

Marina Albino Costa

Relatórios de Estágio e Monografia Intitulada “Recentes Avanços nos Sistemas de Entrega de Nanofármacos no contexto da Doença Inflamatória Intestinal” referentes à unidade curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Doutora Diana Jurado Santos Serra, da Doutora Capitolina Pinho e da Doutora Ana Paulos apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Marina Albino Costa

Relatórios de Estágio e Monografia Intitulada “Recentes Avanços nos Sistemas de Entrega de Nanofármacos no contexto da Doença Inflamatória Intestinal” referentes à unidade curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Doutora Diana Jurado Santos Serra, da Doutora Capitolina Pinho e da Doutora Ana Paulos apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2017

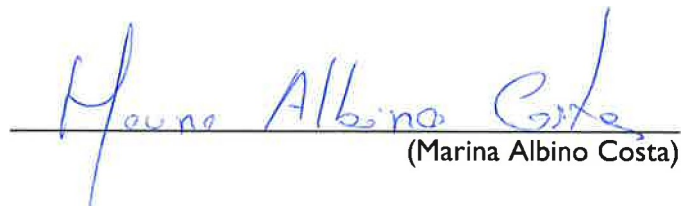


UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Marina Albino Costa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012135394, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Recentes Avanços nos Sistemas de Entrega de Nanofármacos no contexto da Doença Inflamatória Intestinal” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os direitos de autor à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 14 de Setembro 2017

  
(Marina Albino Costa)

## **Agradecimentos**

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pela sua excelência e pelas oportunidades que me proporcionou ao longo destes 5 anos.

À minha orientadora, Professora Doutora Diana Jurado Santos Serra, pelo seu empenho, dedicação e interesse demonstrado.

À Doutora Capitolina Pinho pela sua partilha de conhecimentos e pela partilha de experiências profissionais.

À equipa da Farmácia Figueiredo pelos bons momentos, companheirismo, apoio e motivar a ser sempre melhor.

À Doutora Ana Paulos pela sua alegria, boa disposição e por me ter proporcionado oportunidades únicas que se vão refletir no meu futuro profissional.

À equipa dos Laboratórios Vitória pelo bom humor, boa integração e pela disponibilidade em me transmitir todos os conhecimentos.

À minha mentora dos Laboratórios Vitória, Isabel Gandum, pelo privilégio de me ter ensinado, pelo seu rigor, pelos bons momentos, partilha de experiências e todos os conselhos que vou levar para a vida. Nunca vou esquecer.

Aos meus pais e irmã por estarem sempre lá e me ajudarem a ultrapassar todas as dificuldades. A eles, pela confiança de sempre e me deixarem voar mais alto, porque, acima de tudo, só querem a minha felicidade.

À Diana pela amizade e companheirismo.

Ao Daniel por estar sempre lá.

A Coimbra,

Um muito obrigada!

*“success is the ability to go from one failure to another  
with no loss of enthusiasm”*

Winston Churchill

# Índice

## Parte I – Recentes Avanços nos Sistemas de Entrega de Nanofármacos no contexto da Doença Inflamatória Intestinal

Lista de Abreviaturas.....	10
Resumo.....	12
Abstract.....	13
I. Introdução.....	14
I.1. Doença Inflamatória Intestinal: Considerações Gerais.....	14
I.2. Alterações Fisiológicas Intestinais na Doença Inflamatória Intestinal.....	15
I.2.1. Tempo de Trânsito Intestinal.....	15
I.2.2. Microbiota Intestinal.....	16
I.2.3. pH do Cólon.....	16
I.2.4. Volume Intestinal.....	16
I.2.5. Integridade da Mucosa.....	17
I.3. Terapêutica atual e sistemas convencionais na entrega de fármacos.....	17
I.3.1. Comprimidos revestidos por película sensível ao pH.....	19
I.3.2. Comprimidos de libertação prolongada.....	20
I.3.3. Sistema de degradação enzimática.....	21
I.3.4. Pró-fármacos.....	21
2. Estratégias mais Recentes no Tratamento da Doença Inflamatória Intestinal: Nanopartículas.....	22
2.1. Características fundamentais das nanopartículas: aspetos gerais.....	22
2.1.1. Tamanho da partícula.....	22
2.1.2. Composição.....	23
2.1.3. Geometria.....	23
2.2. Sistemas de libertação de nanofármacos recentemente estudados para aplicação na DII	
2.2.1. Sistemas baseados no Tamanho de Partícula.....	24
2.2.2. Sistemas dependentes da Carga Superficial.....	24

2.2.2.1. Mucoadesivos.....	24
2.2.2.2. Bioadesivos.....	25
2.2.3. Sistemas de Nanopartículas com ligandos acoplados à superfície.....	26
2.2.4. Sistemas Biodegradáveis.....	27
2.2.5. Sistemas Redox.....	30
3. Considerações finais.....	31
4. Referências bibliográficas.....	33

## **Parte II - Relatório de Estágio Curricular | Farmácia Comunitária**

Lista de Abreviaturas.....	37
1. Introdução.....	38
2. Análise SWOT.....	40
2.1. Pontos Fortes.....	40
2.1.1. A equipa.....	40
2.1.2. Rigor no aconselhamento ao doente.....	40
2.1.3. Aprendizagem técnico-científica contínua.....	41
2.1.4. Modelo Kaizen.....	41
2.1.5. Serviços diferenciadores.....	42
2.1.6. VALORMED.....	43
2.2. Pontos Fracos.....	43
2.2.1. Pouca preparação de medicamentos manipulados.....	43
2.2.2. Inexperiência com o Sifarma 2000.....	44
2.2.3. Pouco conhecimento de medicamentos homeopáticos.....	44
2.3. Oportunidades.....	45
2.3.1. <i>Cross-selling</i> e <i>Up-selling</i> .....	45
2.3.2. Formações.....	45
2.3.3. Desenvolvimento de um panfleto (Glaucoma).....	46
2.3.4. Homeopatia e Fitoterapia.....	46

2.4. Ameaças.....	47
2.4.1. Variedade de produtos Existentes.....	47
2.4.2. Tempo reduzido no Atendimento.....	47
2.4.3. Comunicação com o utente.....	48
3. Casos práticos	
3.1. Caso prático 1: Pediculose.....	48
3.2. Caso prático 2: Onicomicose.....	49
3.3. Caso prático 3: Calosidades.....	49
3.4. Caso prático 4: Infecção Urinária.....	50
4. Considerações Finais.....	51
5. Referências Bibliográficas.....	52
Anexo I: Panfleto – Glaucoma.....	53

### **Parte III - Relatório de Estágio Curricular | Indústria Farmacêutica**

Lista de Abreviaturas.....	55
1. Introdução.....	56
1.1. A Instituição.....	56
1.2. O Controlo de Qualidade.....	56
2. Análise SWOT.....	58
2.1. Pontos Fortes.....	58
2.1.1. O espaço.....	58
2.1.2. A equipa.....	58
2.1.3. Autonomia.....	58
2.1.4. Abrangência do Estágio.....	59
2.1.4.1. Material de embalagem.....	59
2.1.4.2. Produto Acabado.....	60
<u>Caso prático 1</u> : Identificação de excipientes através de CCF.....	60
<u>Caso prático 2</u> : Desagregação de Supositórios.....	60



2.1.4.3. Validação do método analítico.....	61
2.1.4.4. Matérias Primas.....	61
2.1.4.5. Análise de Águas.....	62
2.1.4.6. Estágio na Microbiologia.....	62
2.1.5. Diversidade de Formas Galénicas Produzidas.....	62
2.2. Pontos Fracos.....	63
2.2.1. Inexperiência a nível laboratorial.....	63
2.2.2. Estágio de curta duração.....	63
2.3. Oportunidades.....	64
2.3.1. Visita à produção.....	64
2.3.2. Formações.....	64
2.3.3. Subcontratação.....	65
2.4. Ameaças.....	65
2.4.1. Componente laboratorial do MICF.....	65
3. Considerações Finais.....	66
4. Referências Bibliográficas.....	67
Anexo II: Identificação de Excipientes através de uma CCF: Revelação.....	68

## **Parte I**

### Recentes Avanços nos Sistemas de Entrega de Nanofármacos no contexto da Doença Inflamatória Intestinal

## Lista de Abreviaturas

AINE	Anti-Inflamatório Não Esteroide
5-ASA	Ácido 5-aminosalicílico
CAP	Celulose Acetato Ftalato
CLR	Recetor de Lectina tipo C ( <i>C-type lectin receptor</i> )
COX-2	Ciclooxigenase 2
CU	Colite Ulcerosa
DC	Doença de Crohn
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DOTAP	<i>1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium-propane</i>
DSS	Dextrano Sulfato de Sódio
EC	Etilcelulose
HIF	Fator Indutor de Hipóxia
HPMC	Hidroxidopropilmetilcelulose
IFN- $\gamma$	Interferão Gama
IL	Interleucina
NiMOS	Nanopartículas em Microsféricas para administração Oral ( <i>nanoparticles in microspheres oral system</i> )
NLCs	Vetores Lípidos Nanoestruturados ( <i>Nanostructured lipid carrier</i> )
NO	Óxido Nítrico ( <i>Nitrite Oxide</i> )
NPs	Nanopartículas
PCL	Policaprolactona
PEI	Poliétilenoimina
PEG	Poliétilenoglicol
SiNP	Nanopartículas de Sílica ( <i>Silica In Nanoparticles</i> )

SLN	Nanopartículas Lipídicas Sólidas ( <i>Solid Lipid Nanoparticules</i> )
TFF	Trefoil Factor
TfR	Recetor Transferrina ( <i>Transferrin Receptor</i> )
TGI	Trato gastrointestinal
TJ	<i>Tight Junctions</i>
TKN	<i>Thioketal Nanoparticule</i>
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral – alfa
TTOC	Tempo de Trânsito Orocecal

## Resumo

A Doença Inflamatória Intestinal é uma doença idiopática caracterizada por períodos de recidivas alternados com períodos de remissões. Esta doença engloba a doença de Crohn e a colite ulcerosa e surge na sequência de uma inflamação exacerbada da mucosa intestinal, devido, por exemplo, à desregulação acentuada na produção de citocinas pró-inflamatórias. Dentro dos sintomas mais comuns, destacam-se a diarreia, as cólicas, a fadiga e, em casos mais graves, a anemia.

Na doença inflamatória intestinal ocorrem alterações fisiológicas significativas no trato gastrointestinal, como por exemplo, diminuição do pH no cólon, alterações no volume intestinal e da microbiota intestinal e perda da integridade da mucosa. Todas estas alterações poderão influenciar a biodisponibilidade dos fármacos no local de ação.

Os sistemas convencionais para entrega de fármacos utilizados atualmente nos doentes com DII são ainda pouco eficazes e, por isso, o desenvolvimento de formulações inovadoras é crucial para a melhoria da qualidade de vida destes doentes. Hoje em dia, as nanopartículas, como sistemas transportadores de fármacos, possuem várias aplicações terapêuticas no contexto de diversas doenças e nos últimos anos têm vindo a ser publicados estudos que sugerem a eficácia das mesmas na entrega de fármacos no cólon, o que poderá ser muito vantajoso para os doentes com DII.

As nanopartículas caracterizam-se pelo seu reduzido tamanho de partícula, composição, geometria e versatilidade. Estas propriedades permitem melhorar a farmacodinâmica do fármaco no local de ação. Para que as nanopartículas tenham seletividade para as células da mucosa inflamada do cólon, têm sido desenvolvidas nanoformulações que se adequam às características do cólon nos doentes com DII, tal como, os sistemas biodegradáveis, os sistemas com ligandos acoplados à superfície das nanopartículas e sistemas redox.

Na presente monografia vão ser abordados os mais recentes estudos sobre os sistemas de entrega de fármacos que fazem uso das nanopartículas para aplicação na DII. Embora estes estudos ainda se encontrem em fase pré-clínica, revelam que as nanopartículas poderão ser uma alternativa promissora aos sistemas convencionais.

**Palavras-Chave:** Doença Inflamatória Intestinal, Nanopartículas, Inflamação Intestinal, Sistemas de Libertação de Nanofármacos, Cólon

## **Abstract**

Inflammatory Bowel Disease is an idiopathic disease characterized by relapses and remissions episodes. This disease includes Crohn's Disease and Ulcerative Colitis and deafness following an exacerbated intestinal mucosal inflammation, due, for example, to the downregulation of pro-inflammatory cytokines production. The most frequent symptoms include diarrhea, cramps, fatigue and, in more severe cases, anemia.

In Inflammatory bowel disease, significant physiological changes occur in the gastrointestinal tract, such as, decreased colonic pH, changes in bowel volume and intestinal microbiota and mucosal integrity loss. All these changes influence the bioavailability of the drugs at the site of action.

Conventional drug delivery systems currently used in IBD are still poorly effective, due to this, the new formulations development is crucial to improving patients' quality of life. Nowadays, drug delivery system using nanoparticles already have several therapeutic applications and, in recent years, studies have been published that prove nanoparticles drug delivery system effectiveness in colon, being very advantageous for IBD patients.

Nanoparticles are described by their small particle size, composition, geometry and versatility. These properties allow to improve drug pharmacodynamics properties at the site of action. For nanoparticles to have selectivity for inflamed colon mucosal cells, nanoformulations have been developed to suit the characteristics of the colon in IBD, such as, biodegradable systems, systems with ligands on the nanoparticles surface and redox systems.

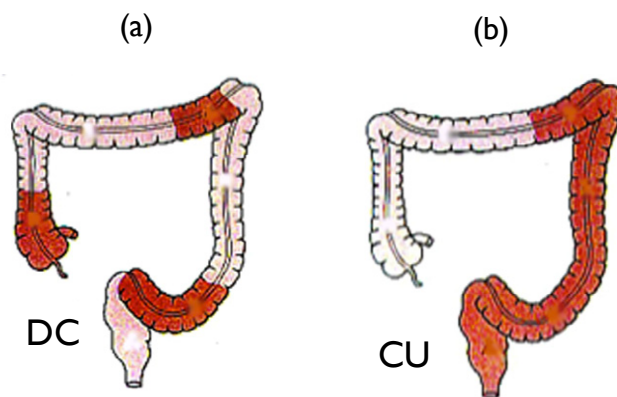
In this monograph, will be approached the most recent studies about the application of nanoparticles drug delivery systems in IBD. Although these studies still are in preclinical phase, suggest that nanoparticles can be a promising alternative to conventional drug delivery systems.

