribuição (por sorteio) feita pelos pesquisadores: **Intervenção 1** - comprimido muco adesivo de pilocarpina a 3% de ação tópica que será aplicado na mucosa; **Intervenção 2** - comprimidos de 5mg de pilocarpina uso oral sistêmico com posologia de 8/8 horas; **Intervenção 3** - colírio de Pilocarpina a 2% ; **Intervenção 4** – Saliva artificial com pilocarpina a 2%, **Intervenção 5** – Saliva artificial, **Intervenção 6** – Placebo.

Deverão ser necessárias (dez) consultas, uma inicial, outras 9 consultas a cada 07 dias, de 60 minutos cada) durante o período do estudo. O(A) Senhor(a) deve ter disponibilidade para esses comparecimentos. O agendamento das datas para o comparecimento será sempre feito na consulta anterior. Faltas não justificadas poderão excluí-lo do estudo.

**Como riscos**, o(a) senhor(a) poderá sentir constrangimento por estar testando uma nova terapêutica, ou por não saber ou não querer responder alguma questão do prontuário e dos questionários. Para minimizar esse constrangimento essas avaliações serão realizadas individualmente e de forma reservada. Reações adversas ao medicamento como: náuseas, rinite, dor de cabeça, dor cervical, fadiga, salivação excessiva e parestesia da língua entre outros que poderão aparecer. O(a) Sr(a) será orientada a interromper o medicação e qualquer desconforto ou problema, causado pelo estudo, será de responsabilidade dos pesquisadores e conseqüentemente, será resolvido pelos mesmos. No momento em que o(a) Sr(a) fará uso da solução ou comprimido sem a fármaco, pilocarpina (placebo) não serão beneficiados pelo efeito do mesmo, poderão não sentir melhora no seu quadro de boca seca. Outras alternativas terapêuticas podem ser utilizadas para diminuir o desconforto

**Como benefício** prestado pelo estudo, o(a) Senhor(a) receberá instruções de higiene oral, orientações específicas para xerostomia (boca seca) e tratamento odontológico que fizer necessário e

terá um diagnóstico sobre a sua situação bucal. Também terá a oportunidade de realizar um tratamento sobre o problema. Há a possibilidade de que o(a) Senhor(a) sinta uma melhoria na produção de saliva ou não. Como benefício indireto, os resultados desta pesquisa poderá contribuir para o desenvolvimento de uma via de administração tópica contendo menos princípio ativo com provavelmente menos efeitos colaterais;

Durante todo o período do estudo o(a) Senhor(a) pode solicitar maiores informações ou decidir se recusar a participar sem que isto acarrete qualquer penalidade e não cause prejuízo ao seu tratamento.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa como Prontuário e questionários ficarão armazenados em computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço acima informado pelo período de mínimo 5 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).

---

Pesquisador - George Mário de Araújo Silva Gusmão

### **CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)**

Eu, \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **AVALIAÇÃO CLÍNICA DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE PILOCARPINA EM INDIVÍDUOS COM HIPOSSALIVAÇÃO**, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento, assistência ou tratamento.

Local e data \_\_\_\_\_

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

## APÊNDICE C - DIÁRIO DOS SINTOMAS

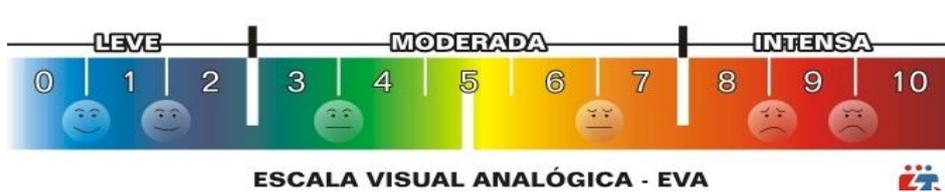
### IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:

Data:

Grupo: ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4

Intervenção: ( ) A ( ) B ( ) C ( ) D

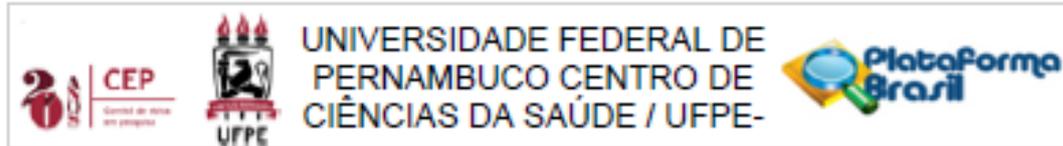
Este quadro pergunta sobre seus sintomas **durante todo o uso da medicação. Favor preencher de acordo com a numeração da escala.**



