



Cátia Filipa Batista Campos Alves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Administração de Fármacos Insolúveis: Revisão de Conceitos e Perspetivas Futuras” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Carla Gonçalves, da Dra. Cláudia Furtado e da Professora Doutora Ana Rita Figueiras apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Cátia Filipa Batista Campos Alves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Administração de Fármacos Insolúveis: Revisão de Conceitos e Perspetivas Futuras” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Carla Gonçalves, da Dra. Cláudia Furtado e da Professora Doutora Ana Rita Figueiras apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017

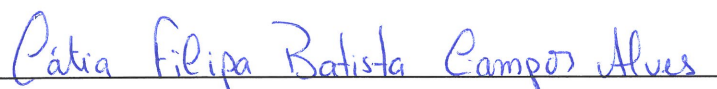


UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Cátia Filipa Batista Campos Alves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012133991, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Administração de Fármacos Insolúveis: Revisão de Conceitos e Perspetivas Futuras” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de 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, 15 de setembro de 2017.



(Cátia Filipa Batista Campos Alves)

*“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar.*

*Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”*

*Madre Teresa de Calcutá*

## **Agradecimentos**

À Dr.<sup>a</sup> Carla Lopes Gonçalves, por me ter proporcionado a oportunidade de realizar um estágio de excelência, por toda a sua humildade, pelo excelente ambiente de aprendizagem, assim como pela forma como me integrou na sua equipa de trabalho.

À Dr.<sup>a</sup> Ana Lúcia Marques, por toda a amizade, carinho e dedicação durante estes 5 anos.  
Um Exemplo. Muito obrigada por tudo.

A toda a Equipa da Farmácia Holon Campo Grande, sem exceção, pela forma enternecedora que me receberam, pela compreensão e paciência. O meu sincero obrigada por todo o carinho e espírito de ajuda.

A todos os colegas da Direção do INFARMED, I.P. e, em especial, à Dr.<sup>a</sup> Marta Guerreiro, à Dr.<sup>a</sup> Helena Monteiro, ao Dr. Ricardo Ramos e à Eng.<sup>a</sup> Vânia Sousa por todos os conhecimentos transmitidos e por toda a paciência e dedicação entregue em prol da minha formação e aprendizagem, assim como a atenção e disponibilidade demonstradas.

Aos docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, da qual tenho um orgulho enorme em pertencer, por me permitirem um percurso académico de excelência.

À Professora Doutora Ana Rita Figueiras, pela sua capacidade pedagógica, pela dedicação, disponibilidade e apoio.

Aos meus familiares, por todo o apoio incondicional, sacrifício e amor. Pela constante presença e paciência, por sempre acreditarem em mim e pela oportunidade de concretizar este sonho.

Ao meu irmão, por ser o motivo de toda a minha dedicação e força de vontade, e por nunca me deixar desistir.

Aos meus amigos, pela amizade, apoio e companheirismo.

Aos que foram como pilares pelo apoio e disponibilidade com que me acompanharam durante todo o percurso, Marta, Bárbara, Sara, Paulo e Tiago.

A Coimbra, a cidade que levo no coração, serás sempre recordada como a ponte entre a minha meninez e a idade adulta.

A todos, um sincero obrigada!

# Índice

## Parte I – Relatório de Estágio na Farmácia Holon Campo Grande

Lista de Abreviaturas .....	7
1. Introdução .....	8
2. Estágio Curricular .....	9
3. Análise SWOT .....	10
3.1 Pontos Fortes ( <i>Strenghts</i> ) .....	11
3.1.1 Localização da farmácia e horário de funcionamento.....	11
3.1.2 Ambiente motivacional e equipa de excelência.....	11
3.1.3 Planificação do Estágio .....	12
3.1.4 Atendimento ao público e aconselhamento farmacêutico .....	12
3.1.5 Protocolos de Aconselhamento Farmacêutico Holon .....	13
3.1.6 Sistema de Garantia de Qualidade (SGQ).....	13
3.1.7 Projeto ValorMed .....	14
3.1.8 Competências pessoais.....	15
3.1.9 Reconstituição de preparações extemporâneas .....	15
3.1.10 Armazenamento – Existência de um <i>robot</i> .....	16
3.2 Pontos Fracos ( <i>Weaknesses</i> ).....	16
3.2.1 Inexistência da preparação de medicamentos manipulados .....	16
3.2.2 Dificuldade inicial em associar o nome comercial do medicamento à substância ativa .....	17
3.2.3 Administração de vacinas e injetáveis.....	17
3.3 Oportunidades ( <i>Oppportunities</i> ) .....	17
3.3.1 Farmácia HCG-Grupo Holon.....	17
3.3.2 Intervenção Farmacêutica, Serviços e Cuidados Farmacêuticos .....	18
3.3.3 Utilização do Winphar® .....	19
3.3.4 Formação contínua e revalidação dos conhecimentos farmacêuticos .....	20
3.3.5 Receita sem papel .....	20
3.4 Ameaças ( <i>Threats</i> ).....	21
3.4.1 Venda de MNSRM fora das farmácias .....	21
3.4.2 Tentativa constante de aquisição de MSRM.....	21
3.4.3 Conjetura económica em Portugal .....	21
4. Considerações Finais.....	23
5. Referências Bibliográficas.....	24
ANEXOS.....	26

## Parte II – Relatório de Estágio no INFARMED, I.P.

Lista de Abreviaturas.....	36
1. Introdução.....	37
2. INFARMED, I.P.....	38
3. Estágio Curricular .....	39
4. Análise SWOT.....	41

4.1 Pontos Fortes ( <i>Strenghts</i> ) .....	42
4.1.1 Receção aos estagiários .....	42
4.1.2 Estágio versátil e sem rotina .....	42
4.1.3 Ambiente motivacional da DATS .....	43
4.1.4 Desenvolvimento de competências informáticas.....	43
4.1.5 Equilíbrio entre autonomia, pró-ativismo e acompanhamento .....	43
4.1.6 Aprendizagem de conteúdos não abrangidos pelo Plano Curricular do MICF...44	
4.2 Pontos Fracos ( <i>Weaknesses</i> ).....	44
4.2.1 Duração curta do estágio.....	44
4.2.2 Falta de planificação do estágio.....	45
4.2.3 Falta do contacto clínico com o utente .....	45
5. Oportunidades ( <i>Opportunities</i> ).....	46
5.1 Realização de um segundo Estágio Curricular .....	46
5.2 Setor inovador – Mercado pouco regulado e legislado.....	46
5.3 Peso do Farmacêutico no INFARMED, I.P. ....	47
5.4 Envolvência num Projeto .....	47
6. Ameaças ( <i>Threats</i> ).....	48
6.1 Não reconhecimento da importância do setor dos DMs e outras tecnologias de saúde .....	48
6.2 Escassez de recursos humanos .....	48
6.3 Estágios no INFARMED, I.P. não são reconhecidos .....	49
7. Considerações Finais.....	50
8. Referências Bibliográficas .....	51
ANEXOS.....	53
<b>Parte III – Monografia</b> .....	<b>56</b>
Resumo.....	57
Abstract.....	58
Lista de Abreviaturas.....	59
1. Introdução .....	60
2. Revisão de Conceitos .....	62
2.1 Modificação do pH e formação de sais.....	62
2.2 Utilização de co-solventes e surfactantes .....	63
2.3 Formas amorfas e dispersões sólidas .....	64
3. Perspetivas Futuras.....	65
3.1 Complexação com Ciclodextrinas.....	65
3.2 Micelas Poliméricas.....	70
3.3 Lipossomas .....	73
3.4 Nanopartículas (NPs).....	78
3.4.1 NPs Lipídicas .....	78
4 Conclusões e Perspetivas Futuras .....	82
5 Referências Bibliográficas.....	83
ANEXOS.....	90

# **Parte I**

## **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**



## **Lista de Abreviaturas**

**AIM** – Autorização de Introdução no Mercado

**APCER** – Associação Portuguesa de Certificação

**FFUC** – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**FHCG** – Farmácia Holon Campo Grande

**IMC** – Índice de Massa Corporal

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**MSRM** – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

**PIM** – Preparação Individualizada de Medicamentos

**RSP** – Receita Sem Papel

**SGQ** – Sistema de Garantia da Qualidade

**SNS** – Serviço Nacional de Saúde

**SWOT** – (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*)

## I. Introdução

Este relatório surge no âmbito da cadeira de Estágio Curricular, que integra o plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC). O presente estágio decorreu na Farmácia Holon Campo Grande (FHCG), situada na Rua Cipriano Dourado, em Campo Grande, Lisboa, entre o dia 3 de abril de 2017 e 21 de julho de 2017, sob a orientação da Dr.<sup>a</sup> Carla Gonçalves, tendo tido a oportunidade de contactar com uma equipa de profissionais extraordinariamente competentes, motivados e multidisciplinares.

Ao longo dos anos, o setor farmacêutico, na área da farmácia comunitária, tem vindo a sofrer algumas transformações, devido em parte, à existência de um utente mais informado, de haver constantes alterações do panorama de mercado e também à própria conjuntura económica e legislativa do país, que acaba por ter um impacto significativo na carreira farmacêutica.

Esta constante necessidade de adaptação do farmacêutico às mais variadas situações supracitadas, tornam-no num profissional de saúde cada vez mais proeminente, sem nunca descurar o seu objetivo primordial: a saúde e bem-estar do doente. No exercício da sua profissão, o farmacêutico deve ter sempre presente o elevado grau de responsabilidade que nela se encerra, o dever ético de a exercer com a maior diligência, zelo e competência <sup>(1)</sup>.

A farmácia comunitária é o local chave para que o utente exponha as suas dúvidas e problemas de saúde, sendo cada vez mais notório a confiança depositada no farmacêutico, enquanto profissional de saúde.

O Estágio Curricular em farmácia comunitária é elementar, por permitir consolidar conhecimentos previamente adquiridos ao longo do MICF, e por impulsionar a aprendizagem e o desenvolvimento de novas competências, que certamente irão ser fundamentais para o cumprimento de futuras funções.

O presente relatório apresenta-se sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), no qual irei focar a análise do ambiente interno, onde se incluem os pontos fortes e fracos do estágio, e a análise do ambiente externo, onde se incluem as oportunidades e ameaças. Desta forma, pretendo efetuar uma análise retrospectiva e uma reflexão crítica e pessoal, no que respeita à experiência efetuada durante o estágio na FHCG, integração da aprendizagem teórica e de que modo esse conhecimento se refletirá e impactará, no meu futuro profissional.

## 2. Estágio Curricular

O presente Estágio Curricular decorreu no período de 03 de abril de 2017 a 21 de julho de 2017 na FHCG sob orientação da Diretora Técnica, Dr.<sup>a</sup> Carla Gonçalves, através de um protocolo de cooperação entre esta Instituição e a FFUC.

O meu estágio curricular decorreu numa das 405 farmácias deste grupo, na FHCG, que privilegia um atendimento competente, especializado e personalizado de cada utente, tendo mesmo ganho neste ano o prémio Almofariz para a melhor farmácia do ano, pelo que sinto muito orgulho e inteira satisfação com a minha escolha de local para a realização deste estágio. Os Prémios Almofariz são os prémios com maior notoriedade no setor farmacêutico, pelo que distinguem a inovação da indústria farmacêutica, as farmácias, os farmacêuticos e os seus projetos mais relevantes <sup>(2)</sup>.

O conceito das farmácias Holon passa pela inovação e sofisticação. Este grupo de farmácias promove a utilização do espaço numa atitude livre, onde se consulta com dedicação tudo através de áreas bem definidas e identificadas. No Grupo Holon encontramos espaços de atendimento individualizados, pequenos recantos pensados à dimensão do utente, para o servir exclusiva e privadamente. A segmentação dos produtos por categorias e subcategorias, é um dos elementos mais importantes e diferenciadores, que ajudam o utente a encontrar rapidamente o que necessita <sup>(2)</sup>.

A farmácia encontra-se localizada em Campo Grande, junto à Estação de Metro Campo Grande, pelo que se encontra num local estratégico e de fácil acessibilidade, com um horário de funcionamento 24h por dia.

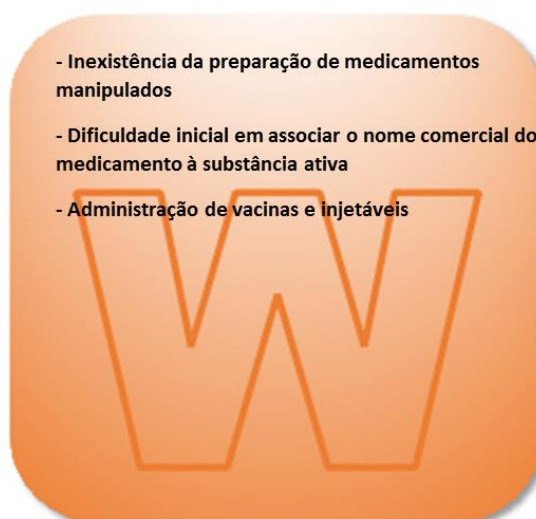
### 3. Análise SWOT

A análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), é considerada uma ferramenta de gestão útil na definição da estratégia num determinado projeto. Pode ser usada na vertente do negócio, ajudando a identificar nichos de mercados sustentáveis para as empresas, e a nível pessoal, ajudando o indivíduo a potenciar a sua carreira, ao tirar o melhor proveito dos seus talentos, habilidades e oportunidades que possam surgir <sup>(3)</sup>.

No presente relatório irei focar a minha análise SWOT sobre o meu estágio na FHCG.



- Localização da farmácia e horário de funcionamento
- Ambiente motivacional e equipa de excelência
- Planificação do estágio
- Atendimento ao público e aconselhamento farmacêutico
- Protocolos de Aconselhamento Farmacêutico Holon
- Sistema de Garantia de Qualidade (SGQ)
- Projeto ValorMed
- Competências pessoais
- Reconstituição de preparações extemporâneas
- Armazenamento – existência de um *robot*



- Inexistência da preparação de medicamentos manipulados
- Dificuldade inicial em associar o nome comercial do medicamento à substância ativa
- Administração de vacinas e injetáveis



- Farmácia HCG-Grupo Holon
- Intervenção Farmacêutica, Serviços e Cuidados Farmacêuticos
- Utilização do Winphar®
- Formação contínua e revalidação dos conhecimentos farmacêuticos
- Receita sem papel



- Venda de MNSRM fora das farmácias
- Tentativa constante de aquisição de MSRM
- Conjetura económica em Portugal

### **3.1 Pontos Fortes (Strenghts)**

#### **3.1.1 Localização da farmácia e horário de funcionamento**

O facto da FHCG se situar junto da Estação de Metro do Campo Grande, contribui bastante para o aumento do fluxo de utentes, devido a ser um local de passagem muito acessível e evidente. Para além disso, encontra-se perto da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, e do Estádio de Alvalade, que também atrai muitos utentes por ser um local de fácil acesso.

Para além de ser um local estratégico para a potenciação do negócio, a localização da FHCG permite que haja uma certa heterogeneidade do público-alvo, por passarem diariamente pela farmácia, diferentes pessoas de diferentes contextos culturais e socioeconómicos, não existindo uma faixa etária prevalente. Enquanto estagiária, foi benéfico estar em contacto com diferentes tipos de utentes, na medida em que se tornou desafiante adaptar e adequar o atendimento a cada um.

Relativamente ao horário de funcionamento, a FHCG encontra-se ao serviço da população 24h por dia, todos os dias do ano, oferecendo disponibilidade total aos seus utentes, o que obriga a que haja uma extrema organização entre os colaboradores. Este regime é altamente vantajoso, não só para os utentes, mas também para os estagiários, uma vez que se torna mais simples a gestão das horas obrigatórias de estágio, daí ter tido a oportunidade de fazer o horário noturno (das 20h às 8h), que é uma realidade bem diferente em termos de movimento, tipo de utentes, de trabalho realizado, e até o atendimento, que durante a noite é realizado pelo postigo de atendimento a partir das 24h.

#### **3.1.2 Ambiente motivacional e equipa de excelência**

A FHCG apresenta uma extensa equipa técnica, constituída por 15 farmacêuticos e 2 técnicos de farmácia, todos muito jovens, com um forte espírito cooperativo e dinâmico, culminando num serviço de excelência prestado ao utente (**Anexo A**).

De salientar que toda a boa disposição, dedicação e profissionalismo que caracteriza cada elemento, facilitou a integração na equipa, tendo sido recebida de modo enternecedor por todos e sem dúvida que foi um fator preponderante para a progressão do estágio.

Foi surpreendentemente agradável realizar o estágio na FHCG, onde toda a equipa se mostrou sempre disponível para prestar toda a ajuda e apoio necessário, deixando-me confortável para efetuar todas as questões que surgissem.

Um dos fatores decisivos para o sucesso de qualquer entidade são os colaboradores. Foi fascinante estar incluída numa equipa tão multidisciplinar, competente, responsável, com espírito pedagógico, sempre com um sorriso no rosto, resultando num ambiente extraordinariamente motivacional vivido na farmácia. Tudo isto repercutiu-se na minha boa disposição e vontade de ser cada vez melhor, absorvendo toda a informação transmitida pelos colegas.

### **3.1.3 Planificação do Estágio**

O meu estágio foi muito bem estruturado e organizado, pelo que houve uma rentabilização do tempo e uma aprendizagem gradual com consolidação de conhecimentos, durante o percurso realizado neste período de tempo.