**Keywords:** Inflammatory Bowel Disease, Nanoparticles, Intestinal Inflammation, Nano Drugs delivery systems, Colon

# I. Introdução

## I.1. Doença Inflamatória Intestinal: Considerações Gerais

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) engloba, essencialmente, duas patologias: a colite ulcerosa (CU) e a doença de Crohn (DC). A CU é normalmente limitada ao cólon e progride continuamente ao longo deste. Nos casos mais graves, os doentes poderão também apresentar o reto inflamado, o que se designa por pancolite.<sup>1</sup> Por outro lado, a DC pode abranger qualquer parte do trato gastrointestinal (TGI), sendo o íleo terminal e o cólon as regiões usualmente mais afetadas.<sup>2</sup> Ao contrário do que acontece na colite ulcerosa, na doença de Crohn a inflamação intestinal é descontínua, isto é, há segmentos do intestino que se encontram inflamados intercalados com partes de mucosa intestinal saudáveis, tal como é observável na figura I.<sup>3</sup>



**Figura I:** (a) Cólon de um doente com Doença de Crohn; (b) Cólon de um doente com Colite Ulcerosa. Adaptado de [6]

Tanto a DC como a CU são doenças crónicas caracterizadas por períodos de recidivas alternados com períodos de remissão. Durante a fase ativa da doença, os sintomas mais comuns são: diarreia crónica (durante 4 semanas), fezes com sangue, perda de peso, espasmos abdominais, fadiga, perda de apetite e febre. Também poderão surgir outras complicações como anemia e fibrose.<sup>4</sup> De acordo com os sintomas apresentados, pode-se classificar os episódios, durante a fase ativa da doença, por suaves, moderados ou severos.<sup>5-6</sup>

Pela sua crescente ocorrência, a DII está a tornar-se numa questão de saúde pública a nível global, principalmente, em países industrializados como os Estados Unidos da América, o Reino Unido ou os países Escandinavos.<sup>7</sup> De fato, apesar da etiologia da DII ainda não estar

bem esclarecida, pensa-se que fatores genéticos conjugados com fatores ambientais possam conduzir ao desenvolvimento de DII.<sup>2</sup> Entre as pessoas afetadas por DII estima-se que entre 8% a 20% dos doentes possam vir a desenvolver cancro do cólon ao fim de 30 anos.<sup>8</sup>

## **1.2. Alterações Fisiológicas Intestinais na Doença Inflamatória Intestinal**

Na DII ocorre uma inflamação exacerbada da mucosa intestinal. Este processo inflamatório exacerbado é o resultado de uma produção excessiva e descontrolada de mediadores pró-inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e o interferão gama (IFN- $\gamma$ ) e de mediadores pró-oxidantes, como o óxido nítrico (NO). Neste processo acumulam-se células imunitárias no tecido inflamado, nomeadamente os neutrófilos, que poderão conduzir à formação de granulomas intestinais nos doentes.<sup>1,9,10</sup> Durante a fase ativa da doença, além da formação de granulomas, há uma alteração no complexo de proteínas transmembranares, as *tight junctions* (TJ), diminuindo a função do epitélio intestinal como barreira protetora.<sup>2</sup> Macroscopicamente, as zonas inflamadas apresentam, normalmente, uma coloração vermelha e, por vezes, com hemorragias.<sup>6</sup>

Por outro lado, a inflamação da mucosa pode originar alterações na motilidade intestinal e, conseqüentemente, no tempo de trânsito intestinal, conduzindo a diarreias severas e também a uma modificação significativa do volume intestinal. Esta inflamação crónica também pode conduzir a desequilíbrios do pH do intestino e da microbiota.<sup>2</sup>

Todas as alterações referidas anteriormente poderão interferir de forma significativa com os sistemas de libertação de fármacos utilizados no tratamento desta doença, como será descrito de seguida de forma detalhada.

### *1.2.1. Tempo de trânsito Intestinal*

Estudos comprovam que embora o tempo de trânsito orocecal (TTOC) seja mais lento nos doentes com DII, o trânsito colónico é significativamente mais rápido nos doentes do que em indivíduos saudáveis.<sup>2</sup> Por exemplo, um doente com CU pode apresentar um trânsito colónico com uma duração de aproximadamente 24h, ao passo que, um indivíduo saudável poderá ter um trânsito colónico de cerca de 54h.<sup>9</sup> Isto poderá dever-se ao fato destes doentes terem uma diminuição do tónus muscular do cólon, devido a uma distensão verificada no cólon, causada pela acumulação de fluidos e células imunitárias. Com esta acumulação, o cólon tem a necessidade de expulsar estes componentes rapidamente, o que resulta em diarreia,



sintoma típico destes doentes. Sendo este fenómeno intensificado depois das refeições. Deste modo, a eficácia dos fármacos utilizados no tratamento da DII poderá ficar comprometida<sup>11</sup>

### 1.2.2. *Microbiota Intestinal*

Na DII há um desequilíbrio da composição da flora microbiana intestinal (disbiose), que se caracteriza, genericamente, pela modificação da composição da flora intestinal e alteração da diversidade bacteriana.<sup>2</sup>

Em consequência desta disbiose, há uma redução de populações de bactérias benéficas na manutenção da homeostase intestinal, como os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Por outro lado, na DII há um aumento de espécies de bactérias patogénicas, como por exemplo, a *Escherichia coli*, que aderem e penetram na camada da mucosa do intestino, podendo proliferar e desencadear a produção de citocinas pró-inflamatórias pelas células da mucosa inflamada e assim, desencadear uma resposta imunitária exacerbada e crónica da mucosa intestinal.<sup>9,12</sup>

Este desequilíbrio da microbiota intestinal, em doentes com DII, poderá também influenciar a eficácia das formulações usadas no tratamento destes doentes que dependem, por exemplo, da fermentação bacteriana para libertar o fármaco no cólon.<sup>7</sup>

### 1.2.3. *Alterações do pH no Cólon*

O pH do cólon é influenciado por vários fatores como: processos de fermentação bacteriana; metabolismo dos ácidos biliares e dos ácidos gordos; secreção de bicarbonato; volume intestinal e trânsito intestinal.<sup>2</sup>

Enquanto que o pH do cólon num indivíduo saudável se situa entre os 6.8 e os 7.2, num episódio agudo de CU, o pH do Cólon dos doentes pode decrescer para valores entre os 2.3 e os 5.5. Já na DC, o pH do cólon dos doentes é aproximadamente 5.3.<sup>2</sup> Além disso, a variabilidade interindividual também influencia a farmacocinética e farmacodinâmica das formulações que dependem de um pH específico para libertarem o fármaco no cólon.<sup>13</sup>

### 1.2.4. *Volume Intestinal*

Nos doentes com DII o volume intestinal está modificado devido a vários fatores, nomeadamente: a alteração do metabolismo da microbiota intestinal; ao pH do cólon; ao tempo de trânsito intestinal e, também, devido ao aumento das secreções provenientes do epitélio para o lúmen intestinal. Todos os fatores anteriormente referidos resultam numa alteração da estabilidade das enzimas microbianas no fluido intestinal, originando diferentes

metabolitos resultantes da digestão dos hidratos de carbono, das proteínas e dos ácidos gordos provenientes da dieta, alterando assim, a composição do volume intestinal. Deste modo, a modificação do volume intestinal na DII poderá comprometer a biodisponibilidade dos fármacos que têm a sua ação no cólon.<sup>2,13</sup>

### 1.2.5. Integridade da Mucosa

A barreira do epitélio da mucosa intestinal é responsável pela regulação do transporte dos nutrientes desde o lúmen intestinal ao sangue. Esta barreira é seletiva, sendo impermeável a algumas moléculas, como toxinas e microorganismos, e permeável a outras, como nutrientes e água.<sup>4</sup> Esta seletividade é conseguida através de um complexo de proteínas transmembranares, denominado de *Tight Junctions* (TJ). As TJ estão envolvidas no processo de transporte de iões, da glucose, de secreção de água e, também, no transporte de citocinas e de leucócitos. Quando estas proteínas transmembranares perdem a eficácia, há um aumento da permeabilidade da barreira epitelial da mucosa a antigénios que estão no lúmen, conduzindo à ativação de células pró-inflamatórias.<sup>2,4</sup>

Os mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina (IL) 13, conduzem a uma alteração na estrutura das TJ, e, por conseguinte, a uma perda da integridade do epitélio da mucosa.<sup>2</sup> Estas alterações na barreira do epitélio intestinal promovem a apoptose celular e a perda da vasculatura das células inflamadas, originando um ambiente hipóxico. De forma a compensar os danos na mucosa intestinal, vias endógenas são ativadas, como por exemplo, a via de sinalização celular associada ao fator de transcrição HIF (Fator Redutor de Hipóxia).<sup>4</sup> O HIF induz a sobreexpressão das defensinas, da mucina e do *trefoil factor* (TFF).<sup>4</sup> As defensinas atuam contra os microorganismos infecciosos, enquanto que, a mucina e o TFF são ambos responsáveis pela formação de muco, a fim de formar uma barreira protetora e viscoelástica no epitélio.<sup>2,4,8</sup> O aumento da viscosidade do muco poderá influenciar o comportamento de fármacos lipofílicos e, também, das formulações mucoadesivas.<sup>2,8</sup>

### 1.3. Terapêutica atual e sistemas convencionais de entrega de fármacos

Atualmente não existe cura para a DII e a terapia usada está apenas centrada no controlo da inflamação, revelando-se até ao momento pouco eficaz na prevenção do aparecimento de novas recidivas.<sup>4</sup> De fato, as alterações fisiológicas verificadas no intestino dos doentes com DII poderão explicar porque é que as formulações convencionais têm pouca eficácia, conduzindo frequentemente a efeitos adversos e a uma elevada toxicidade. Adicionalmente, o

uso crónico da terapêutica convencional aumenta o risco de desenvolver infeções e cancro do cólon a longo prazo.<sup>14</sup>

Atualmente o tratamento aplicado nos doentes com DII depende da gravidade da doença e da região do TGI que está afetada e tem como objetivo principal a manutenção das remissões e a prevenção de recidivas. Assim, os fármacos mais usados são os aminosalicilatos, os corticosteroides e os imunossupressores.<sup>6</sup>

#### a) Aminosalicilatos

Os aminosalicilatos são considerados os fármacos de primeira linha no tratamento da DII e são recomendados para casos de DII de gravidade moderada. Estes estão no mercado há mais de 70 anos e são compostos largamente estudados.<sup>6</sup>

Os aminosalicilatos têm uma atividade semelhante à dos fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE's), pois inibem a enzima cicloxigenase-2 (COX-2), diminuindo a produção de leucotrienos e de prostaglandina E2. Os aminosalicilatos também diminuem a síntese de outros mediadores pró-inflamatórios, como a IL-8 e o TNF- $\alpha$ , e, também, têm uma ação antioxidante poderosa.<sup>9,15</sup>

Os aminosalicilatos, normalmente, não são usados na terapêutica da DII por um longo período de tempo, devido à dificuldade em manter uma concentração adequada no local de ação, e, também, pelos efeitos adversos exibidos. Em casos mais graves, os doentes desenvolvem nefrite e pancreatite, conduzindo ao abandono da terapêutica.<sup>6</sup>

A sulfassalazina é um exemplo de um pró-fármaco pertencente ao grupo dos aminosalicilatos. Esta molécula é constituída pela mesalazina ou, também, designada de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), que é a molécula ativa, e pela sulfapiridina. A sulfapiridina é a responsável pela maioria dos efeitos adversos, porque é largamente absorvida na circulação sistémica. Contudo, a sulfapiridina garante que o fármaco é libertado no cólon já que a ligação azo tem de ser quebrada por ação de bactérias existentes nesse local. Hoje em dia, são usadas moléculas alternativas à sulfassalazina que contêm apenas a mesalazina, como é o caso do pró-fármaco balsalazida dissódio.<sup>16</sup>

#### b) Corticosteroides

Os corticosteroides são recomendados para casos de DII mais graves que os anteriores. Têm uma forte ação imunossupressora e anti-inflamatória devido ao bloqueio da via metabólica do ácido araquidónico e, também, do IFN- $\gamma$  e de interleucinas (1,2,4,5,6, e 8). O seu tratamento a longo prazo traz complicações tal como a insuficiência adrenal. E por isso, a sua utilização nunca deverá ser superior a 6 meses<sup>6,9,15,16</sup>

### c) Imunossupressores

Os fármacos imunossupressores, tal como a azatioprina, são utilizados em casos graves de DII ou, quando o doente não responde positivamente aos fármacos de primeira linha. Estes reduzem a inflamação pelo bloqueio da síntese de purina, inibição da ação dos linfócitos T que expressam citocinas pró-inflamatórias, como é o caso dos linfócitos Th1.<sup>6,10,15,16</sup>

Também possuem diversos efeitos adversos como náuseas, vômitos, diarreia e, em casos mais graves, fibrose hepática, aplasia e alterações na função renal. O seu uso deve ser restrito e a relação risco/benefício avaliada.<sup>16</sup>

Entre as formulações existentes atualmente no mercado, as formulações para administração retal, tal como os supositórios, parecem ser as mais adequadas e vantajosas. Contudo, muitos doentes não aderem à terapêutica pois a administração retal é difícil e incômoda. Além disso, é difícil melhorar a eficácia das formulações para administração retal através do uso de novas tecnologias, assim a sua inovação é limitada.<sup>6</sup>

Embora o ambiente do trato gastrointestinal seja complexo, a via oral continua a ser a via de administração de fármacos mais utilizada. Os fármacos usados por esta via têm de ser incluídos em formulações que atuem de acordo com as características específicas do TGI dos doentes a que se destinam.

De seguida, serão descritas as formulações atualmente utilizadas para a libertação dos fármacos convencionais anteriormente explicados. É de realçar que as formulações que irão ser abordadas na presente monografia são referentes somente a fármacos administrados por via oral.<sup>6</sup>

#### *1.3.1. Comprimidos revestidos por película sensível ao pH*

Na terapêutica usada para a DII são utilizadas formulações que consistem em comprimidos revestidos por uma película constituída por polímeros sensíveis ao pH do cólon. Tendo em conta que o TGI apresenta um gradiente de pH entre a zona superior e inferior, os polímeros da película têm de ser resistentes ao pH ácido do estômago, evitando a precoce libertação do princípio ativo, permitindo assim a libertação da substância ativa na região adequada do cólon. Isto torna-se particularmente crítico nos doentes com DII que apresentam valores de pH entre 2.3 e 5.5<sup>6,13</sup>


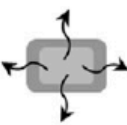

Embora os valores de pH do cólon em doentes com DII sejam baixos, são normalmente superiores ao pH do estômago (pH=1). Eudragit® E é um polímero utilizado atualmente que se dissolve rapidamente no pH do cólon, apresentando a vantagem de ser insolúvel tanto ao pH do estômago como a pH básico.<sup>6,13</sup>

Resumindo, as formulações dependentes do pH enfrentam algumas dificuldades pois o pH flutua ao longo do TGI podendo haver dissolução do fármaco na região errada do TGI.<sup>13</sup>

### 1.3.2. Comprimidos de liberação prolongada

Estas formulações apresentam um perfil de liberação da substância ativa num intervalo de tempo independente do ambiente do TGI. Os polímeros que constituem o revestimento dos comprimidos de liberação prolongada dividem-se em rompíveis, permeáveis e semipermeáveis (tabela I).<sup>6,13</sup>

**Tabela I:** Tipos de polímeros utilizados nos comprimidos de liberação prolongada. Imagens adaptadas de [17]

	<b>Polímeros</b>	<b>Exemplos</b>
a) <i>Rompíveis</i>		Etilcelulose (EC) Hidroxiopropilmetilcelulose (HPMC)
b) <i>Permeáveis</i>		Eudragit® RS
c) <i>Semipermeáveis</i>		Acetato de Celulose

a) Os polímeros rompíveis são polímeros moderadamente permeáveis que sofrem ruptura após exposição com o meio intestinal, libertando o conteúdo para o espaço exterior. Exemplos destes polímeros são a etilcelulose (EC) e o hidróxidopropilmetilcelulose (HPMC).<sup>6,13,17</sup>

b) Os polímeros permeáveis são formados por polímeros insolúveis em água, como por exemplo, o Eudragit® RS. O fluido do meio intestinal entra para o comprimido, dissolvendo o fármaco.<sup>13</sup>

c) Nos polímeros semipermeáveis, o meio aquoso entra no comprimido devido à pressão osmótica, dissolvendo o fármaco. Quando a pressão osmótica iguala a pressão hidrostática, formam-se poros na película do comprimido conduzindo à expulsão do princípio ativo para o meio exterior. O acetato de celulose é um exemplo de polímero semipermeável.<sup>13,17</sup>