Jensen, 1986

	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6	Dia 7
<b>Suor mais intenso</b>							
<b>Dores de cabeça</b>							
<b>Necessidade de urinar com</b>							
<b>Fadiga</b>							
<b>Arrepios</b>							
<b>Corrimento Nasal</b>							
<b>Reações alérgicas (como</b>							
<b>Tontura</b>							
<b>Diarréia</b>							
<b>Constipação intestinal</b>							
<b>Dor Abdominal</b>							
<b>Náuseas</b>							
<b>Vômitos</b>							
<b>Aumento da Pressão Arterial</b>							
<b>Palpitações</b>							
<b>Olhos lacrimejantes</b>							
<b>Visão Anormal</b>							
<b>Olhos vermelhos, inchados e doloridos</b>							
<b>Flatulência (gases)</b>							

## ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO CLÍNICA DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE PILOCARPINA EM INDIVÍDUOS COM HIPOSSALIVAÇÃO.

**Pesquisador:** George Mário Araújo Silva Gusmão

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 42299115.2.0000.5208

**Instituição Proponente:** CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.140.160

#### **Apresentação do Projeto:**

Essa pesquisa tem a finalidade de testar sistemas de liberação de pilocarpina com a finalidade de aumentar o fluxo salivar e diminuir os efeitos indesejados em indivíduos que apresentam xerostomia, está sob a responsabilidade do Cirurgião-dentista George Mário Araújo Silva Gusmão, com Orientação da Profa. Dra. Alessandra de Albuquerque Tavares Carvalho, e contará com a participação da cirurgiã-dentista Patrícia Mendonça Borba.

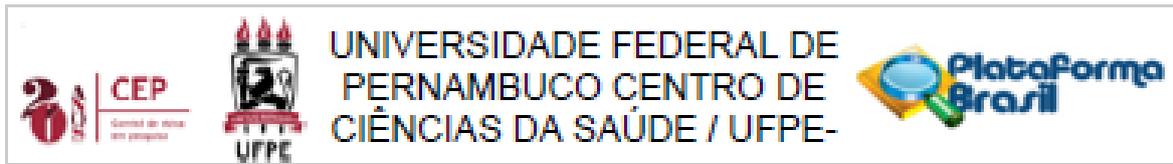
#### **Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Geral:** Avaliar, através de um ensaio clínico cruzado randomizado, cego, a eficácia clínica de diversos sistemas de liberação de pilocarpina em indivíduos com hipossalivação.

#### **Objetivos Específicos:**

- Determinar clinicamente a efetividade dos sistemas de liberação de pilocarpina: comprimido muco adesivo tópico de pilocarpina 5mg, Colírio de pilocarpina a 2% (uso off label) e saliva artificial com pilocarpina a 2% em pacientes acometidos por hipossalivação.
- Comparar as formulações de pilocarpina com saliva artificial e placebo;
- Avaliar clinicamente efeitos adversos das formulações com pilocarpina;
- Avaliar através de questionário a qualidade de vida dos pacientes envolvidos antes durante e

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2128-8588 **E-mail:** cepecs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.140.150

após a pesquisa.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos e benefícios estão claros e adequados ao seu projeto.

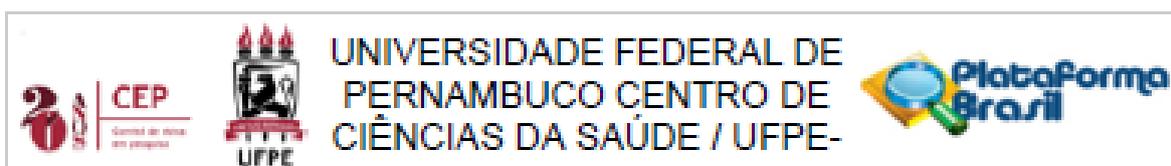
**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um Ensaio Clínico, que serão selecionados 120 participantes que serão distribuídos aleatoriamente em seis grupos (A, B, C, D, E e F). No primeiro momento será preenchida a ficha clínica constando a anamnese e exame físico. A integridade da mucosa oral será avaliada e os critérios clínicos de diagnóstico e nomenclatura das possíveis alterações serão baseadas no estudo de Neville et al.(2009). O diagnóstico preliminar de xerostomia será realizado através de um questionário - inventário de xerostomia onde o paciente relatará sintomas subjetivos de boca seca. Para a coleta de dados os pesquisadores farão a leitura de cada pergunta juntamente com o participante. Após essa leitura, o voluntário escolherá livremente a resposta a cada questão, entre cinco opções, conforme a Escala de Likert - Sempre, Frequentemente, Ocasionalmente e Nunca - e fará a marcação indicada.