Acredito que foi essencial começar a realizar tarefas no *backoffice*, na zona de entrada e receção de encomendas, por permitir um primeiro contacto com os medicamentos comercializados na farmácia e os locais onde estão arrumados, refletindo-se mais tarde, num atendimento mais confortável, por identificar rapidamente os medicamentos e os produtos, saber distinguir os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) dos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e o respetivo local onde se encontram arrumados. Esta fase do estágio foi fundamental para entender a dinâmica e funcionamento do *robot*, e também como utilizar o sistema Winphar<sup>®</sup>, uma ferramenta vital para o funcionamento da farmácia, na qual são inseridos os produtos e marcados os preços, com posterior etiquetagem e arrumação nos respetivos locais.

A farmácia encontra-se dividida em vários departamentos: Marketing, Intervenção Farmacêutica, Serviços e Projetos, Receituário, Logística, Produtos Holon e Qualidade. Os colaboradores dos diversos setores efetuaram uma contextualização teórica acerca das funções realizadas em cada um, pelo que me foram incumbidas algumas tarefas, sempre com cuidada supervisão.

### **3.1.4 Atendimento ao público e aconselhamento farmacêutico**

A FHCG apresenta um espaço *clean* extraordinariamente bem organizado, airoso e iluminado, que possibilita um atendimento focado no utente.

É evidente o esforço dos colaboradores da FHCG em transmitir todas informações necessárias aos utentes da forma mais clara possível, nunca se limitando à simples cedência dos medicamentos, prestando sempre um atendimento de excelência.

No meu primeiro contacto com o atendimento ao público senti algumas dificuldades, facilmente ultrapassadas, quer com a ajuda dos colegas que foram imprescindíveis para a minha aprendizagem, quer com a leitura do Manual de Atendimento Holon e dos Protocolos de Dispensa e Aconselhamento dos medicamentos que me foram cedidos pela farmácia.

Concederam-me a oportunidade de atender de forma autónoma com um terminal de atendimento à minha disposição e, com a prática, assumi uma postura mais segura e confiante, o que resultou numa relação de empatia mais forte com utentes e no desenvolvimento da minha capacidade de lidar com as mais variadas personalidades dos utentes.

### **3.1.5 Protocolos de Aconselhamento Farmacêutico Holon**

Sendo a farmácia muitas vezes o primeiro local onde os utentes procuram um profissional de saúde, incorre a necessidade de uma intervenção farmacêutica eficiente, capaz de resolver as várias situações que surgem.

O grupo Holon visa uniformizar formas e regras de atendimento, para melhor servir a comunidade, pelo que o profissional de saúde vai ao encontro do utente, mostra sempre um papel proativo e responsável no aconselhamento, existindo Formações de Atendimento e Protocolos de Aconselhamento Farmacêutico que auxiliam o profissional de saúde.

Nos protocolos há uma primeira abordagem à patologia, seguida de uma série de questões que se deve colocar de modo a avaliar a situação do utente, as situações que devem ser encaminhadas para o médico, as medidas não farmacológicas e farmacológicas, terminando com um fluxograma de aconselhamento ao doente (**Anexo B**).

Durante o meu estágio, o estudo destes protocolos foi deveras vantajoso pois impulsionou-me um aconselhamento farmacêutico prático e estruturado, em situações recorrentes como constipações, tosse, pediculose, congestão nasal, contraceção de emergência, febre, entre outros. Destaco alguns casos práticos que se mostraram relevantes e integrantes dos meus conhecimentos teóricos (**Anexo C**).

### **3.1.6 Sistema de Garantia de Qualidade (SGQ)**

A FHCG propõe-se a melhorar continuamente a qualidade de prestação de serviços e cuidados de saúde, assim como melhorar o desempenho das suas equipas e, desta forma, satisfazer as necessidades e expectativas das partes interessadas relevantes, em conformidade com a sua missão de farmácia diferenciada e assente num serviço de excelência <sup>(4)</sup>.

A FHCG é certificada desde 2014 segundo a Norma ISO 9001, pela Associação Portuguesa de Certificação (APCER). Esta norma cinge-se nos princípios de gestão de qualidade como focalização nos clientes, liderança, melhoria contínua, dos processos, abordagem à gestão através de um SGQ <sup>(5)</sup>. É realizada uma auditoria interna, uma vez por ano, seguida de uma auditoria externa efetuada pela APCER, para que ocorra a renovação da certificação. O SGQ acrescenta valor e credibilidade à FHCG, uma vez que para além de uniformizar e agilizar processos, incrementa o grau de satisfação do utente e garante também qualidade na prestação de serviços e cuidados de saúde.

Durante o meu Estágio Curricular, acompanhei a monitorização de alguns processos, tais como: o controlo das reservas, no caso de a farmácia não ter *stock* de momento e ser necessário realizar uma encomenda, e no qual é preciso depois confirmar se o produto chegou e se foi entregue ao utente; e também a correção do receituário, de modo a detetar atempadamente erros, para não acumular tudo para o final do mês. No caso dos medicamentos pagos pelos utentes, que foram encomendados por falta de *stock*, se não os forem levantar à farmácia, são avisados novamente passado um mês, e caso o medicamento ainda se encontre na farmácia, há um sistema de aviso em que o utente é novamente contactado passados três e seis meses e em último recurso, um mês antes de terminar o prazo de validade do medicamento.

Toda a minuciosidade, sentido de organização e conhecimentos que me foram transmitidos, serão certamente uma mais-valia para o meu futuro profissional.

### **3.1.7 Projeto ValorMed**

O projeto ValorMed resulta da colaboração entre a Indústria Farmacêutica, Distribuidores e Farmácias no sentido da responsabilização com os resíduos de medicamentos fora de uso, de modo a que estes não estejam acessíveis à população <sup>(2)</sup>.

A FHCG participa no projeto da ValorMed, na recolha de embalagens e de medicamentos fora de prazo de validade ou fora de uso após consumo, incentivando os utentes para o uso racional do medicamento de modo a prevenir danos ambientais.

Esta campanha demonstra o papel proativo e ativista do farmacêutico, preocupado com o meio ambiente e com o bem-estar da população, o qual procura sensibilizar os utentes para a importância da colaboração deste projeto. Ao longo do estágio apercebi-me do impacto que o farmacêutico tem nos utentes, de modo que estas ações de sensibilização se traduzem numa entrega diária da medicação não usada à farmácia, pelos utentes.



Enquanto estagiária foi uma enorme satisfação reconhecer que este projeto se evidencia numa aproximação do farmacêutico ao utente.

### **3.1.8 Competências pessoais**

Foi gratificante a forma como todos os colaboradores mostraram disponibilidade em prestar-me auxílio, pelo que contribuiu imenso para a minha aprendizagem ao longo do estágio. No entanto, considero que foi preponderante ter manifestado vontade em aprender mais, em participar e dedicar-me ao máximo em todas as atividades propostas, e, também, em ser pontual e assídua. Acredito que a minha boa disposição, vontade incansável de aprender, espírito de equipa, motivação pessoal, sentido de organização e responsabilidade, foram um ponto forte a meu favor, procurando sempre responder a todos os desafios.

O modo como é transmitida a informação ao utente, influencia a forma como este vai aderir à terapêutica, daí ser importante conseguir entender a pessoa que está à nossa frente, se é mais ou menos instruída, de modo a adaptar rapidamente o atendimento.

### **3.1.9 Reconstituição de preparações extemporâneas**

No laboratório, foi-me concedida a oportunidade de manipular muitas preparações extemporâneas, nomeadamente antibióticos como o Augmentin Duo<sup>®</sup>, Clamoxyl<sup>®</sup>, Betamox<sup>®</sup> Zithromax<sup>®</sup> e Zorel<sup>®</sup>.

Estes produtos são comercializados em forma de pó e é necessário reconstituir a preparação com a quantidade de água necessária. Esta prática requer uma realização em condições ótimas, de modo a garantir a sua qualidade final.

Uma vez que são formulações aquosas, apresentam uma estabilidade reduzida e destinam-se a ser utilizadas num curto período de tempo, daí o risco de contaminação e de degradação ser elevado. No ato da dispensa, é de extrema importância alertar o utente relativamente à posologia, das condições de conservação (temperatura ambiente ou frigorífico), do prazo de validade do medicamento após reconstituição, e das precauções a ter antes da toma (agitar o frasco antes de cada utilização, caso se trate de uma suspensão). Na situação de se tratar de uma preparação extemporânea para uso pediátrico, e sem indicações médicas, surgia a necessidade de fazer o ajuste de dose e posologia, recorrendo à literatura disponível na farmácia.

### **3.1.10 Armazenamento – Existência de um robot**

A FHCG dispõe um *robot*, APOSTORE®, para o armazenamento da maior parte dos medicamentos e produtos que apresentam as dimensões adequadas para lá serem armazenados, ao contrário da arrumação tradicional da maioria das farmácias. Este sistema permite que haja uma melhor organização do espaço da farmácia, uma diminuição do tempo de espera do utente durante o atendimento visto que as saídas do *robot* se localizam perto de cada balcão e de certa forma, promove um atendimento mais focado no utente, de modo a que este se sinta mais satisfeito.

O contacto com esta inovadora tecnologia de armazenamento e de dispensa de medicamentos e produtos, culminou num atendimento mais eficaz, seguro e confiante da minha parte, por permitir evitar possíveis erros humanos, sendo ainda feita uma confirmação, por leitura ótica do código de barras da embalagem, antes da dispensa do medicamento.

## **3.2 Pontos Fracos (Weaknesses)**

### **3.2.1 Inexistência da preparação de medicamentos manipulados**

De acordo com o Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de abril, que regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados, um medicamento manipulado corresponde a “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” <sup>(6)</sup>.

Apesar da notória evolução da Indústria Farmacêutica, hoje em dia ainda existem determinadas situações terapêuticas que requerem a preparação de manipulados, como por exemplo, a inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com igual substância ativa na forma farmacêutica pretendida.

A FHCG não prepara medicamentos manipulados, no entanto, quando estes são solicitados pelos utentes, é feito um esforço para satisfazer as suas necessidades, contactando outra farmácia que envia por correio o medicamento manipulado para a FHCG.

Tendo a farmácia uma ampla oferta de serviços, considero que a não preparação de manipulados é um aspeto negativo a registar. Apesar de já ter uma breve noção do processo inerente à preparação dos manipulados, devido à unidade curricular de Farmácia Galénica, não tive a oportunidade de por em prática estes conhecimentos previamente adquiridos, nem de visualizar a preparação de nenhum medicamento manipulado durante o estágio.

### **3.2.2 Dificuldade inicial em associar o nome comercial do medicamento à substância ativa**

Apesar de já estar familiarizada com alguns nomes comerciais de medicamentos, numa fase inicial do estágio foi notório o desconhecimento da maior parte dos nomes comerciais de medicamentos solicitados pelos utentes, tornando-se desta forma, numa situação um pouco embaraçosa. Ao longo da nossa aprendizagem no MICF, no que diz respeito ao estudo de fármacos, são extensivamente explorados os compostos farmacologicamente ativos que fazem parte da constituição dos medicamentos, ao contrário do que se verifica com os respetivos nomes comerciais. A meu ver faz sentido, visto que a prescrição médica é feita por denominação comum internacional.

Com a ajuda dos colegas fui melhorando esta lacuna, assim como através da utilização do Winphar<sup>®</sup>, que quando inseria o nome comercial do medicamento via qual era a sua composição e identificava o respetivo grupo farmacológico.

A realização deste estágio contribuiu imenso para um melhor conhecimento da vasta quantidade de medicamentos de diferentes marcas e laboratórios que as pessoas procuram na farmácia, refletindo-se numa postura mais segura e num atendimento menos moroso.

### **3.2.3 Administração de vacinas e injetáveis**

De acordo com a Deliberação nº139/CD/2010 <sup>(7)</sup>, é necessária uma formação complementar específica reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos, para que o farmacêutico possa administrar vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação. Tive oportunidade de assistir várias vezes à administração de vacinas e injetáveis na farmácia, sendo notório o elevado grau de confiança dos utentes no farmacêutico, mas considero que seria bastante benéfico para mim se tivesse tido a possibilidade de ser eu a fazer. Contudo, durante o MICF não houve nenhuma formação promovida pela OF, limitando-me apenas a observar este procedimento.

## **3.3 Oportunidades (*Oppportunities*)**

### **3.3.1 Farmácia HCG-Grupo Holon**

A origem da palavra Holon remonta ao grego *Holos* e descreve algo que constitui um todo em si mesmo e, simultaneamente, uma parte de um sistema maior. O principal objetivo do Grupo Holon passa por otimizar a forma como as farmácias desenvolvem a sua atividade no dia-a-dia, nomeadamente o nível de serviço prestado ao utente <sup>(2)</sup>.

Este grupo inovador traz ainda benefícios como ser afastado da área comercial, uma vez que as compras são realizadas através do grupo, diretamente com os distribuidores grossistas e laboratórios, traduzindo-se na aquisição de produtos a preços mais competitivos e numa redução de *stock* nas farmácias.

O estágio na FHCG permitiu-me contactar com o universo Holon, compreender a metodologia de trabalho, participar nas atividades, e acompanhar os serviços farmacêuticos prestados, que contribuem para uma maior intervenção do farmacêutico na sociedade. As farmácias que pertencem a este grupo possuem produtos da marca Holon, como suplementos alimentares, dispositivos médicos, produtos de higiene e de primeiros socorros, que pude conhecer e usar como alternativas a outros produtos disponíveis no mercado.

Deste modo, a oportunidade de realizar o meu Estágio Curricular numa entidade tão dinâmica como a FHCG, permitiu-me adquirir as competências necessárias para um futuro numa farmácia deste célere grupo.

### **3.3.2 Intervenção Farmacêutica, Serviços e Cuidados Farmacêuticos**

Para melhor servir a comunidade, a FHCG encontra-se equipada com gabinetes onde são prestados os diferentes serviços de saúde que a farmácia oferece aos seus utentes, tais como: o serviço de podologia, o serviço de nutrição, o serviço de dermofarmácia e cosmética, o serviço do pé diabético, o check-saúde, a consulta farmacêutica, a preparação individualizada da medicação (PIM) e a consulta de cessação tabágica.

Para além de ter tido uma breve formação de cada um dos serviços prestados com os respetivos prestadores, pude intervir sempre que considerava pertinente, no aconselhamento aos utentes, encaminhando-os para algum dos serviços ou consultas farmacêuticas. No caso da PIM, foi-me dada a possibilidade de acompanhar este procedimento, que se destina sobretudo a utentes idosos e polimedicados, com alguma dificuldade em gerir a toma da sua medicação. Relativamente ao check-saúde, pude realizar autonomamente a medição da pressão arterial, dos níveis da glicémia, do colesterol total, dos triglicéridos, assim como o teste da cotinina.

Durante o meu Estágio Curricular decorreram algumas campanhas (**Anexo D**) e rastreios gratuitos realizados na farmácia tais como: “Conhece a idade das suas artérias?”, que consistia em determinar parâmetros antropométricos (altura, peso, gordura visceral, índice de massa corporal (IMC), índice de massa magra e índice de massa gorda), seguido de um questionário acerca dos hábitos alimentares do utente, e por fim a realização de um

teste com um aparelho inovador, que tendo em conta vários parâmetros calculava a idade das artérias; “Cancro Colorretal”, cujo objetivo era dar a conhecer esta patologia e apresentar as mensagens-chave que alertam para a existência de fatores de risco modificáveis e que realcem a importância do rastreio e do diagnóstico precoce, procedendo-se então, a uma análise das fezes, nomeadamente a pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF), em pessoas com mais de 50 anos, e o “Rastreio Cardiovascular” que incluía a medição da pressão arterial, IMC, perímetro abdominal e colesterol. O farmacêutico analisava os resultados obtidos dos rastreios, juntamente com o utente, prestando o melhor aconselhamento e promovendo um estilo de vida saudável.

Na minha perspetiva, a diabetes, a hipercolesterolemia e a hipertensão arterial, são as patologias mais prevalentes na FHCG, pelo que é imprescindível uma cuidada monitorização destes utentes, pelo que os pude aconselhar a optar por um estilo de vida mais saudável, recomendar medidas não farmacológicas, fazer o controlo da medicação e monitorização dos respetivos parâmetros.

Desloquei-me também a uma escola secundária, onde pude não só assistir, mas também participar na formação a turmas do 7º, 8º e 9º ano, que tinha como objetivo a sensibilização dos alunos para o tema “Contraceção”.

### **3.3.3 Utilização do Winphar®**

Em estágios de verão que havia realizado em anos anteriores, aprendi breves conceitos no que diz respeito à ferramenta de trabalho Sifarma®, e tive oportunidade de por em prática alguns deles. A Edição *PharmCareer* que decorreu na FFUC este ano, também me permitiu relembrar estes conhecimentos, e estar a par das novas atualizações relativas a este programa informático.

Até à realização do meu estágio na FHCG, desconhecia a ferramenta de trabalho Winphar®, base de suporte da FHCG. É uma ferramenta de trabalho muito útil, que apresenta uma panóplia de funcionalidades, como a dispensa de medicamentos, criação e receção de encomendas, gestão de *stocks*, e marcação e gestão de consultas farmacêuticas. Para além disso, permite um fácil acesso a informação científica dos medicamentos, e também à ficha do produto.

Outra potencialidade deste sistema, diz respeito à possibilidade de criação da ficha de utente, de modo a facilitar um melhor acompanhamento farmacoterapêutico, por conseguir consultar qual o laboratório da medicação que o utente toma normalmente, no caso dos medicamentos genéricos, e também por permitir agrupar informações pessoais relevantes

do utente. A contínua utilização da plataforma tornou-se bastante intuitiva e foi um grande auxílio quer no atendimento, como no aconselhamento farmacêutico, revelando-se numa mais-valia para o meu futuro profissional.