Um aspeto importante a considerar neste tipo de formulações é o seu comportamento errático quando há variações na motilidade do trato gastrointestinal. Para ultrapassar esta limitação, estas formulações podem ser combinadas com polímeros sensíveis ao pH (referido no 1.3.1.), ou, com polímeros dependentes da degradação enzimática, ou ainda, incorporando pró-fármacos no seu interior.<sup>6</sup>

### 1.3.3. Sistema de degradação enzimática

Os sistemas de degradação enzimática são os mais efetivos no tratamento da DII pois a sua degradação é independente das condições do meio envolvente (pH, motilidade intestinal e volume intestinal). Nestes sistemas, o polímero é metabolizado pelas enzimas provenientes da microflora intestinal, libertando o princípio ativo para o meio intestinal. As glucoronidases, a arabonosidase, a amílase, a pectinase e a nitroreductase são exemplos de enzimas provenientes da microflora intestinal.<sup>6</sup>

Foram desenvolvidas formulações de mesalazina incorporada em polissacarídeos que se degradam devido à ação enzimática, tal como os alginatos, as pectinas, a amilose e o quitosano. Nestas formulações, verificou-se a libertação precoce da mesalazina em locais superiores do TGI devido à degradação da amilose e das pectinas pelas enzimas aí existentes. O quitosano demonstrou ser o polissacarídeo mais promissor no desenvolvimento destas formulações, devido à sua carga superficial e à sua bioadesividade para a mucosa intestinal.<sup>6</sup>

### 1.3.4. Pró-fármacos

No cólon são produzidas várias enzimas pela flora aí existente. Algumas enzimas específicas irão clivar o pró-fármaco, libertando a molécula ativa. Um exemplo de um pró-fármaco utilizado na DII é a sulfassalazina. Esta tem ligações azo que são clivadas pela enzima azorredutase produzida pelas bactérias anaeróbicas do cólon, libertando a mesalazina que é a molécula ativa. A sulfassalazina tem a vantagem de ser pouco absorvida no estômago e no intestino delgado, alcançando o cólon intacta. Por outro lado, como já referido anteriormente, este pró-fármaco tem uma elevada toxicidade devido à sulfapiridina.<sup>6</sup>

## **2. Estratégias mais recentes no tratamento da Doença Inflamatória Intestinal: Nanopartículas**

Apesar dos grandes avanços verificados no âmbito da DII, a terapia atualmente usada ainda apresenta várias limitações. Isto, deve-se, principalmente, à dificuldade em produzir uma formulação que se adeque às características do TGI dos doentes com DII.<sup>6</sup>

Uma das hipóteses mais recentemente estudadas para o tratamento da DII é o uso de formulações medicamentosas recorrendo à nanotecnologia.<sup>6</sup> Hoje em dia, a aplicabilidade da nanotecnologia no ramo da medicina está bem fundamentada e a sua utilização no tratamento da DII tem o propósito de melhorar as propriedades farmacocinéticas das substâncias ativas anteriormente usadas na terapêutica.<sup>18</sup>

A encapsulação de fármacos dentro de partículas de tamanho muito reduzido permite uma maior biodisponibilidade no local de ação pretendido e menor absorção sistêmica. Assim, será necessário usar menor quantidade de fármaco para obter o efeito terapêutico desejado. Desta forma, é possível aumentar a eficácia e diminuir a toxicidade dos fármacos prescritos nesta doença.<sup>19</sup>

Nos pontos seguintes da presente monografia será feita uma contextualização relativa às características gerais das nanopartículas (NPs) e, posteriormente, serão abordados os novos sistemas de libertação de fármacos no cólon, recorrendo às nanopartículas como uma estratégia inovadora no tratamento da DII.

### **2.1. Características fundamentais das nanopartículas**

As nanopartículas têm um tamanho de partícula entre 1nm e 100nm e a sua produção pode ser feita através da união entre material micromolecular, “bottom-up”, ou através de sucessivas fragmentações de macromoléculas, “top-down”, permitindo a encapsulação do princípio ativo.<sup>18,19</sup> Vários fatores determinam a eficácia da terapêutica das NPs, nomeadamente: o tamanho, a composição e a geometria.<sup>18</sup>

#### **2.1.1. Tamanho da partícula**

O reduzido tamanho de partícula das nanopartículas permite que estas consigam entrar facilmente nas células alvo. De fato, as NPs são eficientes a atravessar a membrana de células

do sistema imunitário, tal como os macrófagos e as células dendríticas e, também, das células da camada epitelial.<sup>18</sup>

Por outro lado, a área de superfície das NPs é muito grande e por isso a área de contacto das NPs com as células alvo é muito maior do que noutras formulações de libertação de fármacos e, conseqüentemente, isto irá aumentar a eficiência do princípio ativo no local de ação.<sup>15,18</sup>

### 2.1.2. Composição

A composição da superfície das NPs pode ser de origem biológica, quando inclui materiais biológicos como os fosfolípidos, ou química, quando inclui polímeros ou metais. A composição das NPs influencia a sua interação com as células alvo.<sup>18</sup> Por exemplo, a carga da superfície, a polaridade e a porosidade das NPs são aspetos importantes, dependentes da constituição da superfície das NPs, que influenciam o seu comportamento. A carga superficial tem influência na estabilidade entre nanopartículas, evitando que estas formem agregados entre si.<sup>18</sup> Além disso, a carga superficial influencia as interações estabelecidas entre as NPs e a mucosa intestinal. Por exemplo, as NPs com carga negativa têm mais afinidade para aderir à mucosa inflamada, característica da DII.<sup>2,7,18</sup> Relativamente à polaridade das NPs, esta vai influenciar a absorção das NPs em determinadas regiões do intestino, por exemplo, uma NP hidrofílica vai ser melhor absorvida na camada da mucosa intestinal do que as NPs hidrofóbicas.<sup>18</sup> No que concerne ao grau de porosidade das NPs, este vai ser um fator a ter em conta na formulação de sistemas de libertação modificada, porque a estabilidade dos nanoporos influenciam a cinética de libertação do fármaco.<sup>2,7,18</sup>

### 2.1.3. Geometria

As diferentes formas geométricas das NPs vão determinar a sua afinidade para uma célula alvo devido à sua superfície de contato. As NPs podem ter a forma esférica (ex: lipossomas) ou tubular (ex: nanotubos). Por outro lado, as geometrias das NPs também podem ter um efeito biológico nas células. A título de exemplo, a sílica quando é cristalina pode conduzir ao rompimento dos lisossomas enquanto que a sílica amorfa não provoca nenhuma alteração a nível dos lisossomas.<sup>18</sup>



## **2.2. Sistemas de libertação de nanofármacos recentemente estudados para aplicação na DII**

### 2.2.1. Sistemas baseados no tamanho de partícula

Os sistemas de libertação de fármacos baseados no tamanho de partícula foram estudados com o objetivo de ultrapassarem barreiras biológicas e libertarem o seu conteúdo em células alvo.<sup>18</sup> De fato, a redução do tamanho da partícula para a escala dos nanómetros facilita a endocitose pelos macrófagos e células dendríticas de NPs no tecido inflamado.<sup>8,18</sup> Consequentemente, as nanopartículas vão libertar o fármaco no meio intracelular destas células do sistema imunitário, melhorando a eficácia da terapêutica.<sup>8</sup>

Por outro lado, a camada epitelial intestinal possui células M que são muito permeáveis a partículas de tamanho reduzido, conduzindo as NPs aos macrófagos subjacentes a estas.<sup>15</sup> As NPs como sistema de libertação de fármacos para a DII têm a vantagem de evitar que os fármacos sejam rapidamente eliminados em caso de diarreia intensa, como acontece frequentemente nos doentes com DII.<sup>2,9</sup>

No entanto, não há nenhum estudo que evidencie que os sistemas de libertação de fármacos baseados exclusivamente no tamanho reduzido das NPs tenham efeito terapêutico especificamente no cólon inflamado, pondo em causa a sua segurança. Assim sendo, outras propriedades como a carga superficial e outros sistemas acoplados às nanopartículas deverão ser estudados para que a terapêutica na DII possa ser dirigida para o cólon.<sup>2</sup>

### 2.2.2. Sistemas dependentes da Carga Superficial

Como já foi explicado anteriormente, a carga da superfície das NPs influencia a interação destas com a camada mucosa. De fato, as substâncias presentes na superfície das NPs poderão ter carga negativa ou positiva e, assim, estabelecer interações electrostáticas com a camada da mucosa do cólon. Assim, consoante a carga da mucosa inflamada do cólon nos doentes com DII, é possível formular NPs direcionadas para esta a mucosa. As NPs com carga positiva denominam-se mucoadesivas e por bioadesivas, as que possuem carga negativa à superfície.<sup>2</sup>

#### 2.2.2.1. Mucoadesivos

A mucina, como anteriormente referido, é uma proteína constituinte do muco e é muito segregada em presença de inflamação na mucosa. Esta proteína é carregada negativamente e,

por isso, interage fortemente com NPs de carga positiva. Devido a esta interação, a mucina impede que as NPs de carga positiva atravessem a camada da mucosa, ficando estas retidas no muco viscoso da camada epitelial. Por outro lado, as NPs de carga positiva têm uma grande acumulação nas zonas inflamadas do cólon, comparativamente com as zonas saudáveis, devido à densa camada de muco aí existente. Consequentemente, as NPs de carga positiva poderão ser, posteriormente, fagocitadas pelos macrófagos existentes nas zonas inflamadas e, assim, libertar o princípio ativo no interior dos macrófagos, constituindo uma das grandes vantagens da utilização de mucoadesivos na libertação de fármacos na DII.<sup>2,20</sup>

Para avaliarem o comportamento dos mucoadesivos no TGI, Thirawong *et al* utilizou complexos de Lipossomas com pectina, substância catiónica, em modelos de Ratos Saudáveis.<sup>2</sup> O estudo comprovou que estas substâncias catiónicas aumentam o tempo de retenção das NPs no TGI, formando-se pequenos agregados. Contudo, o estudo também evidenciou que estas NPs ficam maioritariamente retidas no intestino delgado e, conseqüentemente, apenas uma pequena percentagem atinge o cólon. Assim, é necessário haver mais estudos que complementem o tratamento da DII através de nanopartículas de carga positiva.<sup>2</sup>

#### 2.2.2.2. Bioadesivos

Os bioadesivos (NPs de carga negativa) foram formulados devido à elevada concentração de proteínas catiónicas, como a transferrina e as proteínas catiónicas dos eosinófilos, nos tecidos inflamados, permitindo, assim, o estabelecimento de interações electrostáticas.<sup>2</sup>

Ao contrário do que acontece nos mucoadesivos, os bioadesivos vão penetrar mais facilmente no epitélio devido à menor interação electrostática que estabelecem com o muco.<sup>2,20</sup>

Para estudar a eficácia do uso dos bioadesivos, Beloqui *et al* desenvolveu um sistema de libertação de budesonida recorrendo ao uso de Vetores Lípidos Nanoestruturados (NLCs) aniónicos em ratos com colite induzida por dextrano sulfato de sódio (DSS).<sup>2,21</sup> O estudo demonstrou que o complexo Budesonida-NLC reduziu significativamente a inflamação na camada da mucosa, devido à diminuição da infiltração dos neutrófilos e também das citocinas pró-inflamatórias. Ainda que os bioadesivos se encontrem em fase pré-clínica, este estudo revelou que os bioadesivos poderão ser formulações promissoras no tratamento da DII.<sup>2</sup>

### 2.2.3. Sistemas de nanopartículas com ligandos acoplados à superfície.

De forma a aumentar a seletividade das NPs para o cólon, os investigadores têm vindo a desenvolver ligandos acoplados à superfície das NPs, tal como anticorpos monoclonais e peptídeos, com especificidade para os recetores das células inflamadas presentes no cólon.<sup>2,8</sup>

#### a) NPs acopladas a lectina do tipo c

Os recetores de lectina do tipo c (CLRs) são expressos em células imunitárias como os monócitos, macrófagos e células dendríticas. Estes recetores reconhecem hidratos de carbono específicos presentes nos antigénios, induzindo a fagocitose dos antigénios e a produção de citocinas pró-inflamatórias. Em presença de uma inflamação no cólon, há uma sobreexpressão dos recetores CLRs. Devido a esta sobreexpressão, foram desenvolvidas NPs acopladas com lectina do tipo c com o objetivo de aumentar a seletividade destas nanopartículas para as células imunitárias presentes nos locais de inflamação do cólon e assim, aumentar a eficácia da terapêutica no tratamento da DII.<sup>8,22</sup>

#### b) NPs acopladas a anticorpo anti-TfR

O recetor da transferrina (TfR) está sobreexpresso no tecido inflamado do cólon de doentes com DII. Este recetor está presente nas regiões da membrana basolateral e apical dos enterócitos e, também, nos linfócitos e macrófagos.<sup>2,8</sup>

Um estudo levado a cabo por Harel *et al* desenvolveu um anticorpo anti-TfR acoplado a NPs com o objetivo de melhorar a seletividade do tratamento para as zonas inflamadas do cólon, tendo como alvo o TfR.<sup>3</sup> O complexo anti-TfR-lipossoma foi experimentado em modelos de rato induzidos com ácido 2,4,6-trinitrobenzenosulfónico (TNBS). O estudo demonstrou uma grande absorção deste complexo no tecido inflamado do cólon. Contudo, o lipossoma sofreu uma degradação significativa antes de chegar ao cólon e, por isso, serão necessários mais estudos para o desenvolvimento desta formulação como possível tratamento da DII.<sup>2,3</sup>

#### c) NPs acopladas a anticorpo anti-CD98

O CD98 é uma glicoproteína heterodimérica transmembranar que tem um papel importante na homeostase intestinal e, também, na resposta imunitária não específica. Esta glicoproteína está sobreexpressa nas células epiteliais do cólon e nos macrófagos na DII e é regulada pelas citocinas pró-inflamatórias.<sup>8,23</sup> A sua elevada expressão resulta numa perda de integridade da barreira epitelial intestinal e, conseqüentemente, aumento da permeabilidade

desta a antigénios.<sup>23</sup> Como vai ser descrito mais à frente na presente monografia (secção 2.2.4), foi desenvolvido um hidrogel para administração oral incorporando NPs acopladas a um anticorpo anti-CD98 com especificidade para a CD98 nas células epiteliais e dos macrófagos nos tecidos inflamados do cólon.<sup>8</sup>

d) NPs acopladas a manose

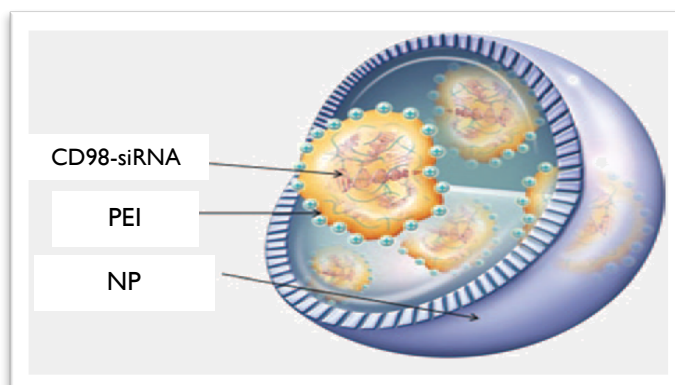
O recetor de manose é uma proteína transmembranar expressa nos macrófagos, sendo ativado através de moléculas que possuam na superfície compostos de manose.<sup>8,15</sup> Xiao *et al* sintetizou um polímero de manose catiónico que acoplou a NPs transportadoras de TNF- $\alpha$ -siRNA.<sup>8</sup> O estudo realizado comprovou a redução significativa dos níveis de TNF- $\alpha$  em ratos com colite induzida por DSS. Foi também possível constatar que estas NPs foram eficientemente transportadas em macrófagos, mas não ao nível da camada epitelial.<sup>15</sup>