A salivometria será realizada para a determinação do fluxo salivar em repouso (FSR) e estimulado (FRE). Os grupos serão divididos: Intervenção 1 - comprimido muco adesivo de pilocarpina 5 mg de ação tópica que será aplicado na mucosa com posologia de 8/8 horas; Intervenção 2 - comprimido muco adesivo placebo que será aplicado na mucosa com posologia de 8/8 horas; Intervenção 3 - comprimidos de 5mg de pilocarpina uso oral sistêmico com posologia de 8/8 horas.

Caso seja confirmado o diagnóstico será explicado e a seguir solicitado que o paciente assine o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e responda o questionário de qualidade de vida. O paciente será aleatoriamente alocado no Grupo A, B, C, D, E ou F. A seguir, será orientado quanto ao preenchimento do diário dos sintomas e a realização do tratamento. Entre cada momento quinze dias transcorrerão sendo sete dias de Intervenção e mais sete de wash out (sem a Intervenção), dessa forma todos os pacientes se submeterão a todas as intervenções propostas nesse estudo. Com o intuito de avaliar a concentração da pilocarpina presente na corrente sanguínea, em cada tempo da pesquisa (T0, T1, T2, T3, T4, T5 e T6), será realizada a coleta de amostras de sangue seguindo a seguinte distribuição: em 34 dos 40 pacientes serão coletados 04 ml imediatamente antes da administração do medicamento e mais 04 ml uma hora depois

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde  
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600  
 UF: PE Município: RECIFE  
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepeca@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.140.160

totalizando 08 ml por paciente a . Para a análise farmacocinética nos seis pacientes restantes, escolhidos aleatoriamente, a coleta iniciará imediatamente antes da administração do medicamento e após a administração seguirá os seguintes intervalos - 0.25h - 0.30h - 0.45h - 1h - 1.25h - 1.5h - 1.75h - 2h - 3h - 4h - 5h - 6h. Totalizando 52 ml por paciente em todos os tempos da pesquisa (T0, T1, T2, T3, T4, T5 e T6). A análise farmacocinética será realizada no Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosméticos da UFPE, serão utilizados programas dedicados ao cálculo de parâmetros farmacocinéticos, como o Phoenix® e o PKsolver® (ferramenta de suplemento do Excel®). Em ambos os casos, será realizada inicialmente uma análise não compartimental para obtenção dos parâmetros de partida para a construção dos modelos matemáticos. De posse dos valores iniciais para os parâmetros farmacocinéticos, as análises compartimentais serão realizadas com 500 iterações. Para a escolha do modelo mais apropriado será avaliado o valor do Akaike Information Criterion (AIC).

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos encontram-se adequados.

**Recomendações:**

Nenhuma.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Nenhuma.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

A Emenda foi analisada e aprovada pelo colegiado do CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_886173 E1.pdf	21/06/2017 11:27:59		Acelto
Outros	Cartadederespostadependenciadaemenda.docx	21/06/2017 11:25:13	George Mário Araújo Silva Gusmão	Acelto
Folha de Rosto	Folharosto.doc	21/06/2017 11:11:36	George Mário Araújo Silva Gusmão	Acelto
Outros	Justificativa_de_emenda.docx	21/03/2017 16:45:49	George Mário Araújo Silva Gusmão	Acelto

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde  
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600  
 UF: PE Município: RECIFE  
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepcos@ufpe.br

Justificativa de Ausência				
Declaração de Pesquisadores	carta_de_anuencia_Geriatria.pdf	21/03/2017 15:27:20	George Mário Araújo Silva Gusmão	Acelto
Declaração de Pesquisadores	carta_de_Anuencia_NUDFAC.pdf	21/03/2017 15:26:31	George Mário Araújo Silva Gusmão	Acelto
Outros	CARTA DE RESPOSTA.docx	05/05/2015 09:56:15		Acelto
Outros	carta de anuencia tratamento.jpg	17/04/2015 10:32:41		Acelto
Outros	Carta de anuencia farmacia.jpg	17/04/2015 10:30:27		Acelto
Outros	Curriculo do Sistema de Curriculos Lattes (George Mário de Araújo Silva Gusmão).docx	24/02/2015 09:03:26		Acelto
Outros	Curriculo do Sistema de Curriculos Lattes (Patrícia Mendonça Borba).docx	24/02/2015 09:02:45		Acelto
Outros	Curriculo do Sistema de Curriculos Lattes (Alessandra de Albuquerque Tavares Carvalho).docx	24/02/2015 09:02:09		Acelto
Outros	Diário de sintomas.docx	23/02/2015 09:54:21		Acelto
Outros	Prontuário.docx	23/02/2015 09:53:41		Acelto

Situação do Parecer:

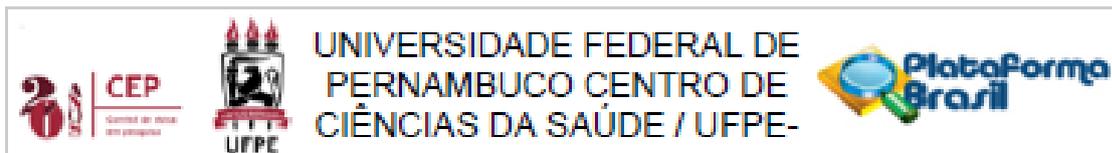
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde  
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600  
 UF: PE Município: RECIFE  
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepscc@ufpe.br

Página 04 de 05



Continuação do Parecer: 2.140.160

RECIFE, 27 de Junho de 2017

Assinado por:  
**LUCIANO TAVARES MONTENEGRO**  
 (Coordenador)

## ANEXO B - PRONTUÁRIO DA PESQUISA

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:

**Grupo:** ( ) A ( ) B

Nome: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Gênero: ( ) F ( ) M Idade: \_\_\_\_\_ Data de Nasc.: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Cor da pele: \_\_\_\_\_

Naturalidade: \_\_\_\_\_ Nacionalidade: \_\_\_\_\_ Estado \_\_\_\_\_ Civil: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_ End.: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Número: \_\_\_\_\_ Complemento: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ Bairro \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_ Filhos: \_\_\_\_\_

### Inventário de Xerostomia Reduzido

Perguntas:	Nunca (1)	Ocasional- mente (3)	Sempre (5)	Escore - Data			
				T0	T1	T2	T3
A minha boca fica seca							
A minha boca fica seca quando faço uma refeição							
Tenho dificuldades em engolir certos alimentos							
Tenho dificuldades em engolir alimentos secos							
Meus lábios ficam secos							

Thomson, 2011

HISTÓRIA PESSOAL

Está atualmente sob cuidados médicos? ( ) Sim ( ) Não  
Qual? \_\_\_\_\_

Está tomando algum medicamento? ( ) Sim ( ) Não  
Qual? \_\_\_\_\_

Se sim, existe possibilidade de troca deste medicamento segundo orientação médica?

( ) Sim ( ) Não

Já se submeteu a alguma destas intervenções:

( ) radioterapia ( ) quimioterapia ( ) cirurgia

Nas duas últimas semanas, se submeteu a alguma das intervenções anteriores?

( ) Sim ( ) Não

	HISTÓRIA MÉDICA / USO DE DROGAS	SIM	NÃO	DETALHES	MEDICAÇÕES:
SCV	Doença do coração, Hipertensão, Angina, Cirurgia cardíaca, Febre				
SR	Asma, Bronquite, Tuberculose				
GU	Problema renal, DST (sífilis, herpes, HPV), Gravidez, Menstruação,				
GI	Hepatite, Crohn, Colite Ulcerativa, Úlcera				
SNC	Visão, Audição, AVC, Parkinson, Problema psiquiátrico, Epilepsia				
END	Diabetes, Tireóide				
Outros	Doença de pele, Outras condições não mencionadas				

Esta fazendo algum tratamento para hipossalivação? ( ) Sim ( ) Não  
Qual? \_\_\_\_\_

### EXAME INTRA-ORAL

Aparência da mucosa bucal (seca, fissurada)? ( ) sim ( ) não

Obs: \_\_\_\_\_

Aparência da língua e lábios (seca, atrofica, fissurada)? ( ) sim ( ) não  
 Obs: \_\_\_\_\_

Existência de Alterações na mucosa?  
 ( ) sim ( ) não Qual das opções? \_\_\_\_\_  
 Localização: \_\_\_\_\_

#### SIALOMETRIA

T0 – data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Grupo: 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )  
 Fluxo Salivar (ml/min): \_\_\_\_\_  
 Intensidade da hipossalivação (paramâmetro de Eisbruch):  
 Grau 0-1 ( ) Grau 2 ( ) Grau 3 ( )

T1 – data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Grupo: 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )  
 Fluxo Salivar (ml/min): \_\_\_\_\_  
 Intensidade da hipossalivação (paramâmetro de Eisbruch):  
 Grau 0-1 ( ) Grau 2 ( ) Grau 3 ( )

T2 – data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Grupo: 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )  
 Fluxo Salivar (ml/min): \_\_\_\_\_  
 Intensidade da hipossalivação (paramâmetro de Eisbruch):  
 Grau 0-1 ( ) Grau 2 ( ) Grau 3 ( )

T3 – data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Grupo: 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )  
 Fluxo Salivar (ml/min): \_\_\_\_\_  
 Intensidade da hipossalivação (paramâmetro de Eisbruch):  
 Grau 0-1 ( ) Grau 2 ( ) Grau 3 ( )

#### Observações:

---



---



---



---



---



---