### **3.3.4 Formação contínua e revalidação dos conhecimentos farmacêuticos**

Enquanto agentes de saúde, é fulcral estarmos constantemente a par das novidades terapêuticas do mercado, e de todas as informações relevantes acerca dos medicamentos e produtos que dispensamos na farmácia, para o exercício da profissão com excelência.

Durante o meu estágio, foram-me disponibilizadas imensas formações, sendo algumas lecionadas na farmácia (Dulcosoft<sup>®</sup>, Corega<sup>®</sup>, Medela<sup>®</sup>, Antistax<sup>®</sup>, Rene<sup>®</sup> e Uriage<sup>®</sup>), e outras participei em horário pós-laboral (Disfunção Erétil - Menarini Diagnostics, Dispositivos Inaladores - Associação Nacional de Farmácias, BioActivo Selénio+Zinco – Pharma Nord, Fórum Farmácia Edol). Estas formações contínuas permitiram-me conhecer melhor os produtos (indicações terapêuticas, posologia, reações adversas e contra-indicações) e revalidar conhecimentos já adquiridos, resultando num aconselhamento farmacêutico mais lógico e estruturado, pelo que foram sem dúvida uma mais-valia para a minha aprendizagem (**Anexo E**).

### **3.3.5 Receita sem papel**

Tendo em conta os avanços tecnológicos que estão a decorrer atualmente, é expectável que as farmácias acompanhem este progresso, e que ocorram algumas mudanças, visíveis por exemplo, na redução significativa do gasto de papel, optando por modelos mais práticos e sustentáveis <sup>(8)</sup>.

Com a desmaterialização da receita, designada por receita sem papel (RSP), há um circuito da informação sem papel, desde a prescrição até à dispensa do medicamento, pelo que a maioria dos utentes mostra-nos a mensagem recebida no telemóvel, e assim conseguimos ter acesso à receita médica, através dos códigos constantes na mensagem. Enquanto estagiária, sentia algumas dificuldades na leitura da prescrição médica nas receitas manuais (**Anexo F**), e perdia mais tempo na conferência de receitas e de faturação das mesmas, o que não se verifica com as RSP.

Apesar de este sistema ter sido implementado em 2016, alguns utentes ainda demonstram alguma preocupação e dúvidas, pelo que tive oportunidade de intervir e ajudar, como por exemplo, quando apagavam a mensagem sem querer e os auxiliava a registar no Portal do SNS para terem acesso à guia de tratamento, pelo que ficavam muito gratos.

### **3.4 Ameaças (*Threats*)**

#### **3.4.1 Venda de MNSRM fora das farmácias**

De acordo com o Decreto-Lei n.º 238/2007, de 19 de junho, os MNSRM podem ser vendidos fora das farmácias de Oficina, nomeadamente em parafarmácias. É irrefutável o papel das farmácias, na prestação de um aconselhamento racional, individualizado e personalizado para o utente, dotado de sabedoria e baseado na ciência.

Muitas vezes é feita uma dispensa do MNSRM sem qualquer indicação, e por profissionais não qualificados que apenas se limitam à dispensa do medicamento. Estas instalações de venda de MNSRM por praticarem preços mais competitivos, constituem uma ameaça não só em termos económicos, mas também para a nossa profissão, por desvalorizarem o nosso conhecimento e incentivarem ainda mais a automedicação irresponsável.

#### **3.4.2 Tentativa constante de aquisição de MSRM**

Uma das maiores ameaças enfrentadas durante o meu Estágio Curricular, foi a constante tentativa de aquisição de MSRM sem receita médica, pela esmagadora maioria dos utentes. É inegável a frustração sentida nestas situações, visto ser de conhecimento geral que a nossa profissão é exercida em prol da saúde e do bem-estar do utente, e que por obrigatoriedade legal não podemos ceder a tal situação sem nenhum comprovativo médico. Estas situações ocorrem mais frequentemente com Benzodiazepinas, Antibióticos e Corticosteróides.

Neste aspeto, esta situação torna-se uma ameaça à nossa profissão, por termos que lidar constantemente com estas situações e eu, enquanto estagiária, não sabia como reagir a determinadas atitudes das pessoas, que chegavam mesmo a ser ofensivas e não reconheciam que me limitava a exercer o papel que me compete. Ressalvo a eminente ética profissional da FHCG no modo como lida com este tipo de situações, colocando sempre a saúde dos utentes em primeiro plano, em detrimento da vertente económica, pelo que estes valores me foram inculcados durante o meu estágio.

#### **3.4.3 Conjetura económica em Portugal**

Neste momento, presenciamos uma situação de crise muito marcada, sentida também ao nível das farmácias, associado à diminuição do poder de compra pelos

portugueses, devido aos cortes salariais, redução da comparticipação de alguns medicamentos pelo Estado, subida de preços dos medicamentos, entre outros motivos.

Infelizmente, a existência de alguns medicamentos esgotados no laboratório que impossibilitam a sua aquisição pela farmácia era uma constante, não havendo possibilidade de satisfazer as necessidades dos utentes. Alguns dos medicamentos chegavam a estar em falta durante meses, provavelmente devido à existência do *parallel trade*, que mesmo sendo legal, prejudica todos os cidadãos que precisam dos medicamentos em falta de imediato, tornando-se esta situação numa forte ameaça à Saúde Pública.

O panorama económico português prejudica não só os utentes e as farmácias, como também os profissionais de saúde, devido à inexistência de condições favoráveis para a sua contratação, pondo em risco a atividade do setor farmacêutico. A título de exemplo, refira-se a contratação de pessoas menos qualificadas, para executarem funções que requerem um elevado nível de competências, ameaçando diretamente a nossa profissão.



#### 4. Considerações Finais

É de obrigatoriedade legal a realização do Estágio Curricular na farmácia de oficina na etapa final do MICF, possibilitando a aplicação prática dos conhecimentos *à priori* adquiridos ao longo do curso. Este desafio final foi essencial para o meu desenvolvimento enquanto futura profissional de saúde, e fazendo uma introspeção geral deste Estágio Curricular, faço um balanço muito positivo da minha transição de estudante a futura profissional de saúde.

A concretização desta última etapa, consciencializou-me do papel nobre e pleno do farmacêutico, cujo propósito é o serviço prestado à comunidade. Muitas vezes, a farmácia é o estabelecimento que os utentes recorrem em primeira instância, e é imprescindível que o farmacêutico se assuma, nestas situações, um profissional diferenciado, criando uma relação próxima e de confiança entre este e a população.

A minha passagem pela FHCG proporcionou-me ferramentas inestimáveis para o meu desenvolvimento pessoal e profissional, pelo que estou inteiramente satisfeita pela formação de excelência que tive oportunidade de ter, envolta num ambiente deslumbrante onde pude desempenhar as mais diversas funções que me permitiram conhecer a rotina numa farmácia comunitária.

Apesar de ter desenvolvido imensas capacidades ao longo deste Estágio Curricular, considero que ainda tenho imenso para aprender, e estou extremamente motivada em ser uma farmacêutica completa, atualizada, colocando sempre rigor naquilo que faço e procurar ser sempre melhor de modo a contribuir para o sorriso e bem-estar das pessoas.

Assim, com a análise SWOT realizada neste relatório de estágio, identifiquei quais foram os pontos fortes, que devo estimar e empregar no futuro, e os pontos fracos, que pretenderei melhorar de modo a aprimorar o meu desempenho enquanto farmacêutica. De igual modo, irei tirar vantagem das oportunidades que me foram colocadas para progredir a nível profissional e farei o esforço de ultrapassar as ameaças dispostas para que não me prejudiquem novamente no futuro.

## 5. Referências Bibliográficas

1. DIÁRIO DA REPÚBLICA - **Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de novembro**. Ministério da Saúde. 2001. [Acedido a 13 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: [https://dre.pt/pesquisa//search/607724/details/normal?\\_search\\_WAR\\_drefrontofficeportlet\\_print\\_preview=print-preview](https://dre.pt/pesquisa//search/607724/details/normal?_search_WAR_drefrontofficeportlet_print_preview=print-preview)
2. GRUPO HOLON – **Universo Holon**. [Acedido a 12 de agosto de 2017]. Disponível na internet: [http://www.grupo-holon.pt/pt/public/universo\\_holon](http://www.grupo-holon.pt/pt/public/universo_holon)
3. AZADEGAN-MEHR, M., ABDI, M., GHAZINOORY, S. – SWOT Methodology: a State-of-The Art Review for The Past, a Framework for the Futur. **Journal of BusinessEconomics and Management**. 12:1 (2011), 24-48.
4. GRUPO HOLON – Portal Holon - **Política da Qualidade**. [Acedido a 12 de agosto de 2017].
5. **SAÚDE & SEGURANÇA** – Sistema de Gestão da Qualidade. [Acedido a 25 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.sgs.pt/pt-PT/Health-Safety/Quality-Health-Safety-and-Environment/Quality/Quality-Management-Systems/ISO-9001-2008-Quality-Management-Systems-Auditor-Lead-Auditor-Training.aspx>
6. INFARMED, I.P. – **Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho**. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. Legislação Farmacêutica Compilada. 2004. [Acedido a 25 de julho de 2017]. Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria\\_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a)
7. INFARMED, I.P. – **Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de Outubro**. Ministério da Saúde. 2010. [Acedido a 15 de maio de 2017]. Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/139\\_CD\\_2010.pdf/4d614fa9-63e0-4220-ad81-d8689829be6a](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/139_CD_2010.pdf/4d614fa9-63e0-4220-ad81-d8689829be6a)
8. SISTEMA NACIONAL DE SAÚDE – **Receita sem papel** [Acedido a 3 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: <http://spms.min-saude.pt/product/receita-sem-papel/>

9. OMEGA PHARMA – **Paranix®-Tratamento com fórmula de dupla ação**. 2015. [Acedido a 2 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: <http://paranix.eu/pt-PT/produtos/tratamento>
10. INFARMED, I.P. – **Resumo das Caraterísticas do Medicamento Paranix®**. [Acedido a 2 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=2275&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2275&tipo_doc=rcm)
11. INFARMED, I.P. – **Resumo das Caraterísticas do Medicamento Paranix Repel®**. [Acedido a 2 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=2273&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2273&tipo_doc=rcm)
12. INFARMED, I.P. – **Resumo das Caraterísticas do Medicamento Dyoralite®**. [Acedido a 2 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=2676&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2676&tipo_doc=rcm)
13. INFARMED, I.P. – **Resumo das Caraterísticas do Medicamento UI-250®**. [Acedido a 2 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=8813&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8813&tipo_doc=fi)
14. INFARMED, I.P. – **Resumo das Caraterísticas do Medicamento Uroflox®**. [Acedido a 2 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=29865&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29865&tipo_doc=fi)
15. GRUPO HOLON – **Produtos Holon** - HolonProtect Urifort. [Acedido a 31 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.grupo-holon.pt/pt/public/produtos>
16. INFARMED, I.P. – **Resumo das Caraterísticas do Medicamento Zovirax®**. [Acedido a 2 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=9508&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9508&tipo_doc=fi)

## ANEXOS

### Anexo A – Eu e alguns colaboradores da FHCG



# Anexo B – Exemplo de um Protocolo de Aconselhamento Farmacêutico Holon

**FARMÁCIAS HOLON**  
um de todos, todos os dias

## ABORDAGEM PARA A AVALIAÇÃO E TERAPÉUTICA – TINEA PEDIS (PÉ DE ATLETA)

### ENQUADRAMENTO

A *Trichophyton* (tinha) ou *Epidermophyton* (fungos dermatófilos) que se instalam e desenvolvem nos espaços interdigitais dos pés.

Trita-se uma infeção muito frequente, em particular nos meses quentes, devido ao calor e sudorese aumentada, fatores que favorecem a proliferação fúngica.

A transmissão da *Tinea pedis* ocorre por do contato direto ou indireto, através do solo ou objetos contaminados; é facilitada em ambientes que reúnem condições de temperatura e humidade elevadas, como ginásios e banheiros, bem como em comunidades fechadas. A incidência de pé de atleta é também superior em homens adultos, indivíduos que utilizam calçado fechado e que frequentam piscinas ou chuveiros públicos.

A infeção apresenta-se através de descamação ligeira a severa nos espaços interdigitais dos pés, acompanhado de prurido intenso; a pele torna-se fina, estriada e de aspeto moçado, podendo criar fissuras. Estas manifestações podem abrandar-se à planta dos pés e, menos frequentemente, associar-se a pequenas vesículas e bolhas de conteúdo aquoso ou purulento, com vermelhidão. O prurido pode evoluir para sensação de ardor ou mesmo dor, caso se verifique presença de fissuras.

A infeção fúngica, associada ao desenvolvimento de lesões cutâneas e transpiração, aumenta a probabilidade de aparecimento de infeções bacterianas, sobretudo em diabéticos.

**FARMÁCIAS HOLON**  
um de todos, todos os dias

### Questões a colocar ao utente para avaliação da situação

- Que sinais/sintomas tem?
- Tem dor ou ardor?
- É a primeira vez que apresenta estas manifestações?
- Já tomou alguma medicação terapêutica? Qual? Resultou?
- É diabético?
- Está grávida ou a amamentar?

Situações que requerem encaminhamento para nível 2 de intervenção ou referência ao médico

- Doente diabético;
- Suspeita de infeção bacteriana (lesões inflamadas, ulceração e/ou purulenta);
- Onicomicose;
- Doente não responde à terapêutica iniciada;
- Sempre que subsista a percepção do profissional de que pela intervenção prevista o problema não se atenuará física ou psicologicamente; outras patologias associadas se possam agravar; se pode afetar negativamente a efetividade e/ou a segurança da medicação atual.

### TRATAMENTO

#### Farmacológico

- As formas ligeiras a moderadas de *Tinea pedis* resolvem-se na maioria das vezes através da aplicação tópica de antifúngicos (terbinafina ou derivados imidazólicos [buticonazol, clotrimazol, etc.]).
- Os antifúngicos tópicos estão disponíveis em diversas formas farmacêuticas:
  - Cremes ou soluções constituem a forma mais efetiva de libertar ingredientes ativos na epiderme;
  - Preparações para pulverização cutânea e pós parecem ser menos eficazes, sendo mais úteis na profilaxia de infeções recorrentes.
- O doente deve completar a duração de tratamento recomendada para cada produto;
- A aplicação deve incidir à área afetada e a pele saudável adjacente;
- Uma vez que a terbinafina tópica se mantém na pele por longos períodos de tempo, a zona tratada não deve ser lavada nas 24 horas que se seguem à aplicação, para maior eficácia da terapêutica;
- A terbinafina não é recomendada a mulheres grávidas durante o período de amamentação nem em indivíduos com idade inferior a 18 anos;
- Recomenda-se a utilização de antifúngicos e desodorizantes, para prevenção de infeções bacterianas secundárias;
- As soluções para pulverização e os pós devem ser aplicados diariamente e nos sapatos para eliminar fungos residuais e evitar recidivas.

**FARMÁCIAS HOLON**  
um de todos, todos os dias

### Não Farmacológico

As medidas não farmacológicas complementam o efeito terapêutico dos antifúngicos, prevenindo infeções secundárias e recidivas:

- Manter a pele limpa e seca; lavar diariamente os pés, secando bem, sem friccionar, especialmente as zonas interdigitais;
- Usar toalhas diferentes para secar a zona afetada e o resto do corpo;
- Deitar calçado fechado, recomendar-se o uso de calçado aberto/ligeiro e permeável, especialmente no verão;
- Assegurar que os sapatos são adequados, já que em caso contrário podem causar trauma que predispõe à infeção fúngica;
- Alterar diariamente o uso do calçado, para que os sapatos possam secar por completo;
- Preferir meias finas de algodão, substituindo-as diariamente ou várias vezes ao dia;
- Não partilhar calçado e artigos pessoais, como toalhas;
- Usar produtos anti-transpirantes nos pés;
- Usar sempre chuveiros em casa e em locais públicos (piscinas, ginásios, banheiros e hotéis) para evitar a transmissão e reinfeção.

**FARMÁCIAS HOLON**  
um de todos, todos os dias

### FLUXOGRAMA DE ACONSELHAMENTO

## **Anexo C – Casos Práticos**

### **Caso Prático I**

LM deslocou-se à farmácia juntamente com a filha, JB, e explicou que alguns colegas da nova turma da JB costumam aparecer na escola muitas vezes com piolhos e que a sua filha estava com muita comichão. Fui juntamente com as utentes até ao gabinete e constatei a presença destes parasitas nas regiões mais favoráveis ao seu desenvolvimento, na região occipital e retro auricular, assim como lêndeas perto da raiz do cabelo, sendo a infestação recente. Aconselhei um champô de tratamento, neste caso o Paranix<sup>®</sup>, que elimina piolhos e lêndeas.

Expliquei o modo de utilização do produto, começando por ter de aplicar o champô no cabelo seco da JB, uniformemente e com massagem, de modo a assegurar que cobre todo o cabelo, desde a raiz até às pontas, com especial atenção às zonas atrás da orelha. Depois de uma espera de dez minutos tem de adicionar água até criar espuma, e enxaguar o cabelo. Posteriormente referi que tinha de usar o pente metálico incluído na embalagem para remover os piolhos e lêndeas. Elucidei a importância de repetir o procedimento passado sete dias, de modo a garantir que o ciclo de vida dos piolhos está completamente terminado <sup>(9),(10)</sup>. Foi-lhe explicado que caso os elementos da família não tivessem infetados, podiam utilizar o Paranix Repel<sup>®</sup>, que consiste num spray que previne a infestação e é de utilização diária<sup>(11)</sup>.