## 2.2.4. Sistemas Biodegradáveis

Tendo em conta as alterações fisiológicas verificadas no intestino dos doentes com DII, os sistemas biodegradáveis foram desenvolvidos de forma a que este tipo de formulações estabeleça interações específicas com o ambiente característico do cólon destes doentes e assim, permitir a libertação dos fármacos apenas no local de ação.<sup>2,24</sup>

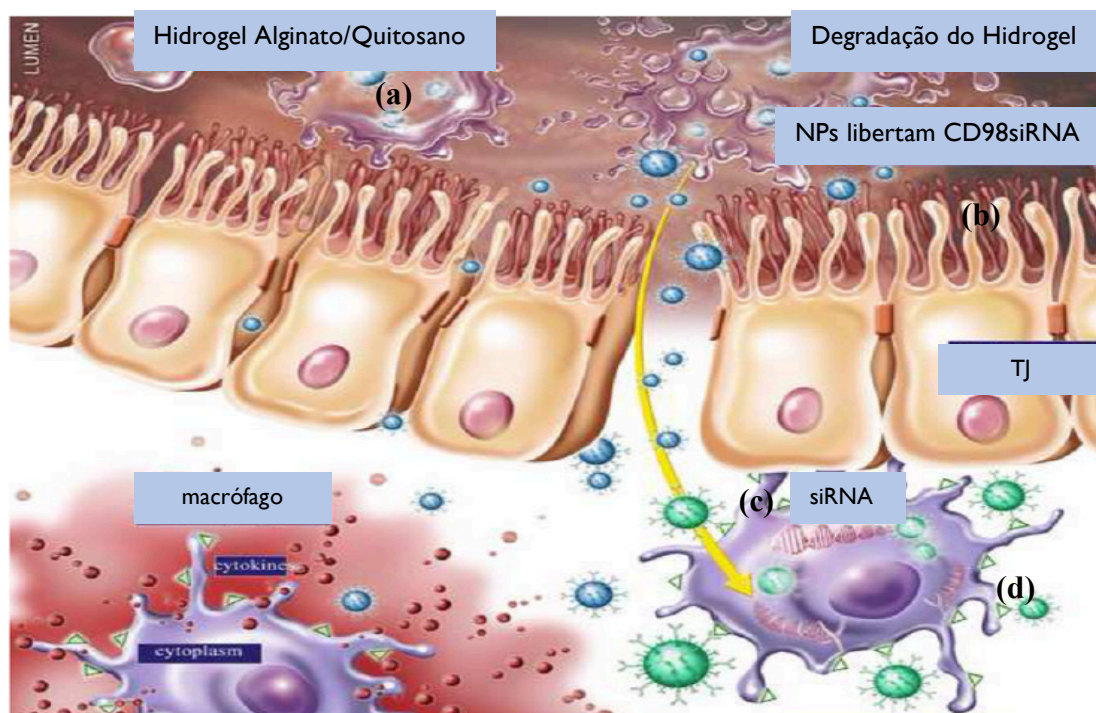
a) Hidrogel Alginato/Quitosano

Por exemplo, de forma a beneficiar do pH e das enzimas existentes no cólon, Laroui *et al* desenvolveu um hidrogel constituído por alginato e quitosano onde incorporou NPs com uma matriz de polietilenoimina (PEI) e CD98-siRNA, tal como representado na figura 2.<sup>2,25</sup> Um anticorpo anti-CD98 também é acoplado à superfície das NPs.<sup>25</sup>



**Figura 2:** Representação Esquemática de NP com CD98-siRNA envolvido numa matriz de PEI. Adaptado de [25]

O quitosano é um polissacarídeo catiónico e, por isso, estabelece facilmente interações electrostáticas, com a mucina.<sup>2,24</sup> Por outro lado, o quitosano é digerido por enzimas específicas do cólon. Este hidrogel degrada-se a um pH específico entre 5-6 que é o pH do cólon na DII, tal como é representado na figura 3.<sup>25</sup> O hidrogel Alginato/Quitosano tem a finalidade de proteger as NPs da possível degradação nas regiões superiores do TGI.<sup>2</sup>



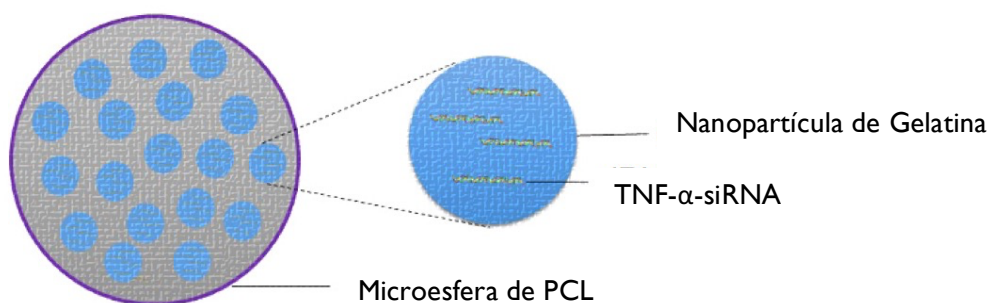
**Figura 3:** Representação esquemática do modo de ação do hidrogel constituído por alginato e quitosano **(a)**. O Hidrogel é degradado no lúmen intestinal devido à ação enzimática e ao pH, libertando as NPs com um anticorpo CD98 na sua superfície **(b)**. Estas atravessam as células da mucosa e ligam-se à glicoproteína CD98 expressa tanto na superfície das células epiteliais como nos macrófagos **(c)**. As NPs libertam o CD98-siRNA que vai atuar no local pretendido, silenciando os genes alvo **(d)**. Adaptado de [24]

O estudo anteriormente referido foi realizado em ratos com colite induzida por DSS verificou-se uma degradação de 3% do hidrogel antes de chegar ao cólon.<sup>25</sup> Este estudo também concluiu que o hidrogel reduziu significativamente a inflamação da mucosa intestinal, devido à diminuição da expressão das citocinas pró-inflamatórias IL-1 e IL-6, bem como, de CD98 e, por conseguinte, diminuiu o número de neutrófilos infiltrados no tecido inflamado.<sup>2,25,26</sup>

## b) NiMOs

Outro exemplo de formulação de sistema biodegradável usando as NPs para liberação de fármacos, é o desenvolvimento de um sistema multi-compartimental que incorpora nanopartículas em microesferas para administração oral (NiMOS). Estas NPs de gelatina foram encapsuladas numa matriz de policaprolactona (PCL), tal como representado na figura 4.<sup>14</sup> Esta matriz de PCL protege as NPs da degradação do ambiente ácido do estômago e é degradada lentamente pelas lipases intestinais, conduzindo a uma liberação prolongada das nanopartículas no lúmen. No lúmen, as NPs vão ser fagocitadas, posteriormente, pelas células do sistema imunitário aí existentes.<sup>2,8,27</sup>

A incorporação de um TNF- $\alpha$ -siRNA específico no sistema NiMOS, esquematizado na figura 4, foi estudada em ratos estimulados com DSS de modo a silenciar os genes do TNF- $\alpha$ . O estudo demonstrou que utilizando esta tecnologia, há uma diminuição da síntese de TNF- $\alpha$  mRNA e, assim, uma redução da secreção de TNF- $\alpha$  pelos macrófagos. Também há diminuição da concentração de outras citocinas pró-inflamatórias (IL-1 e IFN- $\gamma$ ) e, conseqüentemente, houve uma redução da inflamação do cólon. Devido ao sucesso deste estudo, futuramente, poderá integrar a terapêutica da DII.<sup>2,6,8,27</sup>



**Figura 4:** Representação esquemática do sistema NiMOS constituído por microesferas de PCL e incorporando nanopartículas de Gelatina. As NPs utilizam no seu interior a tecnologia de siRNA para silenciar os genes do TNF- $\alpha$ . Adaptado de [15]

## c) SiNP

As nanopartículas de sílica (SiNP) são outro exemplo de sistemas biodegradáveis atualmente estudados pelos investigadores como tecnologia promissora no tratamento da DII.<sup>2</sup>

A sílica é uma das substâncias mais usadas na medicina nos últimos anos, tendo a vantagem de estabelecer facilmente ligações com outros compostos. Um exemplo disso, é a união do fármaco 5-ASA à superfície da SiNP, mediante uma ligação peptídica. Esta associação

é vantajosa porque a superfície da NP torna-se mais hidrofóbica, sendo pouco degradada pelas enzimas que circulam no fluido gastrointestinal. Por outro lado, a molécula 5-ASA-SiNP tem uma conformidade estérica de difícil acesso à maior parte das enzimas digestivas. Devido a isto, o fármaco vai sendo pouco libertado ao longo do TGI. Quando estas nanopartículas alcançam o cólon, as esterases vão quebrar a ligação peptídica, conduzindo à libertação do fármaco no local de ação. Esta formulação tem a vantagem de impedir a libertação precoce do fármaco.<sup>2,8</sup>

#### 2.2.5. Sistemas Redox

Devido ao desequilíbrio imunológico evidenciado na DII, a secreção de espécies reativas de oxigénio aumenta consideravelmente nos locais de inflamação. Assim beneficiando das características deste ambiente os investigadores têm vindo a desenvolver NPs com polímeros sensíveis às espécies oxidativas, tal como NPs de *Thioketal* (TKNs).<sup>2,6</sup>

Foi neste contexto que Wilson *et al* desenvolveu TKNs para entrega de TNF- $\alpha$ -siRNA em modelos de ratos estimulados com DSS.<sup>2</sup> As TKNs possuíam também um lípido catiónico de *1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium-propane* (DOTAP) que confere à NP uma maior adesão ao muco e impede a endocitose precoce do siRNA. Este estudo resultou numa diminuição de mRNA de TNF- $\alpha$  e, também, numa redução da expressão das citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e IFN- $\gamma$  e, conseqüentemente, uma diminuição significativa da inflamação do cólon.<sup>2,15</sup>

### 3. Considerações Finais

A Doença Inflamatória Intestinal é uma patologia crônica e recidivante que afeta o trato gastrointestinal dos doentes. Embora a etiologia da DII ainda não seja totalmente conhecida, pensa-se que fatores ambientais e genéticos contribuam para o seu desenvolvimento.

Os doentes com DII apresentam várias alterações fisiológicas a nível intestinal, tais como, a diminuição do pH do cólon, aumento da viscosidade do muco intestinal, perda da integridade da mucosa intestinal, alteração da biodiversidade da microbiota intestinal, do volume intestinal e, também, do trânsito intestinal. Todas estas alterações fisiológicas desencadeiam nos doentes com DII vários sintomas, como por exemplo, diarreia crônica.

Atualmente, os fármacos mais usados na terapêutica da DII são os aminosalicilatos, os corticosteroides e os imunossupressores. Ainda que estes fármacos constituam o tratamento mais usado nos doentes com DII, os sistemas convencionais de entrega destes fármacos no local de ação ainda são pouco eficazes, apresentando fraca seletividade para o cólon. Devido às desvantagens apresentadas pelos sistemas convencionais, torna-se urgente desenvolver outras estratégias no transporte de fármacos com maior eficácia no tratamento da DII. Os estudos mais recentes indicam que as nanopartículas, como sistema de entrega de fármacos, poderão ser uma alternativa vantajosa no tratamento da DII, devido às características que as define: o tamanho de partícula, a composição e a geometria.

A nanoencapsulação de fármacos permite protegê-los da degradação do pH do estômago e, também, incorporar polímeros na superfície das nanopartículas que vão atuar especificamente na mucosa intestinal inflamada. Desta forma, vários sistemas de entrega de fármacos, utilizando as nanopartículas, têm vindo a ser desenvolvidos, baseando a sua conceção no tamanho de partícula, na carga superficial da mucosa, nas espécies oxidativas formadas na inflamação e, em recetores específicos que as células imunitárias presentes no tecido inflamado possuem.

Todos os estudos realizados com as NPs, com o objetivo de tornar o tratamento destinado à DII mais eficaz, ainda se encontram em fase pré-clínica, representando uma hipótese promissora no tratamento destes doentes. Contudo ainda é necessário realizar mais estudos neste âmbito.

O farmacêutico, como profissional de saúde, deve saber reconhecer alguns dos sintomas que os doentes com DII apresentam, para que possa encaminhar estes possíveis doentes ao médico, possibilitando que o médico realize um diagnóstico preciso e precoce. Por exemplo, a diarreia é um sintoma típico dos doentes com DII e, por isso, o farmacêutico deve procurar saber a duração desta, a frequência, a severidade e a coloração das fezes. O farmacêutico



também deve estar preparado para responder às necessidades dos doentes com DII, por exemplo, em caso de diarreia deve recomendar um conjunto de medidas a fim de assegurar a reposição dos fluidos e eletrólitos, nomeadamente, ingerir bastante água e soluções com eletrólitos e evitar bebidas como o café.

O farmacêutico hospitalar deve monitorizar os efeitos adversos experienciados pelos doentes que usem uma terapêutica para a DII.

Tanto o farmacêutico de farmácia comunitária como o farmacêutico hospitalar devem promover a adesão à terapêutica por parte dos doentes, conversando com eles e explicando-lhes no que consiste o tratamento, bem como, devendo alertar estes doentes para que informem um profissional de saúde sempre que surgirem efeitos adversos provenientes da terapêutica usada.

## 4. Referências Bibliográficas

- [1] HANAUER, S. - **Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities** - *Inflammatory Bowel Disease*, (2006), 12:S3–S9.
- [2] HUA, S., MARKS, E., SCHNEIDER, J. J., KEELY, S. - **Advances in oral nano-delivery systems for colon targeted drug delivery in inflammatory bowel disease: Selective targeting to diseased versus healthy tissue** - *Nanomedicine Nanotechnology, Biology and Medicine*, (2015), 11:1117–1132.
- [3] DEEPAK, P., PARK, S., EHMAN, E. - **Crohn's disease diagnosis, treatment approach, and management paradigm: what the radiologist needs to know** - *Abdominal Radiology*, (2017), 4:1068-1086.
- [4] MANRESA, M.C., TAYLOR, C.T. - **Hypoxia Inducible Factor (HIF) Hydroxylases as Regulators of Intestinal Epithelial Barrier Function** - *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, (2017), 3:303–315.
- [5] NAEEM, M., KIM, W., CAO, J., JUNG Y., YOO, J. W. - **Enzyme/pH dual sensitive polymeric nanoparticles for targeted drug delivery to the inflamed colon** - *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, (2014), 123:271–278.
- [6] TALAEI, F., ATYABI F., AZHDARZADEH, M., DINARVAND, R., SAADATZADEH, A. - **Overcoming therapeutic obstacles in inflammatory bowel diseases: A comprehensive review on novel drug delivery strategies** - *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, (2013), 49:712–722.
- [7] NIELSEN, O. H. - **New strategies for treatment of inflammatory bowel disease** - *Frontiers in medicine*, (2014), 1:3.
- [8] SI, X. Y., MERLIN, D., XIAO, B. - **Recent advances in orally administered cell-specific nanotherapeutics for inflammatory bowel disease** - *World Journal of Gastroenterology*, (2016), 22:7718–7726.
- [9] HUR, S., KANG, S., JUNG, H., KIM, S., JEON, H., KIM, I., LEE, J. - **Review of natural products actions on cytokines in inflammatory bowel disease** - *Nutrition Research*, (2012), 32:80-816.
- [10] ZUNDLER, S., NEURATH, F. - **Pathogenic T cell subsets in allergic and chronic inflammatory bowel disorders** – *Wiley – Immunological Reviews*, (2017), 278:263–276.
- [11] BASSOTTI, G., ANTONELLI, E., VILLANACCI, V., SALEMME, M., COPPOLA, M., ANNESE, V. - **Gastrointestinal motility disorders in inflammatory bowel diseases** - *World Journal of Gastroenterology*, (2014), 20:37–44.
- [12] ZHOU, M., HE, J., SHEN, Y., ZHANG, C., WANG, J., CHEN, Y. - **New Frontiers in Genetics , Gut Microbiota , and Immunity: A Rosetta Stone for the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease-** *BioMed Research International* - (2017), 2017:1-17.

- [13] AMIDON, S., BROWN, J. E., DAVE V. S. - **Colon-Targeted Oral Drug Delivery Systems: Design Trends and Approaches** – *American Association of Pharmaceutical Science* (2015) 16:731-741.
- [14] TAKEDATSU, H., MITSUYAMA, K., TORIMURA T. - **Nanomedicine and drug delivery strategies for treatment of inflammatory bowel disease** - *World Journal of Gastroenterology*, (2015), 21:11343–11352.
- [15] JIANG, X. - **RNA interference-based nanosystems for inflammatory bowel disease therapy** – *International Journal of Nanomedicine*, (2016) 11:5287-5310.
- [16] SILVA, J. A. A. – **Doença Inflamatória do Intestino: colite ulcerosa e doença de Crohn** – *Boletim do CIM* (2004), pp. 7–10.
- [17] MARONI, A., ZEMA, L., LORETI, G., PALUGAN, L., GAZZANIGA, A. - **Film coatings for oral pulsatile release** - *International Journal of Pharmaceutics*, (2013), 10:1-10.
- [18] VISCIDO, A., CAPANNOLO, A., LATELLA, G., CAPRILLI, R., FRIERI, G. - **Nanotechnology in the treatment of inflammatory bowel diseases** - *Journal Crohn's Colitis*, (2014), 8:903–918.
- [19] ANTON, N., JAKHMOLA, A., VANDAMME, T.F. - **Trojan Microparticles for Drug Delivery** – *Pharmaceutics*, (2012), 4:1–25.
- [20] MAISEL, K., ENSIGN, L., REDDY, M., CONE, R., HANES, J. - **Effect of surface chemistry on nanoparticle interaction with gastrointestinal mucus and distribution in the gastrointestinal tract following oral and rectal administration in the mouse** - (2016) 48–57.
- [21] BELOQUI, A., SOLINÍS, M. A., GÁSCON, A.R., ALMEIDA, A.J., PRÉAT, V. - **Nanostructured Lipid Carriers: promising drug delivery systems for future clinics** - *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, (2015).
- [22] HUTTER, J., ERICKSON, M., JOHANNSEN, T., KLOPFLEISH, R. - **Role of the C-Type Lectin Receptors MCL and DCIR in Experimental Colitis** – *PloS One*, (2014), 9(7): e103281
- [23] YADAV, V., VARUM, F., BRAVO, R., FURRER, E., BOJIC, D., BASIT, A. - **Inflammatory bowel disease: Exploring gut pathophysiology for novel therapeutic targets** – *Translational Research.*, (2016), 176:38-68.
- [24] LAROUI, H., RAKHYA, P., XIAO, B., VIEANNOIS, E., MERLIN, D. – **Nanotechnology in Diagnostics and Therapeutics for Gastrointestinal disorders.** – *National Institute of Health.*, (2012), 100:130–134.
- [25] LAROUI, H., GEEM, D., XIAO, B., VIENNOIS, E., RAKHYA, P., DENNING, T. - **Targeting Intestinal Inflammation With CD98 siRNA / PEI – loaded Nanoparticles** – *The American Society of Gene and Cell Therapy*, (2013), 1–12.

[26] LAROUI, H., DALMASSO, G., THI, H., NGUYEN, T. H. U., YAN Y., SITARAMAN, S. V - **Drug-Loaded Nanoparticles Targeted to the Colon With Polysaccharide Hydrogel Reduce Colitis in a Mouse Model** - *YGAST*, (2010), 138:843–853.

[27] KRIEGEL, C., ATTARWALA, H., AMIJI, M. - **Multi-compartmental oral delivery systems for nucleic acid therapy in the gastrointestinal tract** - *Advanced Drug Delivery Reviews*, (2012) 1-11.

## Parte II

### Relatório de Estágio Curricular | Farmácia Comunitária

*“...os utentes reconhecem-lhe proximidade, disponibilidade, confiança  
e, acima de tudo,  
dedicação e competência profissional...”*

In **Ordem dos Farmacêuticos**

## **Lista de Abreviaturas**

CEDIME	Centro de Documentação e Informação dos Medicamentos
FF	Farmácia Figueiredo
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Treats</i>

# I. Introdução

O estágio em Farmácia Comunitária é o culminar de todas as matérias que foram lecionadas ao longo dos 5 anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e na sua transposição para a realidade.

A farmácia comunitária é o lugar onde o farmacêutico tem contacto direto com a sociedade e, este, enquanto mestre do medicamento, desempenha um papel fundamental na promoção da saúde e no uso racional do medicamento.

Muitas pessoas recorrem à farmácia comunitária antes de se deslocarem às urgências/centro de saúde, fazendo com que o farmacêutico esteja na linha da frente dos cuidados de saúde prestados à população.

Em 2015 realizou-se um estudo sobre “Valor Social e Económico das Intervenções Públicas dos Farmacêuticos em Portugal” e conclui-se que o farmacêutico comunitário realiza 120 milhões de intervenções por ano, representando uma poupança de 401.4 milhões de consultas por ano nos centros de saúde e nos hospitais, gerando ainda uma poupança de 45 milhões em internamentos hospitalares, o que vem comprovar que o farmacêutico é indispensável para a saúde pública.<sup>1</sup>

Por esta ordem de ideias, considero o estágio em farmácia comunitária muito importante no meu percurso académico. É, a forma de poder consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo de toda a minha formação académica, levando a que esteja apta a no futuro poder responder às necessidades da população com mais eficiência e prontidão. Permitindo que nos confrontemos com a realidade, pondo à nossa disposição casos práticos que antes apenas estavam no papel.

Com este estágio em farmácia comunitária adquiri conhecimentos e competências (comunicação com o utente, resolução de casos práticos que foram surgindo, procedimentos de BackOffice) para que no futuro seja uma farmacêutica de excelência e saiba defender a minha profissão.

Escolhi a Farmácia Figueiredo (FF) pela sua exigência, rigor e excelência no aconselhamento ao doente e, também, pela sua simpatia para com o mesmo. Nesta farmácia, a promoção de saúde do utente é o agente motivador pelo qual toda a equipa vocaciona os seus esforços.

A FF foi fundada no ano de 1928 pelo Dr. José Figueiredo, tendo vindo sucessivamente a sofrer renovações. Atualmente é uma “farmácia em altura” ocupando 5 pisos, nos quais, 3 pisos são destinados ao utente, onde é compreendido o atendimento geral ao público, os produtos de homeopatia, fitoterapia, dermocosmética e, também, o espaço animal. A FF

oferece ainda serviços de podologia, nutrição, medição da pressão arterial e parâmetros bioquímicos. Além disso, também adere a várias atividades em benefício do utente.

A FF localiza-se na Rua da Sofia, considerada uma das ruas mais históricas de Coimbra, significando assim uma mais valia, pois todos os dias deslocam-se à farmácia pessoas que não são residentes, nomeadamente turistas, colocando à disposição diferentes casos práticos.

Durante o meu estágio curricular, tive a oportunidade de passar por diferentes tarefas dentro da farmácia: tarefas de BackOffice, atendimento ao público, medição da pressão arterial e parâmetros bioquímicos. Também me foram propostos vários desafios e questões de forma a melhorar o meu conhecimento técnico-científico, ainda me foi permitido participar nas reuniões diárias de equipa.

Neste relatório, vai ser feita uma análise crítica pelo meu percurso na FF através de uma análise SWOT, onde os pontos fortes e fracos vão ser escrutinados e procederei a uma reflexão sobre as oportunidades e ameaças. Também vão ser apresentados alguns casos práticos com que me confrontei durante o meu estágio na FF.

O meu estágio curricular na farmácia Figueiredo iniciou-se no dia 9 de janeiro de 2017 e terminou no dia 24 de abril desse mesmo ano. Trouxe no coração um enorme agradecimento a esta grande farmácia.



## **2. Análise SWOT**

A análise SWOT vem da língua inglesa que significa: **S** (Strengths) **W** (Weaknesses) **O** (Opportunities) **T** (Threats). Por outras palavras, a presente análise SWOT tem como objetivo fazer uma avaliação dos pontos fortes e fracos, bem como, das oportunidades e ameaças com que me confrontei durante o estágio.

### **2.1. Pontos Fortes (Strengths)**

#### **2.1.1. A equipa**

A Farmácia Figueiredo tem uma equipa que se caracteriza pela sua união e o seu espírito de entreajuda. Durante o meu estágio, senti que há entre todos uma relação de amizade, onde o ambiente familiar predomina, o que fez com que desde o início me sentisse à vontade para questionar sempre que alguma dúvida surgisse.

Como ponto chave para esta farmácia ter um bom funcionamento, e que eu levo para o meu futuro, é a grande comunicação que há entre os elementos: sobre situações que precisem de ser resolvidas, dúvidas técnico-científicas que surjam, etc. É uma equipa dinâmica e muito pró-ativa, procurando sempre novas atividades a realizar na farmácia.

Um dos pontos diferenciadores da FF é a simpatia dos seus funcionários para com os utentes. A equipa da FF têm para com os utentes um sentimento de empatia muito forte e tentam ajudá-los sempre que possível, nem que seja com um simples sorriso. Uma utente disse um dia: “vinha tão tristonha e saio daqui a sorrir”.

Como a maior parte das pessoas já são utente regulares na farmácia, sente-se sempre que há um ambiente familiar entre os funcionários e os utentes. Alguns destes apenas passavam para desejar um “bom dia”.

#### **2.1.2. Rigor no aconselhamento ao doente**

O aconselhamento farmacêutico com medidas farmacológicas e não farmacológicas e a promoção de hábitos saudáveis é imprescindível para que o doente alcance o sucesso no seu tratamento, contribuindo para o uso racional do medicamento.

A equipa da FF aborda cada utente de uma forma singular, todo o aconselhamento farmacêutico é adaptado e dirigido a cada utente. É assegurado que nenhum utente sai da farmácia com dúvidas ou com um aconselhamento incompleto.

Sempre que existe necessidade a equipa da FF colabora com os outros profissionais de saúde, seja no caso de surgir alguma dúvida relativamente à medicação ou se surgir um caso que requer maior conhecimento científico. A equipa procura sempre pesquisar o máximo de informação, em fontes como o CEDIME. A informação é depois partilhada e discutida entre todos, a fim de aconselhar o utente da forma mais correta possível.

O rigor no aconselhamento por parte da FF fez com que fosse mais exigente na informação cedida a cada pessoa.

### **2.1.3. Aprendizagem técnico-científica contínua**

Durante a minha permanência na FF a equipa sempre se mostrou motivada para me ensinar e incentivar a saber mais. Foram-me propostos alguns desafios sobre alguns temas que tinha de pesquisar e apresentar à equipa a informação reunida. Entre os desafios propostos, destaca-se a posologia das estatinas, cálculo da dosagem do Ben-u-ron e Brufen em pediatria e o que se poderia indicar para congestão nasal. Estes temas, além de me prepararem melhor para o atendimento, também me permitiram estar mais familiarizada com os produtos da farmácia.

A equipa também se preocupava em manter-me atualizada sobre estudos e circulares publicados, para isso, disponibilizavam-me a informação, tendo o desafio de expor oralmente o que havia aprendido.

A Dra. Capitolina Pinho, tendo grande experiência profissional e conhecimento científico, demonstrou-se fundamental na promoção do meu conhecimento enquanto futura profissional de saúde: devido às suas intervenções para com o utente, mostrou-me que o farmacêutico não é um simples “dispensador de medicamentos” e que muito pode fazer pela sociedade.

### **2.1.4. Modelo Kaizen**

Kaizen vem da língua japonesa que significa “mudar para melhor” sendo, por isso, “hoje melhor que ontem, amanhã melhor que hoje” uma das frases mais emblemáticas que descreve esta corrente filosófica. Por outras palavras, é um processo de melhoria contínua que pressupõe que todos os funcionários de um dado organismo estejam envolvidos de modo a maximizar a rentabilidade e a produtividade, bem como, a sua gestão e, conseqüentemente, a redução da despesa.<sup>2,3</sup>

Na FF, o Kaizen foi implementado pela Glintt e, ao longo do meu estágio, tive a oportunidade de conhecer melhor esta corrente filosófica e o modo como ela é traduzida na farmácia comunitária.

Havendo vários exemplos deste modelo por toda a FF, nesta farmácia os medicamentos sujeitos a receita médica com maior rotatividade encontram-se por detrás do balcão, permitindo assim, que o atendimento ao público flua melhor. É uma medida bastante vantajosa, principalmente por se tratar de uma “farmácia em altura” onde o BackOffice se encontra no piso inferior ao do atendimento, outro exemplo, da aplicação da filosofia de Kaizen que considere determinante são as reuniões diárias realizadas com todos os elementos da equipa. Nestas reuniões são tratados assuntos da farmácia como também são partilhados conhecimentos técnico-científicos, permitindo que todos os elementos fiquem a par de todos os conteúdos dentro da farmácia.

O fato da equipa ter permitido que eu assistisse às reuniões, teve um grande contributo positivo no meu estágio, sempre que existisse algum assunto de carácter científico pediam-me para fazer uma pequena apresentação sobre o tema. Esta possibilidade de assistir às reuniões e estes desafios foram fundamentais para a minha aprendizagem.

Também cooperei para a melhoria contínua da farmácia ao longo do meu estágio curricular: sugeri a criação de uma mensagem pré-definida no telemóvel da farmácia para enviar aos utentes a informar que o produto que tinham reservado já se encontrava na farmácia tendo sido a sugestão aceite; acrescentei ao cartão de registo dos parâmetros bioquímicos e da pressão arterial uma coluna para a anotação das pulsações e outra coluna para as horas a que eram feitas estas determinações.

### **2.1.5. Serviços diferenciadores**

Devido à grande necessidade de as farmácias comunitárias fidelizarem clientes, estas devem destacar-se entre as demais, contribuindo, todos os dias, para o bem-estar das populações, promovendo serviços diferenciados.

A farmácia Figueiredo trabalha arduamente para ser uma farmácia de referência entre a comunidade. Além dos vários e bons exemplos já citados no presente relatório, a farmácia Figueiredo aposta em merchandising próprio como, sacos, carteiras para receitas e produtos exclusivos, todos estampados com o logotipo da FF.

Uma das áreas de destaque da FF é o fato de escrever a posologia dos medicamentos e dos colírios num autocolante personalizado, salientando as informações mais importantes acerca da toma de medicamentos.

Os parâmetros bioquímicos medidos naquela farmácia bem como a tensão arterial acompanham sempre o doente com um cartão de registo dos valores próprio da farmácia.

Durante o meu estágio, a equipa incentivou-me a registar todos os valores de cada utente no computador, bem como, informação relevante que o utente tenha mencionado naquele dia, para que, desta forma, se consiga ter um historial mais completo.

A FF, também aposta, nas redes sociais para que os seus clientes saibam as novidades da sua farmácia: serviços, eventos, promoções e novos produtos. A sua página é bastante divulgada no ato da venda entre a comunidade mais jovem.