Adverti que era fundamental a lavagem a altas temperaturas (>60°C) da roupa da criança, da cama, e de banho. Não menos importante, aconselhei a lavagem de escovas, pentes e adereços de cabelo com água quente durante 10 minutos ou com solução desinfetante, e ir de cabelo apanhado para a escola enquanto houver o surto deste parasita.

## Caso Prático 2

BT, com cerca de 30 anos, dirigiu-se à farmácia queixando-se de diarreia e que não tinha tomado nenhum medicamento porque achava que ia fazer pior, mas que começava a ficar preocupado visto não passar. Em diálogo com o utente, foi referido que não tinha nenhuma patologia, febre, dor abdominal persistente, sangue nas fezes, nem tinha realizado nenhuma viagem recentemente.

Expliquei que numa situação de diarreia há desidratação e como tal, é fundamental tomar sais de hidratação oral, neste caso sugeri o Dioralyte<sup>®</sup>, formulação de eletrólitos que hidrata e repõe o equilíbrio eletrolítico, que teria de tomar uma a duas saquetas num copo com água, após cada dejeção <sup>(12)</sup>.

Aconselhei a tomar substitutos da flora intestinal como o UL-250<sup>®</sup>, três cápsulas por dia, após as principais refeições <sup>(13)</sup>. Relativamente a medidas não farmacológicas, referi a importância do repouso e de uma dieta equilibrada, abundante em líquidos, e introduzir lentamente alimentos sólidos como banana (bastante rica em potássio), arroz branco, pão tostado, e evitar bebidas muito açucaradas que podem prolongar a diarreia. Referi também que a ingestão de leite deve ser recomeçada lentamente e que até à situação não estar normalizada, deveria evitar cafeína, bebidas alcoólicas, refeições muito condimentadas e gordurosas.

### Caso Prático 3

GP, com cerca de 25 anos, dirige-se à farmácia para levantar o antibiótico - norfloxacin 400 miligramas comprimidos revestidos por película (16 comprimidos). Aquando da dispensa do medicamento, aconselhei a toma de um comprimido manhã e à noite com um copo de água, sendo fundamental fazer até ao final (oito dias) e de preferência sempre às mesmas horas e fora da toma de laticínios <sup>(14)</sup>. Questionei-a acerca da recorrência de infeções urinárias pelo que a GP me disse que nos últimos tempos tinha muitas vezes. Durante o diálogo com a senhora, procurei saber se tinha algum problema de saúde, ao que me respondeu que não. Sugeri a toma do HolonProtect Urifort<sup>®</sup> (30 cápsulas), um suplemento alimentar que pela sua constituição, arando vermelho e proantocianidinas, é indicado na prevenção de infeções recorrentes da mulher (uma cápsula por dia ao pequeno-almoço com um copo de água) <sup>(15)</sup>. Sugeri que fizesse a toma durante 4 meses.

Adverti para a importância tomar vitamina C e de comer produtos ácidos, de modo a provocar a acidificação da urina, e assim evitar que o meio fisiológico esteja propício para o desenvolvimento de bactérias. Para além disso, referi que é necessário beber uma grande quantidade de líquidos, o uso de vestuário adequado (não muito justo e evitar materiais sintéticos), colocar protetor solar durante o dia dada a possibilidade de ocorrência de fototoxicidade através da exposição solar, assim como um produto de higiene íntima.



## Caso Prático 4

FN, com 22 anos, dirige-se à farmácia com o objetivo de comprar vaselina purificada. Reparei que FN apresentava erupções vesiculares no lábio superior, mas não muito salientes, então perguntei se a vaselina era para aplicar no lábio pelo que me respondeu que sim, porque a avó lhe tinha dito que era a melhor solução para o ardor que sentia no lábio.

Após identificação de herpes labial, o utente lembrou-se que já havia tido herpes exatamente no mesmo local, mas que desta vez achava que era apenas uma pequena irritação do lábio e não relacionou com herpes. Em diálogo com FN, este referiu que estava época de exames da faculdade, e que andava stressado, então expliquei-lhe que o herpes é um vírus latente e que pode ser reativado em determinadas situações, como stress e/ou cansaço, ou quando o sistema imunitário se encontra mais reprimido. Deste modo, sugeri Zovirax<sup>®</sup> (aciclovir, 50 miligramas), de aplicação cutânea, durante cinco dias, de quatro em quatro horas, para impedir o crescimento do vírus <sup>(16)</sup>. Uma vez que se trata de um vírus, alertei-o para a necessidade de lavar muito bem as mãos antes e após a aplicação do creme, para prevenir a auto-contaminação e a contaminação de terceiros. Para além disso, referi que enquanto estiver na presença de vírus, não deve partilhar objetos com outras pessoas que possam servir como veículo de transmissão (copos, talheres), não deve beijar, e deve evitar tocar nas lesões para evitar que alastre para outras zonas do corpo. Por fim, recomendei também o uso de Zoviprotect<sup>®</sup>, um penso transparente de fácil aplicação que não contém nenhum princípio ativo, apenas protege e previne o contágio.

## Anexo D – Cartazes referentes a campanhas e rastreios realizados na farmácia



## Anexo E – Exemplo de Certificado de Formação Contínua

**fórum farmácia edol**  
20 de Abril de 2017 | Auditório Dr. Joaquim Atílio Bairrão

**Certificado de Presença**

Certifica-se que o(a) Sr.(a) Dr.(a) Octávia Filipe Britista Campos Alves, participou no **XX Fórum Farmácia Edol**, realizado no dia 20 de Abril de 2017, no Auditório Dr. Joaquim Atílio Bairrão, no Laboratório Edol, obtendo formação científica nos seguintes temas:

- **Urgências em Oftalmologia** (Dra. Susana Pina);
- **Urgências em Otorrinolaringologia** (Dra. Cristina Carocha e Dra Paula Campelo).





  
Carlos de Matos Quaresma Setra  
(Presidente do Conselho de Administração)

**edol**  
saúde que se vê

**Laboratório Edol Produtos Farmacêuticos**  
S. A. Av. 25 de Abril, n.º 6-6A | 2795-225 Linda-a-Velha Portugal  
Tel.: 214 158 130 Fax: 214 158 131 | Contrib. N.º 507072642

**XX**  
**fórum farmácia edol**  
20 de Abril de 2017 | Auditório Dr. Joaquim Atílio Bairrão

Anexo F – Exemplo de uma Receita Manual

		Receita Médica N.º  8010000003115443308	
Utente: [Redacted] N.º de Utente: [Redacted] Telefone: Entidade Responsável: N.º de Beneficiário: <i>SNS</i>		R. C.:  <b>RECEITA MANUAL</b> Exceção legal: <input type="checkbox"/> a) Falência informática <input type="checkbox"/> b) Inadaptação do prescriptor <input checked="" type="checkbox"/> c) Prescrição no domicílio <input type="checkbox"/> d) Até 40 receitas/mês	
 [Redacted]		Especialidade: <i>Clinica geral</i> Telefone:	
		ECCO SALVA MEDICAL SERVICES, Lda. Viseira do Local de Prescrição: 1050-227 LISBOA - Tel. 213 541 630	
N.º DCI/Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem		N.º      Extenso	
1 <i>Ibuprofeno 20 mg/ml</i>		<i>1 unid</i>	
Posologia <i>9 ml 8/8h depois refeição</i>		<i>5 dias</i>	
2 <i>Amoxicilina + Ac. clavulânico</i> <i>600 + 42,9/5 ml; 100,0 ml</i>		<i>1 unid</i>	
Posologia <i>4,5 ml 8/8h até acabar</i>			
3 Posologia			
4 Posologia			
Validade: 30 dias Data: <i>2017.08.05</i> <small>(dd/aa/aaaa)</small>		 Assinatura do Médico prescriptor	

## **Parte II**

# **Relatório de Estágio Curricular no INFARMED, I.P.**

## **Lista de Abreviaturas**

**AIM** – Autorização de Introdução no Mercado

**ATS** – Avaliação em Tecnologias de Saúde

**CATS** – Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde

**DATS** – Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde

**DM** – Dispositivo Médico

**EMA** – European Medicines Agency

**EU** – Estados membros da União Europeia

**FFUC** – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**SiNATS** – Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde

**SNS** – Serviço Nacional de Saúde

**SWOT** – (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*)

## I. Introdução

Este relatório surge no âmbito da cadeira de Estágio Curricular, que integra o plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC). O presente estágio decorreu no INFARMED, I.P., situado na Avenida do Brasil, Lisboa, e teve o seu início a 9 de janeiro de 2017 e o seu término a 31 de março de 2017, sob a orientação da Dr.<sup>a</sup> Cláudia Furtado, tendo tido a oportunidade de contactar com uma equipa de profissionais onde imperam as palavras de ordem: excelência, qualidade e profissionalismo. Este contacto direto com a prática farmacêutica possibilita a aquisição de novos conhecimentos teóricos e práticos essenciais em ambiente real do exercício profissional.

De modo a obter o máximo de competências que me pudessem auxiliar no mercado de trabalho, optei por, para além do estágio em farmácia comunitária, realizar um segundo estágio curricular no INFARMED, I.P.. As cadeiras de Gestão e Garantia de Qualidade, de Assuntos Regulamentares do Medicamento, Deontologia e Legislação Farmacêutica e de Organização e Gestão Farmacêutica foram fundamentais para a realização deste estágio na Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS), pois proporcionaram-me valências relevantes para uma melhor compreensão e acompanhamento do estágio. Deste modo, considero que, com estas unidades curriculares, tive a oportunidade de aprender determinados conceitos específicos desta área, os quais me facilitaram a aprendizagem e aplicação desses mesmos em contexto real de trabalho.

Em períodos de aceleração da inovação e desenvolvimento de novas tecnologias aplicadas à saúde, é de reforçar a intervenção do farmacêutico, enquanto profissional de saúde, de forma a propor e a desenvolver estratégias dinamizadoras, uma vez que está à altura das exigências.

O presente relatório apresenta-se sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), no qual irei focar a análise do ambiente interno, onde se incluem os pontos fortes e fracos do estágio, e a análise do ambiente externo, onde se incluem as oportunidades e ameaças. Desta forma, pretendo efetuar uma análise retrospectiva e uma reflexão crítica e pessoal, no que respeita à experiência efetuada durante o estágio na DATS, no INFARMED, I.P., integração da aprendizagem teórica e de que modo esse conhecimento se refletirá e impactará, no meu futuro profissional.

## 2. INFARMED, I.P.

O Infarmed é a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., abreviadamente designado por INFARMED, I. P., tendo sido fundado como Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento em 1993. É um instituto público sediado na Avenida do Brasil em Lisboa, integrado na administração indireta do Estado, dotado de autonomia administrativa, financeira e património próprio <sup>(1)</sup>. Encontra-se dividido em 5 órgãos e 12 unidades orgânicas, com funções de negócio e funções suporte <sup>(2)</sup> (**Anexo A**).

O INFARMED, I.P. visa sobretudo promover a saúde pública, regulando e supervisionando os setores dos medicamentos, dispositivos médicos (DMs) e produtos cosméticos e de higiene corporal, de acordo com os respetivos regimes jurídicos, promovendo e garantindo o acesso dos profissionais de saúde e dos cidadãos a estes setores. De forma a garantir este acesso, o INFARMED, I.P. dispõe de uma equipa de colaboradores altamente qualificados, profissionais e dedicados, responsáveis pelos resultados de excelência que este apresenta.

A título de exemplo, refira-se o destaque do INFARMED, I.P. no Sistema Europeu de Avaliação de Medicamentos, mantendo Portugal no 4.º lugar na atuação como Estado Membro de Referência (EMR) entre os Estados membros da União Europeia (UE). Este posicionamento a nível europeu surge, sobretudo, da análise feita pelo INFARMED, I.P. em 2016, de 161 pedidos de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de medicamentos na UE, ficando apenas abaixo da Holanda, Alemanha e Reino Unido, o que demonstra o esforço e o investimento na avaliação técnica e científica, que está em linha com a estratégia dos *Heads of Medicines Agency* e da EMA (Agência Europeia do Medicamento) <sup>(3)</sup>.

Focado no futuro e na investigação, o INFARMED, I.P. geriu o processo de candidaturas ao Fundo para Investigação em Saúde, com um capital de um milhão de euros, destinado ao financiamento de atividades e projetos de investigação, em áreas como doenças oncológicas, diabetes e doenças cérebro-cardiovasculares, objetivando a proteção, promoção e melhoria da saúde das pessoas <sup>(3)</sup>.

A nível nacional, a colaboração do INFARMED, I.P. com a Autoridade Tributária e Aduaneira, e com a Autoridade de Segurança Alimentar e Económica, impediu a entrada em Portugal de mais de 70000 embalagens de medicamentos ilegais, falsificados ou suspeitos de falsificação. Na esfera internacional, o INFARMED, I.P. destaca-se ao nível da agência europeia e do Working Group of Enforcement Officers, ou WGEO, que consiste num grupo de trabalho que agrega membros das Agências do medicamento, das Alfândegas e entidades policiais. Este reconhecimento internacional dos seus pares e das autoridades da área da



saúde, juntamente com o papel central que desempenha atualmente nas políticas de promoção do acesso à saúde por todos os portugueses, tornam o INFARMED, I.P. uma instituição de credibilidade acrescida <sup>(3)</sup>.

### **3. Estágio Curricular**

O presente estágio curricular decorreu no período de 09 de janeiro de 2017 a 31 de março de 2017 na Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde do INFARMED, I.P. sob orientação da diretora da DATS, Dr.<sup>a</sup> Cláudia Furtado, através de um protocolo de cooperação entre esta Instituição e a FFUC.

A integração no INFARMED, I.P. começou com o acolhimento por parte da Direção de Recursos Humanos, Financeiros e Patrimoniais e do Conselho Diretivo. Na DATS, a receção foi realizada pela Dr.<sup>a</sup> Cláudia Furtado que começou por fazer uma breve apresentação, elucidando acerca das tarefas realizadas na Direção e como se iria processar em termos de formação inicial e de adaptação às tarefas que me iriam ser delegadas.

O INFARMED, I.P., é designado como Autoridade competente para efeito dos direitos, das obrigações e das competências relativamente aos DMs e outras tecnologias de saúde, e que a ordem jurídica comunitária confere às Autoridades competentes dos Estados membros <sup>(4)</sup>.

O meu Estágio Curricular decorreu no setor dos DMs e outras tecnologias de saúde, mas numa fase inicial tive uma formação geral sobre a área de formação de preços e avaliação de tecnologias de saúde na área do medicamento, que inclui o regime de formação de preços, a avaliação farmacoterapêutica e avaliação farmacoeconómica. Nesse âmbito, procedi ainda à avaliação farmacêutica e económica de pedidos de comparticipação de alguns medicamentos, sempre sob cuidada supervisão

O INFARMED, I.P., por meio da DATS, procede à avaliação técnica, terapêutica e económica das tecnologias de saúde, com posterior decisão de financiamento e utilização dos DMs e outras tecnologias de saúde, no Serviço Nacional de Saúde (SNS), através de peritos da área de diagnóstico, terapêutica e económica da DATS e da Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS)<sup>(5)</sup>.

De acordo com o Plano anual de atividades do SiNATS, o INFARMED, I.P., pode promover oficiosamente a avaliação ou a reavaliação, para todos os efeitos previstos no Decreto-Lei 97/2015, de 1 de junho, de todas as tecnologias de saúde.

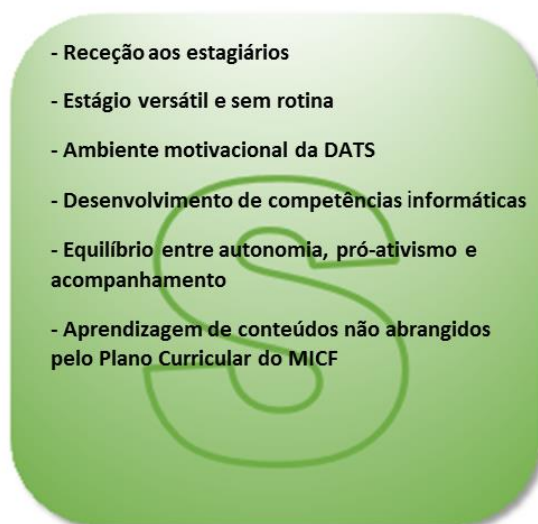
O resultado da avaliação das tecnologias de saúde constitui fundamento para autorizar, renovar ou revogar a utilização da tecnologia de saúde, nos casos legalmente

previstos; decidir sobre o preço, a comparticipação, a aquisição ou a instalação da tecnologia de saúde, por parte do sistema de saúde; a emissão de recomendações ou decisões de utilização de quaisquer tecnologias de saúde, quando necessário, após articulação com outras entidades do Ministério da Saúde; decidir a manutenção da comparticipação ou a aquisição, mediante avaliação prévia de tecnologia de saúde, as quais são efetuadas por contrato ou ato administrativo<sup>(2)</sup>.