### **2.1.6. VALORMED**

A VALORMED foi criada em 1999 e tem como objetivo a gestão de resíduos das embalagens vazias e medicamentos fora de uso. Assim, os medicamentos deixam de ser tratados da mesma forma que os resíduos urbanos, havendo uma proteção do meio ambiente, bem como, contribuindo para que estes não fiquem tão acessíveis às populações, diminuindo assim a automedicação.<sup>4</sup>

Existem nas farmácias contentores da VALORMED onde os cidadãos podem depositar as suas embalagens de uma forma cómoda e segura, onde sabem que serão devidamente tratados.<sup>4</sup>

Mesmo já sendo os vários utentes que se dirigem à farmácia para deixarem os medicamentos fora de uso e/ou embalagens vazias, fui alertada para a consciencialização dos cidadãos da questão ecológica dos resíduos dos medicamentos.

## **2.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)**

### **2.2.1. Pouca preparação de medicamentos manipulados**

Os medicamentos manipulados englobam as fórmulas magistrais (quando o médico prescreve) e os preparados officinais (quando é preparado segundo a farmacopeia e o formulário galénico). Na produção destes, deve-se garantir que as instalações, matérias de embalagem, matérias-primas, entre outros parâmetros obedecem às boas práticas de preparação de medicamentos manipulados.<sup>6</sup>

O farmacêutico deve facultar ao doente todas as informações relevantes para a toma deste tipo de medicamento: a posologia, modo de utilização, condições de conservação e prazo de validade.<sup>6</sup>

Apesar de ter grande curiosidade e ser uma das áreas que mais desperta o meu interesse em farmácia comunitária, não tive muitas oportunidades de observar a preparação de medicamentos manipulados, pois a procura de medicamentos manipulados na Farmácia Figueiredo não é grande, possivelmente, porque está afastada, por exemplo, de consultórios

privados de Dermatologia, que é a especialidade que mais prescreve medicamentos manipulados.

Considero que, enquanto futura farmacêutica, seria uma mais valia ter tido a oportunidade de realizar esta observação, contribuindo de forma exponencial para a minha formação, pois, mesmo encontrando-nos num caminho de industrialização dos medicamentos, e este ser cada vez mais o futuro, nunca irá conseguir suprir as necessidades de todos os cidadãos, irá sempre ser necessário a intervenção do farmacêutico.

### **2.2.2. Inexperiência com o Sifarma 2000**

A FF utiliza o software Sifarma 2000 na execução de tarefas de BackOffice e no atendimento. Este software apesar de ser muito utilizado pela maioria das farmácias, senti que era bastante confuso de utilizar, sendo também um programa pouco intuitivo. Assim, o curto espaço de tempo de aprendizagem e as várias funcionalidades, levantaram dificuldades na realização das tarefas da farmácia.

Mesmo que o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas proporcione aos seus alunos formações no Sifarma 2000, parece-me que é apenas com a experiência prática do dia a dia, que é possível trabalhar com este programa autonomamente.

O fato de ter pouca experiência prática com o Sifarma 2000 foi uma grande dificuldade nos primeiros tempos, ao estar mais focada na aprendizagem do seu funcionamento, descorei de outras áreas, nomeadamente as questões relacionadas com o atendimento.

Apesar de, todas as dificuldades sentidas, é um programa que facilita muito o trabalho nas farmácias, pois tem muitas funcionalidades tanto relacionadas com o atendimento em si, como questões técnico-científicas, historial dos utentes, encomendas aos fornecedores, etc.

### **2.2.3. Pouco conhecimento de medicamentos homeopáticos**

Um medicamento homeopático é composto por uma ou várias substâncias que em doses normais irá estimular os sintomas de uma dada condição de saúde para a qual ele é destinado. Por outras palavras, a homeopatia tem como princípio curar com a substância que provoca a doença.<sup>5</sup>

Apesar deste contrassenso, os medicamentos homeopáticos são obtidos através de sucessivas diluições de compostos de plantas, animais ou minerais até obter uma concentração incomensuravelmente baixa de principio ativo, fazendo com que o corpo reaja a esses estímulos.<sup>5</sup>

A FF dispõe de uma vasta gama de produtos homeopáticos e toda a equipa recebe formação sobre os seus fins terapêuticos. Também, por parte dos utentes, chegavam todos os dias à farmácia vários utentes com receitas de medicamentos homeopáticos.

Apesar dos produtos homeopáticos, segundo o Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto,<sup>5</sup> serem considerados medicamentos, constatei que a formação recebida nesta área, ao longo do meu Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, é ainda insuficiente, não me sentindo preparada para esta nova realidade. Esta insuficiente formação refletiu-se ao nível do atendimento. Sentindo-me, numa fase inicial, insegura no aconselhamento em relação a estes produtos, não me sentindo à vontade para responder a algumas questões por parte dos utentes. Estas dificuldades sentidas numa fase inicial, foram sendo superadas com a ajuda de todos os técnicos da FF.

## **2.3. Oportunidades (*Opportunities*)**

### **2.3.1. *Cross-selling e Up-selling***

Os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) ocupam a maior fatia das vendas das farmácias e são por isso uma fonte de rendimento importantíssima para estas. Contudo, devido às consecutivas descidas de preços dos mesmos, as farmácias tiveram que se adaptar à nova realidade através da criação de estratégias que maximizem as vendas e, ao mesmo tempo, aumentem o conforto e bem-estar dos utentes.

No meu estágio na FF foi-me proposto conjugar os produtos existentes na farmácia para determinadas condições de saúde e com isso melhorar o conhecimento acerca das possibilidades de produtos que se poderia indicar ao doente.

Também durante o atendimento foi-me transmitido formas de fazer up-selling com os produtos da farmácia.

Um ensinamento que levo para a vida, que me foi transmitido na FF, é que o conhecimento científico adquirido pelo MICEF é o fator principal pelo qual se consegue vender determinado produto. Por outras palavras, temos que conhecer o produto em todos os seus aspetos para o conseguirmos vender.

### **2.3.2. *Formações***

Durante o percurso que tive na farmácia Figueiredo foi-me dada a oportunidade de presenciar as formações internas sobre os novos produtos que foram sendo introduzidos na farmácia ao longo do estágio.

As formações foram bastante proveitosas, pois permitiram-me melhorar o meu conhecimento científico enquanto futura profissional de saúde e estar mais à vontade para aconselhar o utente.

Sendo estagiária da FF tive a oportunidade de ir a duas formações, fora do horário do estágio, sobre dispositivos de inalação e dermocosmética.

Considero crucial frequentar estas formações, pois permitiram-me contactar com profissionais de saúde especializados nos temas supracitados e também com pessoas de outras farmácias, permitindo assim uma troca de conhecimentos e ideias entre todos os participantes.

### **2.3.3. Desenvolvimento de um panfleto (Glaucoma)**

O glaucoma é uma condição que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, tendo maior representatividade na população acima dos 40 anos e, por isso, esta faixa etária deve ser alertada para a realização de exames oftalmológicos.

Atualmente, os fármacos usados no tratamento farmacológico para o Glaucoma, como o timolol, interagem com muitos outros fármacos e, por isso, esta situação torna-se delicada quando estamos em presença de uma pessoa polimedicada.

A maioria dos utentes que frequentam a FF são idosos polimedicados, sendo crucial informar o utente dos cuidados diários a ter com a terapia farmacológica para o glaucoma e alertá-lo para mencionar do uso concomitante de outros medicamentos ao médico ou farmacêutico.

Um dos ensinamentos que me foram transmitidos é que o sucesso do tratamento para o glaucoma passa pela administração correta do colírio. Assim, o farmacêutico deve, numa primeira fase do tratamento, incentivar o utente administrar o colírio na farmácia para que deste modo possa evidenciar os pontos críticos da sua aplicação.

Foi neste âmbito que a Dra. Capitolina Pinho propôs desenvolver um panfleto (anexo I) que esclareça o doente com glaucoma, ajudando-o a melhorar a sua qualidade de vida.

### **2.3.4. Homeopatia e Fitoterapia**

Como já foi referido anteriormente no presente relatório, os produtos homeopáticos são largamente dispensados na FF, há cada vez mais pessoas que recorrem a medicinas alternativas e a medicamentos naturais, por acreditarem na sua eficácia e que não têm tantos riscos para a saúde como os medicamentos convencionais.

A FF tem ao seu dispor uma grande variedade de medicamentos homeopáticos e à base de plantas e a sua equipa encontra-se bem preparada para aconselhar e responder às dúvidas dos seus utentes.

Foi importante, durante o meu estágio, contactar com esta realidade, não possuía muitos conhecimentos acerca de homeopatia, mas com a ajuda da informação disponibilizada pela equipa da FF fui adquirindo novos conhecimentos sobre esta área da Medicina.

Ao longo do MICF adquirimos conhecimentos de fitoterapia que depois se consolidam no atendimento ao público. A fitoterapia tem um grande impacto na nossa sociedade, contudo é necessário ter grande conhecimento nesta área para perceber as interações das plantas com medicamentos, principalmente entre pessoas polimedicadas. Por outras palavras, o que é natural, não é inofensivo.

## **2.4. Ameaças (*Threats*)**

### **2.4.1. Variedade de Produtos Existentes**

Uma das dificuldades que mais senti durante o estágio foi a enorme variedade de produtos que uma farmácia pode conter e perceber quais são mais indicados para aconselhar a cada utente. Durante os 5 anos do MICF aprofundam-se conhecimentos relativamente ao princípio ativo e seu mecanismo de ação. Contudo, quando somos confrontados com a realidade, existem uma panóplia de marcas com o mesmo princípio ativo ou que são um *upgrade* de medicamentos anteriormente introduzidos no mercado.

Ademais, percebi que o farmacêutico tem de estar informado acerca de novos produtos no mercado, porque muitos utentes vão à farmácia à procura de produtos que viram na publicidade ou que algum amigo indicou.

Sendo assim, por vezes, senti que não fiz um atendimento tão bom como gostaria por desconhecimento relativamente ao produto, contudo o estágio foi muito enriquecedor nesse sentido pois adquiri maior conhecimento relativamente ao que o mercado tem para oferecer.

### **2.4.2. Tempo Reduzido do atendimento**

A FF apesar de ser uma farmácia fisicamente pequena, é uma farmácia com muita afluência de utentes e alguns têm maior tempo disponível para estar na farmácia que outros. Por conseguinte, nos momentos em que a farmácia estava com muitos utentes, senti que não podia dispensar demasiado tempo com os utentes como faria quando a farmácia está mais calma.

Nos momentos de maior afluência de utentes percebi a grande importância de saber onde cada medicamento se encontra na farmácia e valorizei o tempo despendido, numa parte inicial do estágio, em ordenar os medicamentos nas gavetas. Isto permitiu-me que no



atendimento ao público soubesse onde está cada medicamento e desta forma fosse mais rápida.

### **2.4.3. Comunicação com o utente**

No estágio em farmácia comunitária aprendi que cada utente deve ser tratado de uma forma singular e que o processo de comunicação difere de utente para utente. Senti que a comunicação não é uma aptidão que se aprende e sim, desenvolve-se. Como cada utente é diferente, com patologias diferentes, com formas de estar e educação diferentes, o atendimento deve ser dirigido a cada utente. Contudo, também aprendi que a simpatia e a calma são uma arma poderosa, que leva cada utente, independente do seu estado psíquico e/ou físico, a ouvir o que o farmacêutico tem para lhe dizer.

## **3. Casos práticos**

### **3.1. Caso prático I: Pediculose**

Uma Senhora com 30 anos dirige-se à farmácia com queixas de comichão na cabeça, principalmente nas zonas por detrás das orelhas. Refere ainda que recentemente esteve a brincar com a sobrinha que tinha tido piolhos há pouco tempo.

Como medida farmacológica foi-lhe recomendado Paranix® champô que apresenta na sua composição óleos minerais que eliminam os piolhos e lêndeas por asfixia e desidratação. Foi-lhe recomendado aplicar o champô no cabelo seco, massajando uniformemente, tendo especial atenção nas zonas do pescoço e por detrás das orelhas, deixando atuar durante 10 minutos. De seguida, enxagua-se o cabelo e removem-se os piolhos e lêndeas com a ajuda de um pente metálico que acompanha o produto.

Foi também recomendado à senhora que deveria voltar a aplicar o produto após 7 dias porque os ovos que poderão ter permanecido no cabelo poderão ter eclodido.

Também foi recomendado aplicar Paranix® Repel Spray que tem na sua constituição óleos de Neem e de Tomilho e tem a finalidade de repelir os piolhos e dessa forma prevenir um novo contágio. Este produto aplica-se antes de sair de casa, no cabelo seco e insistir na nuca e por detrás das orelhas.

Como medidas não farmacológicas, foi-lhe indicado lavar a roupa a 60°C, mudar frequentemente os lençóis e toalhas, evitar a troca de objetos pessoais.

Para que a utente não lhe surgisse dúvidas durante o tratamento feito em casa ainda lhe foi disponibilizado um panfleto sobre os cuidados a ter na pediculose.

### **3.2. Caso prático 2: Onicomicose**

Um senhor de 35 anos surge na farmácia com queixas de engrossamento na unha que suspeita ser uma onicomicose, não apresentando *Diabetes Mellitus*.

Foi-lhe recomendado um tratamento com Excilor® verniz que tem na sua composição ácido acético que vai alterar o pH na unha tornando o meio desfavorável ao crescimento do fungo. Também lhe foi informado que o tratamento deve ser feito 2 vezes ao dia (manhã e noite), devendo lavar bem o pé e secá-lo antes da aplicação do produto. O produto deve ser aplicado cobrindo toda a superfície da unha.

Advertiu-se que os resultados do tratamento antifúngico são sempre demorados e que só são visíveis com o crescimento da unha, sendo recomendado a utilização do produto, pelo menos, 3 meses.

Também foi aconselhado ao senhor um anti-fúngico em pó à base de sertocozol (Dermofix® em pó) para colocar nos sapatos à noite, a fim de eliminar o fungo no calçado e prevenir novas recidivas de onicomicose.

Como medidas não farmacológicas foi-lhe indicado que não usasse os mesmos sapatos todos os dias, secar bem os pés após o banho e, se possível, não usar sapatos fechados.

### **3.3. Caso prático 3: Calosidades**

Uma senhora de 50 anos queixa-se de dores nos pés quando usa sapato alto e, quando pressiona a área inferior dos dedos, sente duro e dói. Não apresentando *Diabetes Mellitus* nem hipersensibilidade ao ácido salicílico.

Foi-lhe indicado um tratamento à base de ácido salicílico (Calicida Indiano® pomada), que tem uma ação queratolítica. Foi-lhe referido que deve aplicar o produto de manhã e à noite, durante 5-6 dias, de modo a que o calo fique totalmente coberto. Deve-se deixar secar bem e aplicar um penso rápido por cima do calo. Foi alertado para que a senhora não forçasse a remoção do calo, porque no fim do tratamento o calo saíria por si. Para facilitar a saída do calo, deverá colocar o pé em água quente.

Como medidas não farmacológicas foi-lhe recomendado que usasse calçado confortável, meias sem costura e que massajasse os pés regularmente.

### **3.4. Caso prático 4: Infecção Urinária**

Uma senhora de 30 anos vai à farmácia com uma receita médica de fosfomicina 3000mg granulado para solução oral, antibacteriano recomendado para o tratamento de infecções do trato urinário. Menciona também que tem infecções urinárias bastante recorrentes, causando muito ardor e dor.

A fosfomicina foi-lhe cedida, sendo recomendada a sua toma com o estômago e bexiga vazios para uma maior eficácia do tratamento.