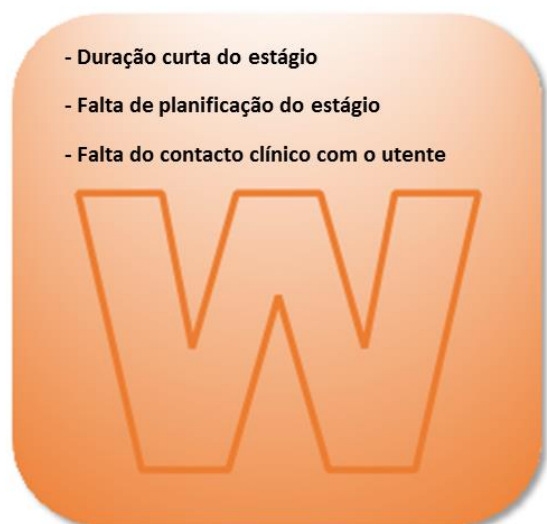
## 4. Análise SWOT

A análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), é considerada uma ferramenta de gestão útil na definição da estratégia num determinado projeto. Pode ser usada na vertente do negócio, ajudando a identificar nichos de mercados sustentáveis para as empresas, e a nível pessoal, ajudando o indivíduo a potenciar a sua carreira, ao tirar o melhor proveito dos seus talentos, habilidades e oportunidades que possam surgir <sup>(6)</sup>.

No presente relatório irei focar a minha análise SWOT sobre o meu estágio no INFARMED, I.P., mais precisamente na DATS.



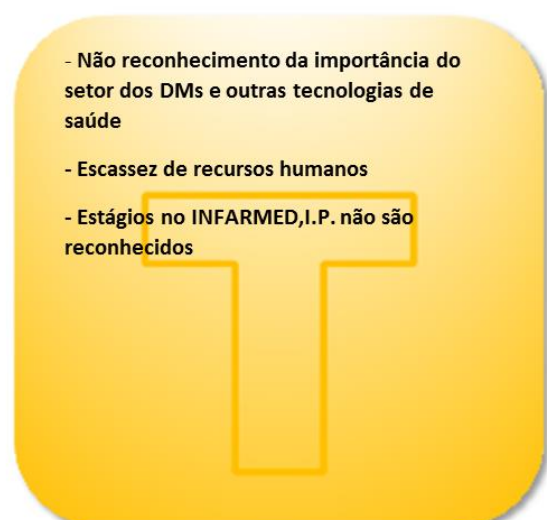
- Receção aos estagiários
- Estágio versátil e sem rotina
- Ambiente motivacional da DATS
- Desenvolvimento de competências informáticas
- Equilíbrio entre autonomia, pró-ativismo e acompanhamento
- Aprendizagem de conteúdos não abrangidos pelo Plano Curricular do MICF



- Duração curta do estágio
- Falta de planificação do estágio
- Falta do contacto clínico com o utente



- Realização de um segundo Estágio Curricular
- Setor inovador - Mercado pouco regulado e legislado
- Peso do Farmacêutico no INFARMED, I.P.
- Envolvência num Projeto



- Não reconhecimento da importância do setor dos DMs e outras tecnologias de saúde
- Escassez de recursos humanos
- Estágios no INFARMED, I.P. não são reconhecidos

## **4.1 Pontos Fortes (Strengths)**

É de salientar que de facto é uma mais-valia podermos realizar estágios nas diversas áreas do setor farmacêutico antes de terminarmos o curso, permitindo-nos ter uma melhor perceção da nossa atividade profissional. Desta forma, ao contactar diretamente com o trabalho do farmacêutico e das suas responsabilidades, potenciamos as nossas competências, consolidamos os conhecimentos previamente adquiridos e adquirimos outros tantos.

### **4.1.1 Receção aos estagiários**

A primeira semana de estágio consistiu em diversas palestras dadas por colaboradores do INFARMED, I.P., sendo que optei por assistir a formações não só sobre os DMs, mas também sobre os medicamentos, sendo que senti um apoio e esforço notório por parte da equipa para a minha integração. Posteriormente, foi-me fornecida a legislação aplicável aos DMs (Diretiva 93/42/CEE, Decreto-Lei nº 145/2009, Lei nº 21/2014, Portaria nº 195/2015, Decreto-Lei nº 97/2015, Portaria nº 35/2016, entre outros), bem como algumas *guidelines* MEDDEV (MEDDEV 2.7/3 e MEDDEV 2.4/1) essenciais para o desempenho das tarefas que me foram atribuídas. Foram-me logo apresentadas tarefas estimulantes e aproximadas ao contexto real, permitindo-me, de imediato, um contacto direto com a política, missão e procedimentos adotados no INFARMED, I.P.

### **4.1.2 Estágio versátil e sem rotina**

Um dos motivos que me levou a ingressar na área dos DMs e outras tecnologias de saúde durante o meu estágio curricular foi o facto de ser uma área inovadora, o qual me proporcionou uma experiência muito rica e dinâmica.

Durante o estágio tive a oportunidade de estar envolvida em diversos assuntos atuais e importantes como a avaliação de DMs para a diabetes, para ostomia, incontinência e retenção urinária.

Pude participar no 1º *webinar* de 2017, promovido pela *SmPC Advisory Group*, que apesar de ser mais direcionada para os colaboradores da Direção de Avaliação de Medicamentos, proporcionou-me a obtenção de mais conhecimentos acerca da segurança pré e pós- AIM e assim um estágio mais versátil.

Tive oportunidade de assistir a uma formação dos DMs acerca do enquadramento regulamentar e características do setor na Direção de Produtos de Saúde, coordenada pela Dr.<sup>a</sup> Judite Neves, para que a minha experiência fosse a mais enriquecedora possível.

Surgiu também a oportunidade de ir visitar o internacionalmente reconhecido Laboratório do INFARMED, I.P, o que me permitiu ver, em contexto real de trabalho, muitos dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso.

#### **4.1.3 Ambiente motivacional da DATS**

A DATS é constituída por colaboradores com um espírito muito jovem e descontraído, muito profissionais e dinâmicos, sempre dispostos a disponibilizar toda a formação que necessitava, sendo que apresentam formações e competências nas mais diferentes áreas académicas (e.g. Ciências Farmacêuticas, Radiologia, Economia, Gestão).

Evidencia-se um clima organizacional alegre, que se reflete na produtividade da Direção e no sucesso dos seus profissionais. Este ambiente foi fundamental para a minha integração na equipa, e sempre que surgiram dúvidas, tive o apoio e os esclarecimentos necessários por parte dos colegas.

#### **4.1.4 Desenvolvimento de competências informáticas**

Para a execução do meu trabalho ao longo do estágio, precisei de recorrer ao computador, sendo que o *software* que mais utilizei foi o Microsoft Office®, mais especificamente o Word® e o Excel®. Apesar de já ter alguma experiência a manusear estas ferramentas, descobri novas funcionalidades e desenvolvi imensas competências a nível da formatação de documentos necessários para a execução de determinadas tarefas que me foram incutidas tal como a elaboração de gráficos. Para além disso, foi necessário recorrer exaustivamente ao *Drugbase* (Base de dados interna com informação sobre medicamentos e DMs) para inserir DMs e outras tecnologias de saúde, pelo que foi necessário aprender como funcionava esta ferramenta para depois, a poder utilizar.

#### **4.1.5 Equilíbrio entre autonomia, pró-ativismo e acompanhamento**

Sempre que me incutiam alguma tarefa elucidavam-me sobre como proceder à sua correta realização, e caso fosse necessário auxílio, podia contar com o apoio de toda a equipa. No entanto, no decorrer da sua execução tinha autonomia e liberdade para a desempenhar, o que considero que tenha contribuído para desenvolver a minha capacidade de resolver problemas com que me ia deparando, ou que pudessem surgir.

Após a concretização das tarefas, um dos membros da equipa verificava se estava tudo conforme, e caso o trabalho não cumprisse os requisitos específicos, procedíamos às devidas correções em conjunto.

Todo este equilíbrio foi fundamental para que pudesse potenciar as minhas capacidades e competências, em diversas áreas, e que independentemente do cargo profissional que poderei vir a desempenhar no futuro, penso que estarei mais apta a executar estas funções.

#### **4.1.6 Aprendizagem de conteúdos não abrangidos pelo Plano Curricular do MICF**

São diversas as matérias lecionadas no âmbito do MICF de modo a permitir que o farmacêutico singre em qualquer saída profissional possível do nosso curso. No entanto, penso que apesar de existir uma unidade curricular opcional de Dispositivos Médicos no Plano de Estudos do MICF, a área regulamentar não é um tema atualmente abordado. Tenho noção de que é um tema extremamente específico e que a área regulamentar dos DMs e outras tecnologias de saúde ainda se encontra pouco desenvolvida, podendo então justificar-se a não abordagem aos estudantes. Penso que também não exista, de modo geral nas Instituições de ensino em Portugal, uma sensibilidade para a relevância que os DMs e outras tecnologias de saúde têm vindo a ganhar nos últimos anos, e o modo como influenciam a qualidade de vida de um incontável número de cidadãos.

O meu estágio na DATS permitiu-me aprender imenso acerca da área dos DMs e outras tecnologias de saúde, desde os produtos abrangidos pelas Diretivas aplicáveis, classificações e categorização de DMs e outras tecnologias de saúde, decidir sobre preços e possíveis participações tendo em conta os requisitos essenciais a cumprir por parte do fabricante.

### **4.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)**

#### **4.2.1 Duração curta do estágio**

Relativamente à minha aprendizagem e formação, tenho a sensação de que o estágio no INFARMED, I.P. poderia ter sido mais enriquecedor se tivesse durado mais tempo.

Cheguei a considerar que um dos pontos fracos seria o facto de apenas ter contactado com a realidade da DATS mas depois percebi que em três meses de estágio não é benéfico para os alunos, passarmos por todas as Direções existentes do INFARMED, I.P., Contudo, mesmo em três meses de estágio, por muito que tenha tentado tirar o maior partido desta experiência, considero que é um período muito reduzido para permitir a minha completa integração na Direção.

Num estágio com uma duração tão diminuta, e numa Instituição com tantas responsabilidades e muitos prazos a cumprir em pouco tempo, é normal que não haja muito tempo e condições para formar os estagiários.

#### **4.2.2 Falta de planificação do estágio**

Na DATS não existe um modelo de estágio definido, conduzindo à incerteza dos desafios que me iriam ser destinados e dos objetivos a atingir durante a realização do mesmo. Como é um estágio de curta duração, julgo que deveria ter existido um delineamento precoce das tarefas a desempenhar. Para além disso, o facto de terem surgido constantemente novas tarefas, aliado à elevada carga de trabalho, contribuiu para a dificuldade na planificação de um estágio.

Contudo, a inexistência de modelo de estágio preconizado foi, simultaneamente, um ponto fraco e um ponto forte, uma vez que acabou por trazer algumas vantagens, na medida em que, num curto espaço de tempo, poderia ser solicitada para desempenhar novas funções, nunca realizadas por mim até ao momento. A versatilidade exigida pela DATS, quanto às várias tarefas a desempenhar, aumentou a minha capacidade de adaptação a novas funções solicitadas, as quais foram bem-sucedidas.

#### **4.2.3 Falta do contacto clínico com o utente**

É irrefutável o esforço e a dedicação prestada diariamente pelos colaboradores do INFARMED, I.P., em prol do utente, de modo a proporcionar um melhor acesso à qualidade de vida, através de melhores resultados em saúde.

No entanto, ao contrário do que ocorre na farmácia comunitária, existe um maior distanciamento entre o farmacêutico e o utente, podendo este último não reconhecer o trabalho constante do profissional de saúde.

Ao longo do meu estágio, notei que era importante saber qual a opinião do utente em relação a determinados assuntos, antes de ser tomada alguma decisão, e que a falta deste contacto pode levar efetivamente a algumas falhas.

## 5. Oportunidades (*Opportunities*)

### 5.1 Realização de um segundo Estágio Curricular

Sinto uma enorme satisfação por ter aliado este Estágio Curricular ao de farmácia comunitária, e sem ter como única opção farmácia hospitalar.

Neste sentido, estes três meses de estágio no INFARMED, I.P. foram fundamentais para a minha formação, permitiu-me contactar com um mundo de trabalho que pouco conhecia, e perceber melhor o que acontece por “de trás” das farmácias, hospitais e indústrias farmacêuticas.

Durante o meu estágio no INFARMED, I.P., tive a oportunidade de contactar com diferentes temas e áreas, adquirindo uma visão mais alargada do papel do farmacêutico não só na área regulamentar mas também de avaliação de tecnologias de saúde para efeitos de financiamento público.

Considero que esta experiência foi deveras enriquecedora e atraente, incrementando o meu interesse nesta área, ou noutras possíveis áreas onde poderei aplicar os meus conhecimentos e competências, para além de que me preparou de forma positiva para o mercado de trabalho.

### 5.2 Setor inovador – Mercado pouco regulado e legislado

A legislação define DM “como qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou outro artigo, utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico e/ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para efeitos de diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; controlo da concepção, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios” <sup>(7)</sup> (**Anexo B**).

Tal como está estabelecido no Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, o SiNATS - Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde passa a incluir, para além dos medicamentos, os DMs e outras tecnologias de saúde, na avaliação em tecnologias de saúde (ATS) <sup>(8)</sup>.



Os DMs e outras tecnologias de saúde encontram-se numa fase de grande expansão, englobando uma enorme diversidade de produtos, e cada vez mais é proeminente o seu impacto positivo inestimável na qualidade de vida dos cidadãos, facilitando soluções inovadoras no diagnóstico, prevenção e tratamento da doença <sup>(9)</sup>, sendo um dos fatores decisivos na escolha da área para a realização do meu estágio.

Relativamente ao setor do medicamento, observei que é extremamente regulado e legislado, ao contrário do que acontece com a regulamentação dos DMs e outras tecnologias de saúde, que tiveram uma origem bastante posterior. No entanto, no que diz respeito ao setor dos DMs e outras tecnologias de saúde, o farmacêutico, enquanto profissional de saúde, tem mais liberdade para tentar inovar e implementar novas ideias na regulamentação deste setor, tornando-se aliciante para o meu estágio na medida em que me permitiu interferir e opinar em determinadas decisões.

### **5.3 Peso do Farmacêutico no INFARMED, I.P.**

Durante o estágio curricular, constatei que de facto o farmacêutico apresenta um perfil competente e adaptável à maioria das funções que existem na Instituição. Na DATS, logicamente que existem muitos economistas no que toca aos preços, mas foi notório o peso do farmacêutico, destacando-se particularmente no meio de outras profissões. O farmacêutico tem, de facto, competências para exercer funções em quase todas as Direções do INFARMED, I.P., o que foi uma surpresa agradável para mim.

### **5.4 Envolvência num Projeto**

Acho que é sempre aliciante adquirir novos conhecimentos, e assim a nossa profissão o exige, mas torna-se gratificante sentir que, direta ou indiretamente, intervimos positivamente na vida de alguém, à custa do nosso trabalho e dedicação enquanto profissionais de saúde.

Durante o meu estágio no INFARMED, I.P., tive a oportunidade de estar envolvida num projeto, de raiz, no qual acredito que tenha sido uma mais-valia e senti que fazia verdadeiramente parte da equipa.

Os produtos para doentes ostomizados, desde sacos de colostomia, cânulas fenestradas de silicone, placas de fixação mecânica, entre tantos outros, até março de 2017 não eram comparticipados a 100% pelo SNS pelo que os utentes pagavam na totalidade o valor destes DMs, que se tornava num elevado encargo mensal, e apenas os podiam adquirir no âmbito hospitalar.

Este projeto foi concluído com a elaboração de uma Circular Informativa, dois Despachos (Despacho n.º 2018/2017, de 6 de março <sup>(10)</sup> e Despacho e Despacho n.º 2019/2017, de 6 de março <sup>(11)</sup>) e duas Portaria (Portaria n.º 97-E/2017 <sup>(12)</sup> e Portaria n.º 97-F/2017 <sup>(13)</sup>) nas quais consta uma lista de DMs comparticipados a 100% pelo Estado que poderão ser dispensados em farmácias comunitárias <sup>(14)</sup> (**Anexo C**).

Todo o trabalho envolto deste projeto permitiu-me desenvolver imensas competências como o rigor técnico, capacidade de organização, a autonomia, o trabalho em equipa, a resolução de problemas, que certamente irão ser indispensáveis para a realização de novas tarefas no futuro. Quando terminei o estágio no INFARMED, I.P., e comecei o estágio na farmácia comunitária, o *feedback* que tive por parte destes doentes era muito positivo e fiquei muito orgulhosa por ter contribuído para a satisfação de muitos portugueses.

## **6. Ameaças (Threats)**

### **6.1 Não reconhecimento da importância do setor dos DMs e outras tecnologias de saúde**

É cada vez mais notório o impacto do avanço progressivo das tecnologias de saúde no setor dos DMs e outras tecnologias de saúde, sendo que em 2014 o número de patentes emitidas pela *European Patent Office* (EPO), relativamente a este setor, era superior ao dos medicamentos, apontando para um futuro promissor dos DMs e outras tecnologias de saúde.

É sabido que a área das tecnologias de saúde, emprega milhares de profissionais, no entanto, o farmacêutico não se destaca, e acredito que tenha capacidades para integrar qualquer fase do ciclo de vida dos DMs e outras tecnologias de saúde, desde a avaliação clínica até à supervisão no mercado (**Anexo D**).

Na minha opinião, sendo uma área tão inovadora e com um impacto tão significativo na qualidade de vida dos cidadãos, deveria existir um maior desenvolvimento das competências do farmacêutico de modo a que este se torne num dos principais intervenientes no mercado dos DMs e outras tecnologias de saúde.

### **6.2 Escassez de recursos humanos**

É de esperar que com a crise financeira e económica observadas no setor dos DMs e outras tecnologias de saúde, não sejam alocados tantos profissionais de saúde a este setor.

No entanto, existem imensas tarefas a realizar, objetivos a cumprir, e senti que os colaboradores da Direção onde estagiei estavam constantemente com elevada carga de trabalho. Acredito que se tal situação não existisse, o meu estágio teria sido mais produtivo por haver mais tempo por parte dos colegas para me acompanhar ao longo do tempo em que lá estive. Por este motivo, valorizo todos os momentos que os colegas dispensaram para me transmitir conhecimentos e me terem permitido expor todas as dúvidas que surgissem.

De modo a contornar esta situação, beneficiando quer os colaboradores, quer os alunos que realizam estágio na DATS, vejo como solução, a abertura de concursos públicos, num futuro próximo, para contratação de novos membros.

### **6.3 Estágios no INFARMED, I.P. não são reconhecidos**

No seio da panóplia de saídas profissionais que o MICF apresenta, há uma certa tendência em que os alunos formados optem por farmácia comunitária. Considero que na esmagadora maioria dos casos, tal facto se sucede, uma vez que os estágios realizados quer em Indústria Farmacêutica, quer no INFARMED, I.P., não são reconhecidos pela profissão.

Nós, enquanto estudantes, sentimos uma pressão muito grande em tentar realizar estágios “extracurriculares” nestas áreas de modo a adquirirmos alguma experiência e, quiçá, as portas mais abertas para estas saídas profissionais.

Sinto-me um pouco ingrata com esta situação, pois temos todas as capacidades de ingressar nestes ramos, acredito mesmo que somos os profissionais de saúde mais indicados, completos, e com elevada capacidade de adaptação, e mesmo assim, sinto que nos serão fechadas certas portas no futuro.

## **7. Considerações Finais**

Tendo em conta o balanço do estágio, este tornou-se, portanto, numa experiência extremamente entusiasmante e produtiva, superando visivelmente as minhas expectativas, considerando assim, que foi imprescindível para o meu percurso académico e profissional.

Ao longo do estágio na DATS, tive a oportunidade de alargar imenso os meus conhecimentos, devido às mais variadas funções desempenhadas, tornando-se numa vantagem caso no futuro desempenhe funções nesta área de intervenção farmacêutica ou noutras áreas das saídas profissionais do MICF.

Atualmente, considero que estou mais consciente relativamente à realidade diária de um profissional de saúde no INFARMED, I.P., mais concretamente na DATS.

A DATS fez-me ver o impacto que os DMs e outras tecnologias de saúde têm na vida das pessoas, e a constante necessidade de investir em melhores terapêuticas em prol do bem-estar do doente e da sua melhor qualidade de vida. Para além disso, permitiu-me perceber conceitos chave desta área, que até então desconhecia.

Um grande agradecimento à equipa fantástica que me acolheu durante o período de tempo em que lá estive, por todo o carinho e disponibilidade, e claro, à FFUC pela oportunidade de ter realizado um estágio de excelência.

Assim, com a análise SWOT realizada neste relatório de Estágio Curricular, identifiquei quais foram os pontos fortes, que devo estimar e empregar no futuro, e os pontos fracos, que pretenderei melhorar de modo a aprimorar o meu desempenho enquanto farmacêutica. De igual modo, irei tirar vantagem das oportunidades que me foram colocadas para progredir a nível profissional e farei o esforço de ultrapassar as ameaças dispostas para que não me prejudiquem novamente no futuro.

## 8. Referências Bibliográficas

- 1- INFARMED, I. P. – **Apresentação**. [Acedido a 05 de março de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>.
- 2- INFARMED, I.P. – **Estrutura e Organização**. [Acedido a 05 de março de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dats>.
- 3- INFARMED, I.P. – **O Futuro Preparado** – Um Estudo de referência para investigadores, estudantes e público em geral. ISBN 978-972-0-06359-5.
- 4- MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Decreto-Lei nº 145/2009**, de 17 de junho, do Ministério da Saúde – Diário da República [Acedido a 04 de março de 2017]. Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1076625/122-A\\_DL\\_145\\_2009\\_2ALT.pdf](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1076625/122-A_DL_145_2009_2ALT.pdf)
- 5- INFARMED, I.P. – **Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS)-** Competências Unidade [Acedido a 04 de março de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dats>.
- 6- AZADEGAN-MEHR, M., ABDI, M., GHAZINOORY, S. – **SWOT Methodology: a State-of-The Art Review for The Past, a Framework for the Futur**. Journal of Business Economics and Management. ISSN 1611-1699. 12:1 (2011), 24-48.
- 7- Diretiva nº 93/42/CEE, do Conselho, de 14 de junho. **Official Journal**, L 119, 12.7.1993. [Acedido a 17 de abril de 2017]. Disponível na Internet: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:EN:PD>.
- 8- MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Decreto-Lei nº 97/2015**, de 1 de junho. [Acedido a 10 de março de 2017]. Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1076625/122-A\\_DL\\_145\\_2009\\_2ALT.pdf](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1076625/122-A_DL_145_2009_2ALT.pdf)
- 9- NEVES, M. J.; FILIPE, H. M. – (In)Sucesso da marcação CE nos Dispositivos Médicos. Análise SWOT e propostas de melhoria. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**. 4 (2012) 276–295.

10- DIÁRIO DA REPÚBLICA – **Despacho n.º 2018/2017**, de 6 de março. [Acedido a 12 de abril de 2017]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/home/-/dre/106578499/details/2/maximized?serie=II&drelid=106572660>.

11- DIÁRIO DA REPÚBLICA – **Despacho n.º 2019/2017**, de 6 de março. [Acedido a 12 de abril de 2017]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/home/-/dre/106578499/details/2/maximized?serie=II&drelid=106572660>.

12- INFARMED, I.P. – **Portaria n.º 92-E/2017**. Diário da República. 2017. [Acedido a 15 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/home/-/dre/106555617/details/maximized>.

13- INFARMED, I.P. – **Portaria n.º 92-F/2017**. Diário da República. 2017. [Acedido a 15 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/home/-/dre/106555618/details/maximized>.

14- INFARMED, I.P. – **Circular Informativa N.º 028/CD/100.20.200**, de 15 de março de 2017 [Acedido a 10 de abril de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/legislacao-farmaceutica-compilada>.

# ANEXOS

## Anexo A – Organograma do INFARMED, I.P.

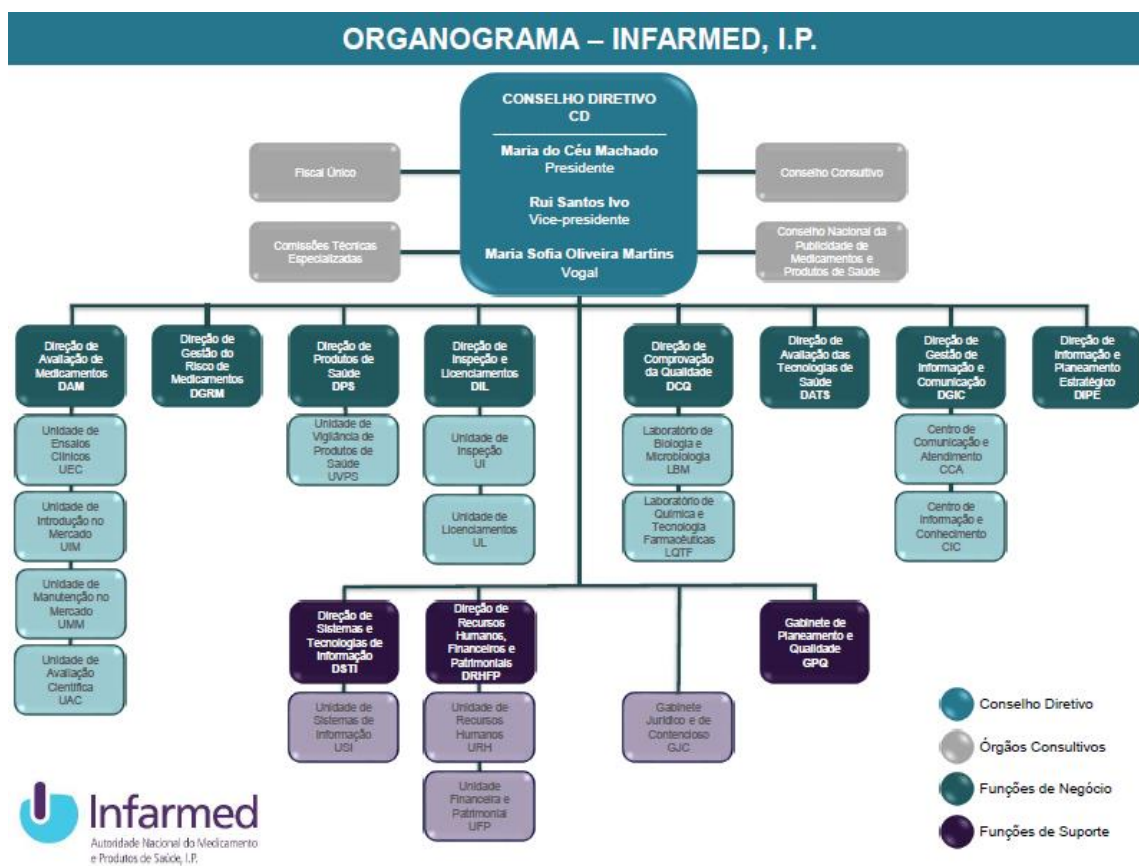


Fig. 1- Organograma do INFARMED, I.P. Disponível em

[http://www.infarmed.pt/porta1/page/porta1/SOBRE\\_O\\_INFARMED/ESTRUTURA\\_E\\_ORGANIZACAO](http://www.infarmed.pt/porta1/page/porta1/SOBRE_O_INFARMED/ESTRUTURA_E_ORGANIZACAO)

[Acedido a 22/07/2017]

## Anexo B – O que são Dispositivos Médicos



Fig. 2 - O que são Dispositivos Médicos, Disponível em <http://www.medtecheurope.org/node/661> [Acedido a 22/7/2017]

## Anexo C – Exemplo de Circular Informativa realizada durante o meu Estágio Curricular

**REPÚBLICA PORTUGUESA**  
SAÚDE

**SNS**  
SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE

**Infarmed**  
INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA E SAÚDE

---

**Circular Informativa**

N.º 028/CD/100.20.200  
Data: 15/03/2017

**Assunto:** **Pedido de comparticipação de dispositivos médicos para apoio aos doentes ostomizados ou com incontinência/retenção urinária**

**Para:** Fabricantes de dispositivos médicos e seus representantes legais

**Contacto:** Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde (CIM); Tel. 21 798 7373; Fax: 21 111 7552; E-mail: [comi@infarmed.pt](mailto:comi@infarmed.pt); Linha do Medicamento: 800 222 444.

---

Os pedidos de comparticipação de dispositivos médicos para apoio aos doentes ostomizados (Portaria n.º 284/2016, de 4 de novembro, na redação dada pela Portaria n.º 97-F/2017, de 3 de março) ou com incontinência ou retenção urinária (Portaria n.º 92-E/2017, de 3 de março) podem ser efetuados desde o dia 9 de março de 2017.

Para tal, os fabricantes, ou seus representantes legais, devem enviar os seguintes elementos:

1. Modelo de requerimento de pedido de comparticipação do(s) dispositivo(s) médico(s) – anexo à presente circular e disponível em <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/comparticipacao-de-dispositivos-medicos> – indicando:
  - a. Âmbito
    - i. "Portaria n.º 97-E/2017 - Apoio a doentes com incontinência/retenção" ou
    - ii. "Portaria n.º 97-F/2017 - Apoio a doentes ostomizados"
  - b. Descrição do dispositivo;
  - c. PVP proposto.
2. Elementos que demonstrem o cumprimento dos Requisitos Técnicos Gerais e Específicos.

O PVP máximo fixado por grupo de dispositivo médico e os Requisitos Técnicos Gerais e Específicos são definidos no [Despacho n.º 2018/2017, de 6 de março](#) (incontinência/retenção urinária) e no [Despacho n.º 2019/2017, de 6 de março](#) (dispositivos médicos para apoio a doentes ostomizados).

1/2

INFARMED - Associação Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde, L.P.  
 Parque de Saúde de Lisboa - Av. do Brasil, 15  
 1700-010 Lisboa  
 Tel.: +351 217 987 200 Fax: +351 217 987 210 Website: [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt) E-mail: [inform@infarmed.pt](mailto:inform@infarmed.pt)

**REPÚBLICA PORTUGUESA**  
SAÚDE

**SNS**  
SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE

**Infarmed**  
INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA E SAÚDE

---

Todos os pedidos válidos submetidos até à data limite de **20 de março de 2017** serão avaliados e disponibilizados no sistema de prescrição eletrónica médica (PEM) até 1 de abril de 2017 (inclusive).

Os pedidos efetuados após 20 de Março serão processados e disponibilizados de acordo com os prazos previstos nas Portarias mencionadas.

Todas as questões adicionais sobre esta matéria devem ser colocadas à Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde através do e-mail [autonomia@infarmed.pt](mailto:autonomia@infarmed.pt) ou através dos números de telefone 217987157, 217987378 ou 217985207.

O Presidente do Conselho Diretivo

**Henrique  
Fernando Silva  
Luz Rodrigues**

Assento do Conselho Diretivo do Infarmed/Assento do Conselho Diretivo do SNS  
 Parque de Saúde de Lisboa - Av. do Brasil, 15  
 1700-010 Lisboa  
 Tel.: +351 217 987 200 Fax: +351 217 987 210 Website: [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt) E-mail: [inform@infarmed.pt](mailto:inform@infarmed.pt)

2/2



## Anexo D – Ciclo de vida de um Dispositivo Médico



**Fig. 4** - Ciclo de vida de um Dispositivo Médico, Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS\\_MEDICOS](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS)  
[Acedido a 25/7/2017]

# **Parte III**

## **Monografia**

### **Administração de Fármacos Insolúveis: Revisão de Conceitos e Perspetivas Futuras**

## Resumo

A administração oral de fármacos é considerada a melhor via de administração de fármacos para alcançar efeitos terapêuticos e profiláticos contra várias doenças, especialmente em tratamentos de longa duração, devido à sua simplicidade, tolerabilidade, aceitabilidade, e baixo custo. Cerca de 46% das novas moléculas aprovadas pela *Food and Drug Administration* destinavam-se à administração por via oral e mais de 70% das novas entidades químicas que constam na *pipeline* da Indústria Farmacêutica são consideradas pouco solúveis.

Para que ocorra a absorção oral de um fármaco, é necessário que este esteja dissolvido nos fluídos gastrointestinais, e se estes apresentarem uma boa absorção mas a velocidade de dissolução for significativamente mais lenta, então a dissolução traduz-se num passo limitante da absorção e, conseqüentemente, o fármaco apresentará baixa biodisponibilidade.

Um dos maiores desafios que a Indústria Farmacêutica enfrenta, é desenvolver estratégias que aumentem a solubilidade de fármacos pouco solúveis em água, ou seja, de fármacos hidrofóbicos, classificados como Classe II (i.e., pouco solúveis/muito permeáveis) ou Classe IV (i.e., pouco solúveis/pouco permeáveis) de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutico.

Existem vários métodos desenvolvidos e explorados pela Indústria Farmacêutica, de modo a aumentarem a solubilidade de fármacos pouco solúveis em água, que irão ser abordados inicialmente, mas que têm vindo a cair em desuso, devido à utilização e investimento de novas técnicas inovadoras.

Atualmente, vários estudos demonstram o elevado potencial da utilização de ciclodextrinas, micelas poliméricas, nanopartículas lipídicas e lipossomas, como vetores de fármacos praticamente insolúveis em água, em doenças crónicas como *Diabetes Mellitus*, *Artrite Reumatóide* e *Esquistossomose*, onde urge a necessidade de técnicas inovadoras. Deste modo, será realizada uma abordagem ao uso promissor destes transportadores de fármacos, que visam alcançar a máxima eficácia terapêutica.

**Palavras-chave:** Fármacos pouco solúveis em água, ciclodextrinas, micelas poliméricas, nanopartículas lipídicas, lipossomas.

## Abstract

Oral delivery of drugs is considered as the best route to achieve both therapeutic and prophylactic effects against many diseases, especially for chronic treatments, due to its simplicity, tolerability, patient acceptability and low cost. About 46% of the new drug approvals by the Food and Drug Administration (FDA) are for oral delivery and more than 70% of the new chemical entities (NEQ) contained in the Pharmaceutical Industry *pipeline* are poorly water-soluble.

Oral absorption requires the presence of the drug molecules dissolved in the gastrointestinal fluids. However, if they exhibit a good absorption but the dissolution rate is significantly slower, then the dissolution will translate into a limiting step of absorption and consequently the drug will present a low bioavailability.

One of the biggest challenges of the Pharmaceutical Industry is to develop strategies that increases the solubility of poorly soluble drugs in water, this means hydrophobic drugs classified as Class II (ex: poorly soluble/very permeable) or Class IV (ex: poorly soluble/poorly permeable) according to the Biopharmaceutical Classification System.

There are several ways developed and explored by the Pharmaceutical Industry in order to increase the solubility of drugs poorly soluble in water that will be initially addressed, but that are falling into disuse due to the investment and the use of new innovative techniques.

Currently there are many studies that demonstrate the high potential of the use of cyclodextrins, polymeric micelles, lipid nanoparticles and liposomes as vectors of drugs practically insoluble in water in chronic diseases such as Diabetes Mellitus, Rheumatoid Arthritis and Schistosomiasis where the need for innovative techniques is urgent. That way, an approach will be taken to the promising use of these drugs carriers, which seek to achieve the maximum therapeutic efficacy.