Como forma de prevenção de novas recidivas foi-lhe indicado um suplemento alimentar (Cranfort®) à base de arando americano, que contém proantocianidinas do tipo A, que acidifica a urina e impede que as bactérias, como a *Escherichia Coli*, adiram às paredes das vias urinárias e proliferem, causando nova infecção. Deve-se ingerir, pelo menos, 2 copos por dia deste suplemento.

Como medidas não farmacológicas foi-lhe recomendado que ingerisse bastante água, usasse vestuário adequado, tivesse micções regulares.

## 4. Considerações finais

O estágio em farmácia comunitária foi um dos pontos altos dos 5 anos do MICEF, tendo contribuído para que aprofundasse os meus conhecimentos e os pudesse adaptar às situações do dia-a-dia.

Permitiu-me perceber que o farmacêutico é um agente indispensável de saúde pública e que tem uma enorme contribuição na sociedade. Muitas vezes, os utentes recorrem primeiro à farmácia antes de se deslocarem ao hospital e por isso, é exigido ao farmacêutico um conhecimento vasto de todas as áreas da medicina. O farmacêutico é imprescindível para o uso racional do medicamento.

A maior aprendizagem que se retira do estágio em farmácia comunitária é o contacto com o público. Enquanto futura farmacêutica, penso que é necessário saber estabelecer uma relação de confiança entre o utente e o farmacêutico, ter rigor no aconselhamento feito ao utente, procurando sempre ser o mais completo possível. Contribuindo, assim, para a eficácia do medicamento e melhoria da qualidade de vida do utente. É muito gratificante quando o utente passa pela farmácia para dizer um simples *obrigado por tudo, já estou melhor através do aconselhamento que foi feito*.

Foi um estágio verdadeiramente desafiante pois estive em contacto com áreas com as quais tinha pouco à vontade, estando em constante aprendizagem. Também me permitiu conhecer os medicamentos que existem no mercado e as alternativas a estes. Pude aprofundar conhecimentos em diversas áreas e ter prática no contacto com o doente.

O estágio curricular em farmácia comunitária permitiu ter mais à vontade e confiança no atendimento ao público, também ter sentido crítico em relação à dispensa de medicamentos. Por outro lado, percebi melhor como uma farmácia é organizada por detrás do balcão e qual o percurso do medicamento dentro da farmácia, para que, no momento do atendimento ao público o medicamento seja dispensado de uma forma eficiente e correta.

A equipa da farmácia figueiredo teve um papel fundamental no meu crescimento enquanto futura farmacêutica. Um grande *obrigada* pelo companheirismo e transmissão de conhecimentos. Sei que através deste estágio vou melhor preparada para enfrentar os desafios que me esperam no mundo profissional.

## 5. Referências bibliográficas

[1] ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Intervenções dos Farmacêuticos geram poupanças de 880 milhões**, 2015. [Acedido a 5 de Maio de 2017]. Disponível na Internet: [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid/ofWebInst\\_09/defaultArticleViewOne.asp?categoryID=2068&articleID=10115](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid/ofWebInst_09/defaultArticleViewOne.asp?categoryID=2068&articleID=10115)

[2] KAIZEN INSTITUTE – **Missão do Kaizen Institute** [Acedido a 17 de Maio de 2017]. Disponível na Internet: <https://pt.kaizen.com/home.html>

[3] PORTAL-ADMINISTRAÇÃO – **Kaizen, a filosofia de melhoria contínua** [Acedido a 17 de Maio de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.portal-administracao.com/2014/10/kaizen-filosofia-melhoria-continua.html>

[4] VALORMED – **QUEM SOMOS** [Acedido a 20 de Maio de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/5>

[5] INFARMED – **MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS** [Acedido a 2 de Junho de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/medicamentos-homeopaticos>

[6] INFARMED – **MEDICAMENTOS MANIPULADOS** [Acedido a 12 de Junho de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/inspecao/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>

# Anexo I

## Panfleto | Glaucoma

**MODO DE APLICAÇÃO DE COLÍRIOS**



- 1 Lave bem as mãos. 
- 2 Puxe a pálpebra inferior, formando uma bolsa. 
- 3 Deixe cair uma gota evitando que o contatogotas entre em contacto com o olho. 
- 4 Feche os olhos suavemente e, com a ponta dos dedos, pressione o canal lacrimal durante 1 minuto. 
- 5 Se utilizar mais do que um colírio, e se coincidirem à mesma hora da aplicação, deve deixar um intervalo de 10 minutos entre cada aplicação. 



Direção técnica  
Capitolina Figueiredo

Rua da Sofia, 107, 3000-390 Coimbra



Frente

**GLAUCOMA**

**1. O QUE É O GLAUCOMA?**

É uma doença que danifica o nervo óptico, conduzindo à perda progressiva de visão.

Pode classificar-se em:

- Glaucoma congénito
- Glaucoma de ângulo aberto
- Glaucoma de ângulo fechado

**2. QUAIS OS GRUPOS DE RISCO ?**

Idade


Etnia

História familiar

Diabetes

Uso crónico de corticoides



**3. É UMA DOENÇA FREQUENTE?**



**4. QUAIS OS SINAIS E SINTOMAS?**

Na fase aguda do glaucoma de ângulo fechado, os sintomas incluem:

- "Olho vermelho"
- Dor ocular
- Visão turva
- Pupila dilatada

Na fase crónica do glaucoma de ângulo aberto praticamente não há sintomas.

**5. COMO SE PREVINE?**

A partir dos 40 anos o exame ocular deve ser feito regularmente, especialmente nos grupos considerados de risco. Quanto mais cedo for detetado o glaucoma, maior será o sucesso do tratamento.

**6. QUAL É O TRATAMENTO?**

Nos glaucomas congénito e de ângulo fechado, o tratamento é essencialmente cirúrgico.

No glaucoma de ângulo aberto, o tratamento passa pela aplicação de colírios. Neste tipo de glaucoma é importante a adesão do doente à terapêutica, dada a ausência de sintomas.

Verso

## Parte III

### Relatório de Estágio Curricular | Indústria Farmacêutica

*“Quality Control is not confined to laboratory operations,  
but must be involved in all decisions which may concern  
the quality of the product.”*

In **EudraLex**, Vol.4, Cap. 6

## Lista de Abreviaturas

Água PPI	Água Própria para Injetáveis
CCF	Cromatografia em Camada Fina
CQ	Controlo de Qualidade
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FQ	[Controlo] Físico-Químico
GMP	Boas Práticas de Fabrico ( <i>Good Manufacture Practices</i> )
LV	Laboratórios Vitória
ME	Material de Embalagem
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
Micro	[Controlo] Microbiológico
MP	Matérias Primas
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Produto Acabado
PI	Produto Intermédio
PT	Procedimento de Trabalho
PVC	Policloreto de Vinil (do inglês, <b>P</b> oly <b>v</b> inyl <b>c</b> hloride)
SWOT	<i>Streghts, Weaknesses, Oportunities, Threats</i>



# **I. Introdução**

Com o objetivo de preparar os seus alunos do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) apresenta várias possibilidades de estágios curriculares, com vista a uma maior integração dos seus alunos no mercado laboral, entre os quais, o estágio em Indústria Farmacêutica.

Optei pelo estágio em Indústria Farmacêutica, com a intenção de reforçar e adquirir novas competências e novos conhecimentos.

Sempre considerei que a área do Controlo de Qualidade, é uma área desafiante e onde se está em constante aprendizagem. Assim, poder efetuar o meu estágio em Indústria Farmacêutica no Departamento do Controlo de Qualidade (CQ) nos Laboratórios Vitória (LV), pareceu-me um passo natural, já que é uma instituição de renome no mundo farmacêutico pelo seu rigor e excelência, e que daria resposta às minhas necessidades de aplicar as competências e conhecimentos adquiridos ao longo do MICF, bem como, de adquirir novas competências e novos conhecimentos.

## **I.1. A instituição**

Os Laboratórios Vitória foram fundados em 1941, desde a sua fundação preocuparam-se com a criação de um laboratório moderno e de excelência, que fosse uma referência a nível Nacional e que contribuísse para colmatar a carência de medicamentos em Portugal durante a segunda guerra mundial.

Desde a sua fundação têm desenvolvido vários medicamentos vocacionados para diferentes áreas. Sendo estes comercializados em larga escala tanto para o mercado nacional como internacional.<sup>1</sup>

Os Laboratórios Vitória assumem hoje uma posição de destaque no sector farmacêutico, apresentando rigor e qualidade nos seus procedimentos de trabalho (PT), bem como nos seus produtos desenvolvidos.

## **I.2. O Controlo de Qualidade**

A Organização Mundial de Saúde, OMS, define o controlo de qualidade, como todos os procedimentos realizados que certificam que as matérias primas (MP), o material de embalagem (ME), o produto intermédio (PI) e o produto acabado (PA), cumprem as especificações estabelecidas.<sup>2</sup>

O laboratório de Controlo de Qualidade deve trabalhar segundo as normas das boas práticas de fabrico (GMP, *good manufacture practices*), isto é, as instalações, o pessoal e os equipamentos devem cumprir os requisitos estabelecidos.<sup>3</sup>

O CQ assume uma importância relevante na Indústria Farmacêutica, porque todas as matérias-primas, o produto intermédio e acabado e, também, o material de embalagem não podem ser utilizados/comercializados, se não se submeterem a criteriosos testes de controlo, tendo de ser sempre aprovados por este departamento. Enquanto o CQ não der o seu consentimento, a produção não pode prosseguir com o fabrico do medicamento. Por outras palavras, o departamento do controlo de qualidade assegura e dá o parecer final acerca de cada lote de medicamentos, para que os mesmos cheguem ao consumidor com a máxima qualidade.

O laboratório do controlo de qualidade dos Laboratórios Vitória possui uma equipa altamente qualificada, experiente e muito dinâmica. Neste laboratório faz-se o controlo físico-químico (FQ) e microbiológico (Micro) das matérias-primas, do produto intermédio e acabado, sendo ainda examinados o material de embalagem e as águas utilizadas nos LV.

O meu estágio decorreu entre os meses de maio a julho, com um total de 464h. Durante o meu estágio, foi-me dada a oportunidade de passar pelos vários sectores supramencionados.

No presente relatório de estágio, vai ser feita uma análise SWOT acerca dos pontos fortes e fracos da minha jornada nos LV, bem como, as ameaças e as oportunidades que surgiram.

## 2. Análise SWOT

### 2.1. Pontos Fortes (*Strengths*)

#### 2.1.1. O espaço

O laboratório do controlo de qualidade encontra-se em *open space* à exceção da sala de análises microbiológicas. Os ensaios físico-químicos são realizados numa sala central, desta sala facilmente se tem acesso a outras salas de menores dimensões onde se realizam diferentes ensaios. Esta disposição permite que se possa ter contacto com os vários PTs existentes no laboratório do controlo de qualidade, e assim, compreender melhor o trabalho desenvolvido pelas diferentes equipas, permitindo ainda estabelecer um grande contacto com os vários membros das equipas.

Esta conceção de espaço, permitiu que a minha aprendizagem, nas tarefas que me foram propostas realizar, fosse muito facilitada, não havia qualquer obstáculo para questionar sempre que alguma dúvida me surgia, encontrando sempre uma resposta pronta para me ajudar.

#### 2.1.2. A equipa

A equipa do laboratório do controlo de qualidade é uma equipa muito dinâmica e unida, e todos contribuem para um bom ambiente de trabalho.

A equipa do laboratório, desde o meu primeiro dia de estágio, acolheu-me como se fosse mais um membro da equipa, nunca me fazendo sentir que era um elemento a mais, este acolhimento fez-me ter um grande à vontade para perguntar e observar as diferentes tarefas que cada elemento da equipa desempenhava.

Todos os elementos da equipa tinham sempre disponibilidade para me ensinar e ajudar, o que fez com que crescesse bastante no mundo laboratorial. Havendo ainda, uma partilha de experiências, tanto profissionais como pessoais, e que vou levar comigo para a vida.

A equipa, sempre me tratou como um dos seus, exigindo-me sempre o mesmo rigor no trabalho desenvolvido, como se fosse um dos seus membros, motivando-me a que eu fosse crítica em relação ao meu trabalho.

À equipa dos laboratórios Vitória, um *muito obrigado!*

#### 2.1.3. Autonomia

Um dos pontos fortes que destaco do estágio dos LV é a autonomia que me foi dada em todos os ensaios que me foram propostos, havendo apenas a necessidade de uma

supervisão final. Considero algo muito positivo, esta confiança depositada em mim, permitindo que adquirisse com maior facilidade os conhecimentos necessários, o que me levou a uma evolução no que respeita à execução de tarefas no laboratório.

A autonomia que me foi dada, como a realização de alguns testes sozinha, permitiu-me pensar, questionar e compreender a forma de trabalhar dentro de um laboratório. Fundamentalmente, permitiu-me aprender, errando.

#### **2.1.4. Abrangência do Estágio**

O conhecimento adquirido no meu estágio curricular em Indústria Farmacêutica foi bastante amplo, passei pelos vários setores que constituem o laboratório do controlo de qualidade e com isso, tirar maior aproveitamento do estágio.

##### *2.1.4.1. Material de Embalagem*

A secção de material de embalagem do controlo de qualidade foi, de facto, aquele que mais me surpreendeu de forma positiva, antes de iniciar o estágio não tinha conhecimento dos testes de controlo efetuados na secção de material de embalagem, como por exemplo, dos inúmeros testes de controlo que se realizam a uma “simples” cartonagem de medicamentos antes de ser comercializada.

As análises ao material de embalagem incluem todo o acondicionamento primário e secundário que vai ser usado no fabrico de medicamentos, antes e depois de este ser fabricado. A título de exemplo, são feitas análises às películas de policloreto de vinil (PVC), aos rótulos, aos folhetos informativos, às cartonagens e às películas de alumínio.

Nesta secção pude realizar muitos testes e ter contacto com todos os PTs de forma autónoma, apenas com supervisão final. Pode parecer uma secção simples, mas requer concentração, pois existem muitos pormenores a ter em conta. Os defeitos encontrados no material de embalagem, subdividem-se em crítico, maiores e menores.

A minha passagem pela secção do material de embalagem, também me permitiu perceber o funcionamento de um armazém da indústria farmacêutica e a dimensão deste, frequentemente deslocava-me a este armazém para colher as amostras necessárias, para proceder às análises do material de embalagem. O número de caixas a abrir tem que coincidir com o início, meio e fim do lote, e segue uma fórmula matemática que tem em conta o número de unidades de caixa lote:

$$\text{número de caixas a abrir} = \sqrt{n} + 1$$

sendo que, **n** é o número de unidades do lote

A quantidade de amostra verificada depende do tipo de inspeção: normal, reduzida ou reforçada. Tive a surpresa de perceber que tanto no armazém, como no momento da colheita de amostras, nada se faz ao acaso, está tudo devidamente regulamentado, com o objetivo de a análise ser o mais homogênea possível.

#### 2.1.4.2. Produto Acabado

O produto acabado é o medicamento que tem as mesmas características daquele que é comercializado. No meu estágio nos LV realizei diversos ensaios ao produto acabado, tais como cromatografia em camada fina (CCF), Massas Médias, Identificação através de Espectrofotometria, Teste das partículas nos injetáveis, etc. O caso prático 1 e 2, descreve algumas análises que realizei no produto acabado.

#### **Caso prático 1: Identificação de excipientes através de CCF**

A cromatografia em camada fina (CCF), é uma técnica utilizada para separar componentes que constituem um dado produto através do seu desenvolvimento numa fase móvel na placa cromatográfica. Esta técnica assume extrema importância, no controlo de qualidade, quando se pretende identificar determinadas substâncias presentes no produto acabado.