**Keywords:** poorly soluble drugs, cyclodextrins, polymeric micelles, lipid nanoparticles, liposomes.

## Lista de Abreviaturas

**BCS** – Sistema de Classificação Biofarmacêutico

**CDs** – Ciclodextrinas

**CMC** – Concentração Micelar Crítica

**$\alpha$ -CD** – Alfa-ciclodextrina

**$\beta$ -CD** – Beta-ciclodextrina

**$\gamma$ -CD** – Gama-ciclodextrina

**DM** – Diabetes Mellitus

**DS** – Dispersão Sólida

**GI** – Gastrointestinal

**GRAS** – *Generally Regarded as Safe*

**HP- $\beta$ -CD** – Hidroxi-propil- $\beta$ -CD

**LUV** – *Large Unilamellar Vesicles*

**MPs** – Micelas Poliméricas

**NEQ** – Nova Entidade Química

**NLC** – Vetores Lipídicos Nanoestruturados

**PEG** – Polietilenoglicol

**SBE- $\beta$ -CD** – Sulfobutil-éter- $\beta$ -ciclodextrina

**SLN** – Nanopartículas de Lipídios Sólidos

**SUV** – *Small Unilamellar Vesicles*

**SER** – Sistema Retículo Endotelial

## I. Introdução

Em 2014, 46% das novas moléculas aprovadas pela *Food and Drug Administration* destinavam-se à administração por via oral [1].

A administração oral é a via mais conveniente e frequente de libertação de fármacos. Visto que o processo de libertação de fármacos através das respetivas formulações farmacêuticas constitui uma etapa crítica da sua eficácia terapêutica, nos últimos tempos tem havido uma preocupação acrescida no desenvolvimento de preparações orais com modificação da velocidade e/ou tempo de libertação [2].

Por outro lado, a administração oral de fármacos é considerada a melhor via para tratar e alcançar efeitos profiláticos contra várias doenças [1] sendo que é a via com maior adesão à terapêutica por parte dos doentes, sobretudo por aqueles que têm doenças crónicas e necessitam de uma terapêutica de longa duração [3]. Tal facto deve-se, em grande parte, à sua simplicidade, aceitabilidade, tolerabilidade e custo reduzido [1],[4].

O epitélio intestinal é formado por uma monocamada de células epiteliais (i.e. enterócitos), ligadas por junções paracelulares nas superfícies apicais e que estão cobertas à superfície por uma camada de muco [5]. Para que seja obtida biodisponibilidade sistémica de um fármaco administrado por via oral, é fundamental que ocorra a passagem desta barreira. Contudo, o efeito de primeira passagem hepático, a absorção limitada na porção inferior do trato gastrointestinal (GI) (após íleo), o pequeno volume de líquido disponível para a dissolução do fármaco e a grande variabilidade do tempo de passagem ao longo do trato GI, são alguns inconvenientes desta via de administração [6],[7].

Para que ocorra a absorção oral de fármacos, é necessário que estes estejam dissolvidos nos fluídos GI, e se estes apresentarem uma boa absorção mas a velocidade de dissolução for mais lenta, esta última traduz-se num passo limitante da absorção e, conseqüentemente, o fármaco apresentará baixa biodisponibilidade [1]. A biodisponibilidade dos fármacos depende das suas propriedades intrínsecas e das condições fisiológicas [4].

Um dos maiores desafios que a Indústria Farmacêutica enfrenta nos dias de hoje é desenvolver estratégias que aumentem a solubilidade de fármacos pouco solúveis em água, ou seja, de fármacos hidrofóbicos, classificados como Classe II (i.e., pouco solúveis/muito permeáveis) ou Classe IV (i.e., pouco solúveis/pouco permeáveis) de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB) [8],[9] (Tabela I). O objetivo é desenvolver técnicas que aumentem a solubilidade aquosa aparente destas classes, sem diminuir a sua lipofília, de modo a aumentar a sua absorção através das membranas biológicas.

**Tabela I.** Uso do SCB para prever o comportamento dos fármacos após administração oral. Adaptado de [10].

<b>Classe</b>	<b>Dissolução em meio aquoso</b>	<b>Permeabilidade (membrana intestinal)</b>	<b>Mecanismo limitante</b>
<b>I</b>	Elevada	Elevada	Esvaziamento Gástrico
<b>II</b>	Baixa	Elevada	Dissolução
<b>III</b>	Elevada	Baixa	Absorção
<b>IV</b>	Lenta	Baixa	Dissolução e Absorção

Mais de 70% das novas entidades químicas (NEQ) que constam na *pipeline* da Indústria Farmacêutica são consideradas pouco solúveis. Para além disso, mais de 40% dos fármacos atualmente comercializados apresentam uma solubilidade aquosa menor que 100 µg/mL, tornando-se complicado desenvolver fórmulas farmacêuticas que assegurem a adequada dissolução e biodisponibilidade desses fármacos [11],[12].

A solubilidade de um fármaco é um parâmetro chave nos estudos de pré-formulação e pode ser entendida como a quantidade máxima de fármaco que se pode dissolver numa determinada quantidade de solvente ou de solução, a uma determinada temperatura [13]. De acordo com a Farmacopeia Portuguesa [14], um fármaco é considerado pouco solúvel quando necessita de 100 mL de solvente para cada grama de fármaco, sendo que se esta quantidade for superior a 10000 mL, o fármaco é considerado praticamente insolúvel.

Entre os diversos transportadores de fármacos podemos encontrar polímeros solúveis, nanopartículas lipídicas (NPs), ciclodextrinas (CDs), lipoproteínas, lipossomas e micelas poliméricas (MPs), entre outros. Cada um destes transportadores oferece as suas vantagens podendo ser desenvolvidos para se degradarem lentamente, responderem a estímulos reativos (pH ou temperatura) ou serem direcionados para locais específicos, permitindo a libertação do fármaco no local desejado (órgão, tecido ou célula) [1],[12].

Ao longo deste trabalho, irão ser abordados alguns dos métodos mais explorados e utilizados pela Indústria Farmacêutica, para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis, como a modificação do pH, utilização de co-solventes, e alguns transportadores de fármacos pouco solúveis, relativamente recentes, como as CDs e as MPs.

## 2. Revisão de Conceitos

### 2.1 Modificação do pH e formação de sais

No caso de fármacos ionizáveis, a mudança de pH do sistema pode ser o meio mais simples ou eficaz para aumentar a sua solubilidade aquosa. Esta modificação do pH foi extensivamente estudada nas formulações de fármacos insolúveis, e em condições apropriadas, a solubilidade destes fármacos pode aumentar exponencialmente. Os fármacos fracamente ácidos são mais solúveis quando  $\text{pH} > \text{pK}_a$  (constante de ionização) e fármacos fracamente básicos são mais solúveis quando  $\text{pH} < \text{pK}_a$  [15],[16].

Telmisartan, um fármaco derivado do benzimidazol, é amplamente utilizado para o tratamento da hipertensão arterial. Este fármaco fracamente ácido, pertence à classe II do SCB, sendo que é praticamente insolúvel em água na sua forma livre [17]. Uma das suas particularidades é que a sua solubilidade é dependente do pH. A formulação oral atualmente comercializada, Micardis<sup>®</sup>, contém bases como hidróxido de sódio e meglumina, de modo a modificarem o pH.

A formação de sais é um dos métodos mais efetivos e comuns para aumentar a solubilidade e a taxa de dissolução de fármacos ácidos ou básicos, não sendo aplicável em fármacos neutros [16],[18]. É uma alternativa para a formulação de fármacos com solubilidade dependente do pH, podendo mesmo evitar ajustes de pH necessários para a solubilização de fármacos [15].

No entanto, é comum que a formação de sais não permita obter melhor biodisponibilidade, devido à sua conversão *in vivo* em formas ácidas ou básicas. Esta conversão depende da interligação de vários fatores, como a solubilidade intrínseca, pH,  $\text{pK}_a$ ,  $K_{ps}$  (produto de solubilidade) e do pH máximo dos fármacos (pH de solubilidade máxima). Apenas quando é atingido o pH máximo, que teoricamente representa apenas um ponto, é que podem coexistir a base fraca e o sal na fase sólida [16]. Quando ocorre a dissolução dos sais, o pH deve ser o mais próximo possível do pH máximo dos fármacos [15].

Assim, após administração oral e diluição no fluido gástrico ( $\text{pH} = 1-2$ ), o fármaco ácido pode precipitar. O precipitado tanto pode estar numa fase amorfa (ou mesmo oleosa), ou na fase cristalina. Pode ocorrer redissolução do fármaco aquando da passagem no duodeno, por causa dos valores mais elevados do pH (6-7) nesse local, tornando este método irreproduzível, devido à falta de controlo da forma física e do tamanho da partícula do precipitado do fármaco ácido. No caso de sais básicos, a precipitação pode ocorrer no duodeno [19]. Esta baixa reprodutibilidade causada pela precipitação pode ser diminuída



utilizando agentes que retardam a cristalização, como ácidos ou bases (que influenciem o pH do local) que sejam resistentes ao ácido gástrico.

## **2.2 Utilização de co-solventes e surfactantes**

O desenvolvimento de formulações de fármacos insolúveis utilizando co-solventes, é uma das técnicas mais antigas e amplamente aplicadas em formulações líquidas destinadas à administração oral. A redução da constante dielétrica causada pela adição de co-solventes, melhora a solubilização de moléculas de fármaco. O impacto da alteração da constante dielétrica do solvente no aumento da solubilidade dos fármacos, com a utilização de co-solventes, é mais significativo do que com o controlo do pH do solvente [15],[18].

Normalmente, os co-solventes são utilizados em conjunto com surfactantes e modificadores de pH, a fim de maximizar a solubilidade dos fármacos e evitar a sua precipitação após a diluição [20]. A título de exemplo, refira-se o dimetilsulfóxido e a dimetilacetamida, que apesar de serem muito utilizados como co-solventes e terem a vantagem de serem pouco tóxicos, a sua capacidade de solubilização de fármacos é aumentada quando usados concomitantemente com surfactantes, como o laurilsulfato de sódio [21].

A Fenitoína é um fármaco antiepiléptico e anticonvulsivante, que apresenta baixa solubilidade em água [22], estando incluída na classe II do SCB. A inclusão deste fármaco em soluções aquosas de laurilsulfato de sódio e de TWEEN® 80 resultou num aumento de solubilidade proporcional à concentração destes surfactantes. Posteriormente, verificou-se que a adição de co-solventes à solução de surfactantes resultou num aumento da capacidade de solubilização das micelas de surfactante. A capacidade máxima de solubilização da fenitoína verificou-se na mistura de dimetilacetamida com laurilsulfato de sódio, mais concretamente, 17,3 mg/g [21].

Apesar das técnicas de co-solvência e solubilização do surfactante serem bastante usadas para aumentar a solubilidade de fármacos insolúveis, apresentam alguns inconvenientes: quando se destinam a uma administração oral de longo prazo, a tolerabilidade das formulações com altos níveis de tensioativos sintéticos pode ser fraca; após diluição com meios aquosos ou fluidos fisiológicos, pode ocorrer precipitação descontrolada, formando partículas amorfas ou cristalinas, com variados tamanhos; a solubilização concomitante com outros produtos, tais como conservantes, pode alterar a estabilidade e eficácia do fármaco [15].

## 2.3 Formas amorfas e dispersões sólidas

Alguns fármacos podem existir na forma amorfa, isto é, não possuem estrutura cristalina interna. A forma amorfa representa o estado energético mais alto, e também a forma mais solúvel em água, uma vez que é necessário menor quantidade de energia para transferir uma molécula para o solvente. [15]

A forma amorfa de um fármaco é termodinamicamente instável, ocorrendo facilmente a recristalização durante o seu armazenamento. Não se verifica o mesmo com o estado cristalino e o estado líquido, que acima da temperatura de fusão, são termodinamicamente estáveis. No entanto, o excesso de entalpia, entropia e energia livre das formas amorfas, conduz a uma rápida cristalização, formando cristais estáveis [15]. Neste sentido, foram desenvolvidas técnicas para aumentar a estabilidade das formas amorfas nas formulações farmacêuticas.

A cefuroxima, uma cefalosporina de 2ª geração, é praticamente insolúvel em água, comprometendo a sua administração por via oral. No entanto, quando foi introduzida a forma amorfa da cefuroxima no mercado, Ceftin<sup>®</sup>, esta formulação esteve durante um longo período de tempo protegida por patentes. Outro exemplo a destacar é o zafirlucaste, antagonista dos recetores dos leucotrienos, atualmente comercializado como Acculate<sup>®</sup> [15].

O termo dispersão sólida (DS) refere-se a um produto sólido constituído por pelo menos dois componentes diferentes, em geral, uma matriz hidrófila (amorfa ou cristalina) e um fármaco hidrofóbico [23]. As dispersões sólidas têm sido extensivamente exploradas nos últimos anos, como transportadores de fármacos insolúveis, sendo mesmo consideradas como uma das melhores estratégias para aumentar a absorção e a biodisponibilidade de fármacos pertencentes à classe II do SCB [15],[24]. O fármaco tanto pode estar molecularmente disperso em partículas amorfas (*clusters*), ou em partículas cristalinas [18].

A formação de DS permite que ocorra uma redução do tamanho da partícula quase a nível molecular, proporcionando uma melhor molhabilidade e dispersibilidade na matriz, aumentando assim a solubilidade dos fármacos. Assim, ocorre uma distribuição homogênea e uniforme das pequenas quantidades de fármaco no estado sólido, sendo esta uma das vantagens das DS [23].

Tal como já foi referido, quando os fármacos cristalinos pouco solúveis em água estão no estado amorfo, apresentam maior dissolução, e mais facilmente é melhorada a libertação do fármaco. As DS tornaram-se no método de eleição para estabilizar estes fármacos amorfos [25].

Uma estratégia para aumentar a solubilidade dos fármacos nas DS, é conduzir a soluções supersaturadas, sendo especulado que se os fármacos precipitam, é sob uma forma polimorfa metastável (com maior solubilidade do que a forma cristalina mais estável), estabilizada pela matriz [15],[18],[23].

Algumas desvantagens a respeito das DS são: possibilidade de durante o armazenamento os fármacos passarem do estado amorfo para o estado cristalino; problemas de estabilidade; degradação do fármaco com a humidade; o método de preparação pode levar à decomposição da DS; a redução das partículas do fármaco pode levar à agregação e à aglomeração e, por último, podem provocar problemas de formulação e de transposição para a escala industrial [23].

Os métodos mais comuns de preparação das DS incluem o método de fusão, o método de evaporação do solvente, ou o método de fusão com evaporação do solvente. Uma vez que o método de fusão apresenta algumas limitações, foram-lhe introduzidas algumas modificações, surgindo o método de extrusão por fusão, ou o método de aglomeração por fusão [18].

Um exemplo clássico de formulações à base de DS é o Sporanox<sup>®</sup> (itraconazol). Este antifúngico é praticamente insolúvel em água, contudo, na sua forma amorfa, e utilizando como matriz a hidroxipropilmetilcelulose, verifica-se um aumento significativo da sua solubilidade, e conseqüentemente, da sua biodisponibilidade oral [15]. Tacrolimus (Prograf<sup>®</sup>), fenofibrato (Fenoglide<sup>®</sup>) e nimodipina (Nimotop<sup>®</sup>) são alguns exemplos de DS atualmente comercializadas [15].

### 3. Perspetivas Futuras

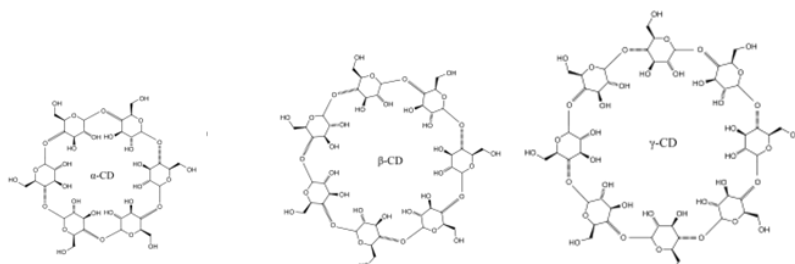
#### 3.1 Complexação com Ciclodextrinas

As ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos cíclicos, solúveis em água, não redutoras, que resultam da ciclização das dextrinas formadas aquando da digestão bacteriana do amido (polímero linear constituído por unidades de glucose), através de enzimas específicas produzidas por alguns microorganismos, tais como as ciclodextrina-glucosil-transferases [15].

As CDs são constituídas por unidades de D-glucopiranosose e glicose ligadas entre si por ligações  $\alpha$ -1,4 (**Anexo A**), sendo que as CDs naturais mais comuns são a  $\alpha$ -CD (alfa-ciclodextrina), a  $\beta$ -CD (beta-ciclodextrina) e a  $\gamma$ -CD (gama-ciclodextrina) que apresentam, 6,

7 e 8 unidades de glucopirranose, respetivamente, unidas por ligações  $\alpha$ -1,4 [15] (Tabela 2). Por razões estéricas, não existem CDs com menos de 6 unidades de glicose [26].