Para a realização desta técnica, temos que ter as soluções padrão e a amostra na placa. O Rf e a intensidade das manchas da amostra e do padrão têm que ser os mesmos para que se possa afirmar que o produto tem a mesma substância que o padrão.

No meu estágio curricular realizei este ensaio de modo a identificar determinados excipientes no produto final. Utilizei uma placa de sílica onde coloquei a solução padrão e a amostra, e seguidamente transferi a placa para uma câmara saturada de eluente previamente preparado. A fase móvel, ao subir por capilaridade, vai separando os compostos.

Para revelar as manchas das substâncias, pulverizou-se a placa com uma solução reveladora e as manchas foram observadas numa câmara de UV. O resultado final encontra-se no anexo II.

#### **Caso prático 2: Desagregação de Supositórios**

O teste da desagregação de supositórios é feito num desagregador adequado aos mesmos. Este é constituído por um banho com uma temperatura de 37°C. O desagregador tem 3 copos cada um com uma capacidade de 6L. A cada copo vai ser acoplado um suporte

que vai conter o supositório. A desagregação termina quando o núcleo dos 3 supositórios fragmentar. O tempo de dessegregação deve ser igual ou inferior ao descrito na especificação.

#### 2.1.4.3. Validação do método analítico

A validação do método analítico tem como objetivo demonstrar que o produto cumpre com as especificações pretendidas. Na validação do método estão incluídos ensaios de identificação, doseamento, controlo de impurezas e características físico-químicas. A validação de um método faz-se através de um procedimento analítico, previamente descrito, que inclui, os reagentes a usar, o aparelho, a produção da curva de calibração, fórmula de cálculo, etc.<sup>5</sup>

O protocolo de uma validação do método analítico deve compreender algumas características, como a especificidade do ensaio, e é onde se comprova que os excipientes não interferem com a análise da substância alvo, a linearidade na preparação de soluções e nos critérios de aceitação, a precisão e repetibilidade, entre outros.<sup>5</sup>

Tive a oportunidade de acompanhar os ensaios de validação do método analítico do controlo de qualidade de uma nova pomada a ser comercializada pelos LV. Esses ensaios corresponderam ao tempo igual a 0 do mesmo produto. Posteriormente e, de acordo com as ICH, vai ser feita uma reanálise aos 3 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses e 36 meses antes de ser comercializada.

Achei desafiante os ensaios realizados para a validação do método porque, ao trabalhar com um novo produto, os resultados podem ser inesperados, requerendo o estudo *a posteriori* do produto e do método.

#### 2.1.4.4. Matérias Primas

As matérias primas são os ingredientes que vão originar o produto final.

Delas fazem parte os excipientes e os princípios ativos. A sua análise é fulcral para a preparação de medicamentos com elevada qualidade e rigor. Os ensaios realizados pretendem verificar se as substâncias compradas aos fornecedores, cumprem com as especificações descritas no certificado de análise.

Durante o estágio, contactei com a realização de ensaios nas matérias-primas, também me foi dada a autonomia de realizar alguns dos ensaios, tais como, a determinação do índice de iodo, índice de saponificação, índice de refração e determinação da concentração de água através do método Karl-Fisher.

Achei muito interessante esta secção do controlo de qualidade, adquiri maior experiência nos métodos analíticos e aprofundei os meus conhecimentos laboratoriais.

#### *2.1.4.5. Análise de águas*

A análise de águas faz parte da rotina do CQ nos LV. A água que vai ser utilizada como parte integrante dos ensaios físico-químicos e microbiológicos, e para além disso, a que é usada na própria produção de medicamentos, bem como a que é usada na limpeza dos aparelhos da produção, é objeto de um controlo diário.

A água circula dentro de um circuito de águas, neste circuito existem determinadas zonas onde a água é colhida para análise, tendo de cumprir com as especificações pretendidas.

O controlo de qualidade das águas foi uma das tarefas diárias que realizei durante o estágio. Fazia o controlo do pH, da condutividade e da concentração de nitratos nas águas. Esta tarefa permitiu-me desenvolver capacidades de gestão de tempo e, também, de execução laboratorial.

#### *2.1.4.6. Estágio na Microbiologia*

Um dos pontos fortes do estágio curricular nos LV foi o facto de ter assistido a ensaios microbiológicos. Apesar de ter sido um estágio maioritariamente observacional, a equipa constituinte deste laboratório, demonstrou-se muito empenhada em transmitir-me todos os procedimentos feitos e esclarecer qualquer dúvida.

No laboratório de microbiologia há uma grande componente dedicada à esterilidade de material de laboratório em autoclave que posteriormente vai ser usado nos ensaios, bem como, um conjunto de boas práticas de trabalho que garantam que o ensaio não vai ser contaminado pelo operador. Os resultados finais são diretamente influenciados pelos dois fatores anteriormente descritos.

Uma das tarefas que me foi proposta no estágio na microbiologia foi fazer o controlo ambiental numa secção da produção. Um dos pontos críticos deste ensaio é utilizar sempre álcool isopropílico entre cada amostra e sala, e também, usar máscara sempre que se está próximo do aparelho para não influenciar os resultados.

### **2.1.5. Diversidade de Formas Galénicas Produzidas**

Ao contrário do que acontece em muitas outras indústrias farmacêuticas que apenas se dedicam à produção de determinadas formas galénicas, nos LV são produzidos um vasto leque

de formas farmacêuticas: cápsulas, comprimidos, pomadas, ampolas orais, ampolas para injetáveis, óvulos e supositórios.

Esta variedade de formas farmacêuticas, confere ao laboratório do controlo de qualidade, uma grande variedade de PTs e ensaios a realizar aos produtos produzidos nos LV.

Na minha opinião, penso que é uma grande vantagem, enquanto estagiária, estar em contacto com diferentes ensaios tanto no material de embalagem, como nas matérias-primas, como no produto acabado. Cada medicamento tem “ingredientes” que lhe apenas a ele são próprios e, por conseguinte, os ensaios diferem de produto para produto e de forma galénica para forma galénica. Por conseguinte, considero que o estágio nos LV é um bom local de aprendizagem.

## **2.2. Pontos Fracos (Weaknesses)**

### **2.2.1. Inexperiência a nível laboratorial**

A componente laboratorial do MICF, ainda que ampla, não nos confere todas as aptidões para trabalhar em laboratório de uma forma totalmente autónoma. Senti que, por vezes, sabia a teoria, mas, não conseguia transpor para a prática de uma forma tão rápida como gostaria.

O trabalho no laboratório exige agilidade tanto a nível da execução dos ensaios como na leitura de PTs, exigindo-nos ainda, uma gestão do material e tempo, exigências estas que numa fase inicial senti dificuldades.

No geral, penso que o meu estágio nos LV foi muito proveitoso no sentido em que pude adquirir prática na execução laboratorial, ter maior confiança no desempenho de tarefas e saber organizar-me.

### **2.2.2. Estágio de Curta Duração**

Apesar do meu estágio ter sido muito intenso a nível de novos conhecimentos, penso que o tempo atribuído ao estágio de Indústria Farmacêutica é insuficiente. Durante os 3 meses, tive a oportunidade de contactar com diversos PTs e as diversas áreas do CQ. Contudo, houve técnicas que não foram tão aprofundadas devido à curta duração do estágio. Um reflexo disso, foi a formação que assisti, no final do meu estágio, sobre um software de HPLC recentemente adquirido. Gostaria de ter tido a oportunidade de ter posto em prática o que aprendi nessa formação se o meu estágio tivesse tido mais tempo.



## **2.3. Oportunidades (*Opportunities*)**

### **2.3.1. Visita à produção**

No meu percurso pelos Laboratórios Vitória, visitei a produção de modo a perceber melhor como o fabrico dos medicamentos se desenrola e a sua interligação com o CQ. A produção de medicamentos deve obedecer às GMPs de modo a garantir que o produto final tenha a qualidade pretendida.

De forma a reduzir a contaminação cruzada, a disposição da área de produção está discriminada pela zona dos sólidos, semissólidos, líquidos e a zona estéril. A pressão entre as salas de produção e o corredor ao meio são diferentes: existe um sistema de ar de depressão, no caso dos sólidos, e de sobrepressão nas restantes áreas. A produção segue uma ordem lógica de fluxo de trabalho, evitando confusões e contaminações, encontrando-se ainda cada sala corretamente identificada e, também, com humidade e temperatura controlada.

Neste departamento trabalha-se em controlo de processo de fabrico, ou seja, fazem-se várias análises de CQ ao produto ao longo da sua produção. Durante a visita, foi-me descrito sucintamente os PTs, o funcionamento das máquinas, o fluxo que cada medicamento segue e, também, as verificações de certos parâmetros, tal como, a dureza e humidade.

Considereei esta visita muito importante, permitindo-me ter um melhor conhecimento de como é o funcionamento dentro do departamento da produção que outrora apenas estava descrito no papel. Também fiquei bastante aliciada em ter uma experiência na produção no futuro, pois tinha desconhecimento da quantidade de controlos que se fazem ao longo da produção do medicamento antes deste ser comercializado.

### **2.3.2. Formações**

A produção dos LV adquiriu um novo potenciómetro e tive a oportunidade de estar presente na formação acerca do funcionamento do mesmo. Esta formação além de me atualizar acerca de equipamentos que há no mercado e as suas variadas funcionalidades, também me permitiu rever alguns conceitos de potenciometria anteriormente lecionados. Este potenciómetro realizava leituras indiretas de pH e a sua calibração, à semelhança de outros aparelhos, efetuava-se na leitura de soluções padrão de pH definidos.

No final do meu estágio, os LV adquiriram um novo software para o HPLC e, como tal, houve a necessidade de formar a equipa a trabalhar neste. A formação foi feita de uma forma clara, simples e ilustrativa, complementada com casos práticos sobre o enquadramento de picos em HPLC.

Enquanto estagiária sei que não tenho os mesmos conhecimentos e a mesma prática em HPLC que a restante equipa, contudo, a formação, para mim, foi muito esclarecedora, porque aprendi novos conceitos e compreendi a necessidade de haver várias ferramentas para o tratamento de resultados em HPLC.

### **2.3.3. Subcontratação**

Os LV possuem uma zona dedicada à produção de medicamentos esterilizados que na sua maior parte são ampolas para injetáveis. Devido ao custo elevado da instalação que esta zona da produção acarreta, os LV são muitas vezes subcontratados por outras indústrias farmacêuticas para a produção dos injetáveis das mesmas. Para a produção cumprir os requisitos do cliente tem de ser celebrado um contrato entre as partes, de modo a que o produto final tenha a qualidade pretendida pelo cliente.

No meu estágio, tive a oportunidade de contactar com diversos produtos de outras indústrias farmacêuticas. A subcontratação também me fez compreender a interligação que existe no mundo da indústria farmacêutica. Anteriormente ao estágio não tinha conhecimentos nem sabia ser tão recorrente o uso da subcontratação como meio de suprir dificuldades de produção.

## **2.4. Ameaças (*Threats*)**

### **2.4.1. Componente Laboratorial do MICF**

O MICF apesar de ter aulas laboratoriais em muitas disciplinas, como já referido anteriormente, penso que a qualidade destas deveria ser melhorada. Por outras palavras, sinto que as aulas laboratoriais deveriam ter um menor número de alunos e que estes deveriam ter maior autonomia. Por exemplo, uma das tarefas que não estava habituada a realizar, era ir procurar o material necessário à realização de um ensaio. Nas aulas laboratoriais do MICF, normalmente o material já se encontra todo em cima da bancada. Por outro lado, em muitas aulas laboratoriais, devido à necessidade de economizar nos reagentes e aparelhos, é o próprio professor que demonstra o ensaio ou apenas um aluno é que executa o ensaio.

No meu entender, a qualidade das aulas laboratoriais é uma lacuna no MICF que se refletiu nos primeiros tempos do meu estágio. Apesar desta lacuna, e uma vez que o estágio curricular nos LV é parte integrante do meu MICF, as competências laboratoriais em falta, foram desenvolvidas no estágio em Indústria Farmacêutica.

A possibilidade de realizar este estágio, em indústria Farmacêutica, é uma mais valia, permitindo que me encontre mais bem preparada para enfrentar os desafios que a vida profissional me vai colocar. É um saber que levarei comigo para a vida profissional.

### **3.Considerações Finais**

O controlo de qualidade é um conjunto de técnicas analíticas e microbiológicas que tem como objetivo assegurar que o medicamento esteja dentro de determinadas especificações para que alcance o consumidor com a máxima qualidade.

O meu estágio teve a duração de 3 meses e pude compreender melhor o funcionamento de um laboratório de controlo de qualidade e a extrema importância que este possui na indústria farmacêutica.

No meu estágio no CQ dos LV percebi a relevância de determinadas disciplinas lecionadas durante o MICF e o quanto elas me ajudaram a compreender melhor os procedimentos analíticos durante o estágio. Entre as disciplinas lecionadas, destaco a Química Orgânica, Química Analítica, Microbiologia e Hidrologia.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de passar pelos vários setores do CQ (material de embalagem, matérias-primas, produto acabado e análises microbiológicas) onde pude aperfeiçoar e desenvolver novas competências, como por exemplo, a organização, compreensão PTs e regras de segurança a ter em ambiente laboratorial.

A autonomia que me conferiram para realizar certos ensaios é um dos pontos positivos que destaco durante o meu estágio. Permitiu-me aprender de uma forma melhor e, também, interagir com a restante equipa de trabalho. Pude realizar ensaios como titulações ácido-base, CCF, determinar a viscosidade de pomadas, Karl-Fischer e análise de águas.

À equipa dos LV um grande obrigada por me terem acolhido tão bem e, por isso, tive o à vontade, desde o início, para questionar e realizar ensaios, permitindo-me assim, melhorar os meus conhecimentos analíticos.

Em suma, considero o meu estágio nos LV muito enriquecedor, permitiu-me conhecer na prática o funcionamento de uma indústria farmacêutica. Enquanto futura farmacêutica, este estágio, por ser uma vertente nunca antes experienciada, permitiu-me conhecer melhor as minhas aptidões e ter uma visão mais clara do que gostaria fazer no meu futuro profissional.

## 4. Referências Bibliográficas

- [1] LABORATÓRIOS VITÓRIA – **Cronologia Histórica**. [Acedido a 18 de Junho de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.labvitoria.pt/pt/cronologia?mt=2>
- [2] WORLD HEALTH ORGANIZATION - **WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories**. [Acedido a 22 de Junho de 2017]. Disponível na Internet: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/GoodpracticesPharmaceuticalQualityControlLaboratoriesTRS957AnnexI.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GoodpracticesPharmaceuticalQualityControlLaboratoriesTRS957AnnexI.pdf?ua=1)
- [3] EUROPEAN COMMISSION – **Quality Control**. In: EUROPEAN COMMISSION. EudraLex. Bruxelas. (2014). 4:1-8. [Acedido a 25 de Junho de 2017]. Disponível na Internet: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2014-11\\_vol4\\_chapter\\_6.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2014-11_vol4_chapter_6.pdf)
- [4] EUROPEAN COMMISSION – **Outsourced Activities**. In: EUROPEAN COMMISSION. EudraLex. Bruxelas. (2014). 4:1-8. [Acedido a 25 de Junho de 2017]. Disponível na Internet: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/vol4-chap7\\_2012-06\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/vol4-chap7_2012-06_en.pdf)
- [5] EMA - **ICH Topic Q 2 (R1) -Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology**. Londres (2006). 1-15. [Acedido a 2 de Agosto de 2017]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002662.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002662.pdf)

## Anexo II

### Identificação de excipientes através de uma CFF: Revelação