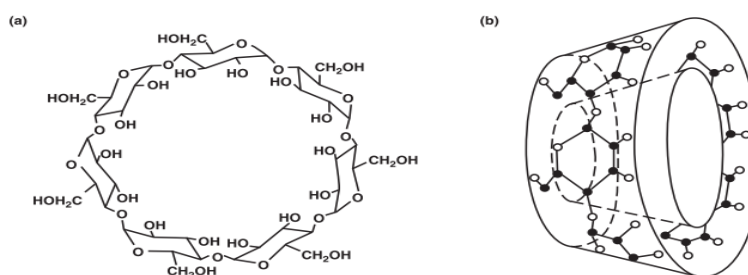
**Tabela 2-** Estrutura e propriedades das ciclodextrinas naturais. Adaptado de [26],[27].



Propriedades	$\alpha$ -Ciclodextrina	$\beta$ -Ciclodextrina	$\gamma$ -Ciclodextrina
Nº unidades glicose	6	7	8
Massa Molecular (g/mol)	972	1135	1297
pKa (25º)	12,333	12,202	12,081
Forma dos cristais	Lâminas Hexagonais	Paralelogramos monocíclicos	Prismas Quadráticos
Nº total de moléculas de água presentes nos hidratos estáveis de redes de CDs	6,4	9,6	14,2
Constante de Difusão a 40ºC (m <sup>2</sup> /s)	3,443	3,223	3,000
Solubilidade aquosa (g/100 mL a 25ºC)	14,5	1,85	23,2
Altura aproximada (A)	0,78	0,78	0,78
Diâmetro interno (di)	0,50	0,62	0,80
Diâmetro externo (de)	1,46	1,54	1,75

A  $\beta$ -CD é a CD natural mais utilizada pela Indústria Farmacêutica como agente complexante (Figura 1), não só pelo tamanho da sua cavidade, como também pela elevada biodisponibilidade e reduzido custo que apresenta, contudo apresenta uma solubilidade aquosa limitada (18,5 mg/mL a 25°C), devido à estrutura rígida resultante da formação de pontes de hidrogénio intramoleculares entre os seus grupos hidroxilos secundários [27]. Existem algumas técnicas para aumentar a solubilidade dos complexos  $\beta$ -CD-fármaco como

a adição de uma pequena quantidade de polímero solúvel em água e adição de sais, como o acetato de sódio e o cloreto de benzalcónio [26].



**Figura 1** - Estrutura química (a) e forma tronco-cônica da  $\beta$ -CD (b). Adaptado de [26]

Apesar das CDs terem sido descobertas há cerca de 100 anos, atualmente são consideradas excipientes farmacêuticos bastante inovadores [12]. Na Indústria Farmacêutica, emergiram como uma ferramenta importante na medida em que são substâncias auxiliares capazes de interagir com fármacos, através da formação de complexos de inclusão não covalentemente ligados [1], quer em fase sólida, quer em solução aquosa, resultando num aumento da solubilidade [26], estabilidade, velocidade de dissolução e molhabilidade, e consequentemente da biodisponibilidade dos fármacos pouco solúveis em água [15].

As CDs apresentam um microambiente heterogêneo, com uma superfície hidrofílica e uma cavidade hidrofóbica [8], devido à orientação cíclica das unidades de piranose. Esta estrutura particular das CDs traduz-se na sua propriedade mais importante, fundamental para as suas aplicações, visto que são capazes de complexar e solubilizar compostos não polares, permitindo a inclusão de diversos fármacos. Apresentam uma forma tronco-cônica devido à conformação em cadeira das moléculas de glicose e à ausência de rotação livre das ligações glicosídicas [11].

Na extremidade do cone das CDs estão presentes grupos hidroxilo dos resíduos de glucose, conferindo polaridade à sua superfície externa e consequentemente permitindo a sua solvatação em solução aquosa. A cavidade hidrofóbica das CDs deve-se à presença de dois anéis com grupos C-H e do anel de átomos de oxigénio incluídos nas ligações glicosídicas. Assim, as CDs são capazes de formar complexos de inclusão com inúmeros fármacos, com um tamanho e forma específica, encapsulando total ou parcialmente as moléculas hóspede, sendo que têm maior afinidade para a forma neutra de um determinado substrato [2].

As CDs podem também ser usadas para reduzir ou prevenir a irritação GI [28], daí não serem absorvidas pelas membranas biológicas e mucosas do trato GI na sua forma intacta devido à abundância de grupos doadores e aceptores de oxigénio que as CDs

apresentam [26]. No entanto, algumas CDs metiladas podem ser parcialmente absorvidas e tornarem-se tóxicas para o organismo [11].

A produção das CDs naturais a nível industrial ocorre em três etapas: (1) fermentação bacteriana e extração da CGT-ase; (2) produção enzimática da CD através do amido e precipitação da CD através de complexação; e (3) remoção do agente de complexação e purificação do produto. As CDs com mais de oito unidades de glucose são normalmente produzidas através da separação cromatográfica do produto enzimático dispensando a etapa de precipitação [29], contudo estas são produzidas com um rendimento muito baixo [30].

A formação dos complexos de inclusão pode ocorrer de várias formas como por exemplo, através de interações de *Van der Waals*, ligações de hidrogénio, interações eletrostáticas, conduzindo à transição para um estado de baixa energia, ou seja, estado energeticamente favorável [9]. No entanto, considera-se que a principal força de ligação para a formação do complexo é a libertação de entalpia das moléculas de água da cavidade das CDs sem que ocorra formação nem quebra de ligações covalentes. Este fenómeno é condicionado pela estrutura da molécula a ser complexada, fraca solubilidade aquosa (inferior a 10 mg/mL), estado de ionização, temperatura e solventes usados, ponto de fusão inferior a 250°C e massas moleculares [15]. Normalmente a formação do complexo CD-fármaco ocorre na estequiometria de 1:1 [26].

As atuais CDs, são consideradas verdadeiros transportadores de fármacos hidrófobos, uma vez que os mantêm em solução e apenas os libertam à superfície das membranas biológicas, facilitando a transferência das moléculas de fármaco do meio aquoso para a barreira lipófila [2].

A utilização das CDs naturais nas formulações farmacêuticas é um pouco restrita dada a sua baixa solubilidade, ocorrendo então a derivatização das mesmas com o objetivo de contornar este obstáculo, acrescentando a vantagem de poderem modificar a velocidade e o local de libertação dos fármacos. A título de exemplo destes derivados semi-sintéticos temos a hidroxipropil- $\beta$ -CD (HP- $\beta$ -CD), e a sulfobutil-éter- $\beta$ -ciclodextrina (SBE- $\beta$ -CD, Captisol®) que são todos derivados da  $\beta$ -CD, que é a CD que apresenta melhor preço, acessibilidade, e capacidade de complexar com mais fármacos, quando comparativamente com as restantes CDs [31].

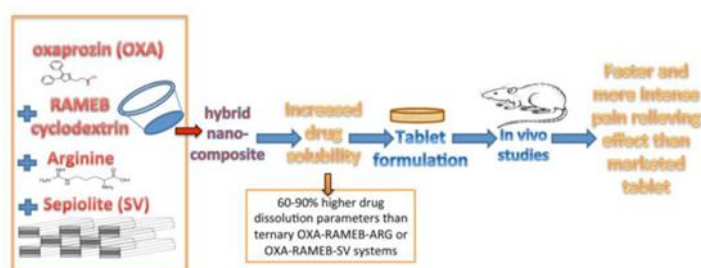
A SBE- $\beta$ -CD, Captisol®, apresenta uma maior solubilidade e elevada capacidade de reconhecimento de fármacos relativamente à  $\beta$ -CD, devido à introdução de substituintes que prolongam a cavidade hidrofóbica da CD para além de que, esta modificação leva a uma redução da nefrotoxicidade da  $\beta$ -CD [15].

A complexação de fármacos com CDs, para além de aumentar a sua solubilidade e biodisponibilidade, evita a degradação dos mesmos, melhora as características organolépticas de alguns fármacos e resulta também numa redução da dose e de efeitos secundários, o qual se torna particularmente vantajoso no caso dos fármacos anti-inflamatórios [32].

A utilização destes transportadores, para além de permitir que alguns medicamentos com fármacos insolúveis sejam comercializados, contribui no tratamento de doenças crónicas graves [15].

A oxaprozina (ácido - 3(4,5-difenil-1,3-ossazol-2-il) propanoico) é um fármaco anti-inflamatório não esteróide dotado de propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas, utilizado no tratamento da artrite reumatóide. Apresenta uma elevada permeabilidade mas uma baixa solubilidade, limitando a sua dissolução no trato GI e consequente absorção oral [33].

De modo a aumentar a solubilidade e dissolução do complexo oxaprozina-CD metilada, foi desenvolvido um sistema híbrido com a metil- $\beta$ -ciclodextrina randomizada (RAMED), o qual apresentou uma rápida absorção e demonstrou ser eficiente na dose mais baixa. Este sistema consiste no complexo ternário OXA-RAMED-ARG transportado na nanocápsula de sepiolite (SV) [33]. Esta formulação destacou-se por conseguir maximizar a solubilidade da RAMEB e aumentar a dissolução relativa da oxaprozina na ordem dos 90% (Figura 2).



**Figura 2** - Formação do sistema híbrido com consequente aumento da solubilidade da RAMEB.

Adaptado de [33].

Nas situações de dor aguda e intensa causadas pela artrite reumatóide, estudos *in vivo* em ratos demonstraram que a utilização do sistema híbrido atenuou as dores de forma mais eficiente do que o comprimido comercializado (Walix<sup>®</sup>), com um efeito analgésico mais significativo. Assim, a oxaprozina quando complexada com a RAMEB, arginina e SV pode ser muito útil, melhorando a eficácia terapêutica deste fármaco, e apresentando menos efeitos secundários [33].

Existe uma contínua exploração das CDs com posterior reformulação das fórmulas previamente comercializadas, de modo a melhorar as aplicações clínicas já existentes. A

título de exemplo, surge o antifúngico Sporanox®, desenvolvido pela Janssen Pharmaceuticals, Inc. em 1999, composto por itraconazol e por 40% de HP-β-CD.

A introdução desta formulação no mercado, com administração oral, resultou em tratamentos efetivos de infecções fúngicas na garganta [15]. O itraconazol é um ácido fraco ( $pK_a=3.7$ ) com elevado poder antifúngico mas que apresenta elevada lipofilia e baixa solubilidade (classe II do SCB) a pH fisiológico, tornando-se então necessário aperfeiçoar a formulação existente. Já estão a ser desenvolvidas novas estratégias *in vivo* para melhorar a formulação existente, como por exemplo, a utilização de complexos ternários de inclusão, usando como método a extrusão por fusão a quente [12].

### 3.2 Micelas Poliméricas

As MPs têm vindo a tornar-se muito promissoras nos últimos tempos, como veículos de vários fármacos [34]. Quando se destinam a ser administradas por via oral, podem ser desenvolvidas para desempenhar diferentes tipos de funções sendo uma delas atuar como veículos de fármacos de modo a aumentar a sua solubilidade.

Estes sistemas consistem em partículas coloidais de compostos anfifílicos com um tamanho compreendido entre os 5-100 nanómetros (nm), de modo a permitir um bom transporte através do epitélio intestinal [7]. Quando se associam, podem formar vários tipos de agregados, que apresentam um núcleo que consiste numa região densa de um polímero hidrofóbico estabilizado por uma camada externa de um polímero hidrofílico [1]. A formação desta estrutura ramificada permite que exista uma elevada estabilidade termodinâmica e uma lenta dissociação do fármaco após diluição [7], sendo que também o protegem contra fatores externos, nomeadamente luz, temperatura, variações de pH, e também contra a ação de enzimas [7].

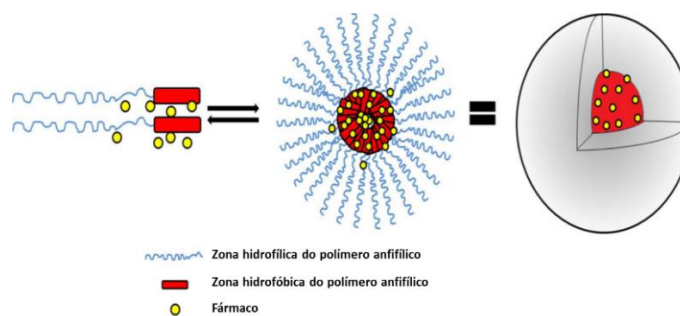
Em solução aquosa e em concentrações baixas, os copolímeros anfifílicos existem sob forma de unímeros, mas uma vez atingida a concentração micelar crítica (CMC) (normalmente compreendida entre  $10^{-6}$  a  $10^{-7}$  M), ocorre uma diminuição da entropia do sistema devido à organização molecular do solvente, que leva à agregação dos blocos em micelas e a um sucessivo aumento de entropia potenciado pelas interações hidrofóbicas entre os polímeros.

A formação espontânea de micelas é um processo reversível, cuja estabilidade depende do tipo e do peso molecular do grupo hidrofóbico, mas por norma são mais estáveis que as micelas de surfactantes de baixo peso molecular, que apresentam uma CMC



muito elevada e como tal, desagregam-se mais facilmente, comprometendo a estabilidade do sistema [7].

A cauda hidrofílica contacta diretamente com o meio externo, com os componentes do trato GI, proteínas do plasma, e membranas celulares [7] e é responsável por estabilizar a infraestrutura, limitando as interações micela-micela ou micela-proteína (opsonização), de modo a prolongar o tempo de circulação do fármaco no organismo, enquanto que o núcleo hidrofóbico deve possuir uma elevada compatibilidade e capacidade de armazenamento de fármacos [35] de modo a encapsular maior quantidade do mesmo [12] (Figura 3).



**Figura 3** - Representação esquemática da estrutura supramolecular das MPs. Adaptado de [8].

Existem alguns fatores que interferem na formação das MPs, tais como a temperatura [32], a composição média, a extensão do domínio hidrofóbico, e a concentração do polímero. Relativamente ao encapsulamento do fármaco, os parâmetros que mais contribuem são a compatibilidade entre o fármaco e o polímero, o equilíbrio hidrófilo-lipófilo, e a razão polímero-fármaco (*P/F ratio*). É fundamental que as MPs apresentem uma estrutura íntegra suficiente de modo a manterem-se estáveis após administração [12].

O unímero hidrofílico de excelência é constituído por polietilenoglicol (PEG) [15],[32], devido às suas propriedades físico-químicas únicas, como a elevada solubilidade em água, alta flexibilidade e grande volume de exclusão, podendo-se usar como alternativa, a poli(vinil pirrolidona) e o ácido poli(acrílico). Em relação à escolha do unímero que constitui o núcleo, este pode ser formado por óxido de propileno, L-lisina, ácido aspártico,  $\beta$ -benzoil-L-aspartato, caprolactona,  $\gamma$ -benzil-L-glutamato, espermina, D,L-ácido láctico, resíduos de fosfolípidos, entre outros [32].

É imprescindível que a escolha dos blocos poliméricos utilizados na produção de MPs para administração oral se agreguem espontaneamente em solução aquosa, que aumentem significativamente a solubilidade dos fármacos, que se mantenham estáveis após diluição no trato GI, que sejam biocompatíveis e não tóxicos e que sejam fáceis de sintetizar em larga escala [4].

Apesar das MPs serem extensamente usadas por via parenteral, têm demonstrado muito interesse na administração oral de fármacos, podendo até ser uma alternativa à via parentérica, caso seja necessário direcionar o fármaco para tecidos ou células específicas, para um tratamento local, uma vez que permitem que haja um aumento da solubilidade dos fármacos nos fluídos GI, facilitando a sua absorção. Apresentam também a vantagem de poderem transportar o fármaco diretamente para a corrente sanguínea, reduzindo as suas perdas [7].

Os métodos mais utilizados para a encapsulação de fármacos pouco solúveis em MPs englobam a diálise, a dissolução direta numa solução aquosa, e o método de dispersão sólida. No caso de serem polímeros mais hidrófobos, recorre-se mais frequentemente ao método de emulsão óleo-água com posterior evaporação do solvente [4],[34].

As MPs acopladas a anticorpos monoclonais constituem um novo grupo de transportadores farmacêuticos usados para aumentar a solubilidade e direcionar os fármacos pouco solúveis para várias partes do corpo, permitindo uma libertação modificada [1],[32].

Por outro lado, os sistemas micelares poliméricos poderão constituir formulações promissoras para o transporte de ácidos nucleicos, poderão ser usados para administração de fármacos anti-tumorais por via oral em detrimento da via intravenosa e desenvolvimento de medicinas alternativas avançadas num futuro próximo [4].

A escopoletina (6-metoxi-7-hidroxicumarina) é uma das principais cumarinas ativas, obtida das hastes de *Erycibe obtusifolia Benth* ou *Erycibe schmidtii Craib* e apresenta diversas propriedades farmacológicas, incluindo ação antioxidante, anti-inflamatória, antinocicetiva, antiarrítmica, e anti-hiperuricémica. Quando administrada por via oral, apresenta uma solubilidade muito reduzida (~ 0,259 mg/mL em água destilada a 25°C) e instabilidade no meio fisiológico, levando consequentemente a uma fraca biodisponibilidade oral [36].

Soluplus<sup>®</sup>, a polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-poli-etilenoglicol, é um copolímero anfipático que foi desenvolvido precisamente para aumentar a solubilidade aquosa e a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água, quando administrados por via oral, formando MPs acima da CMC [36].

A escopolatina foi encapsulada em micelas de Soluplus<sup>®</sup> (Figura 4) através do método de evaporação do solvente, tendo sido observado um potencial aumento da sua solubilidade (cerca de 33 vezes) quando administrada em ratos hiperuricémicos. Em comparação com a escopolatina livre, a concentração de escopolatina nestas micelas aumentou significativamente no intestino, assim como a sua absorção (mais pronunciada no duodeno e jejuno) [36].



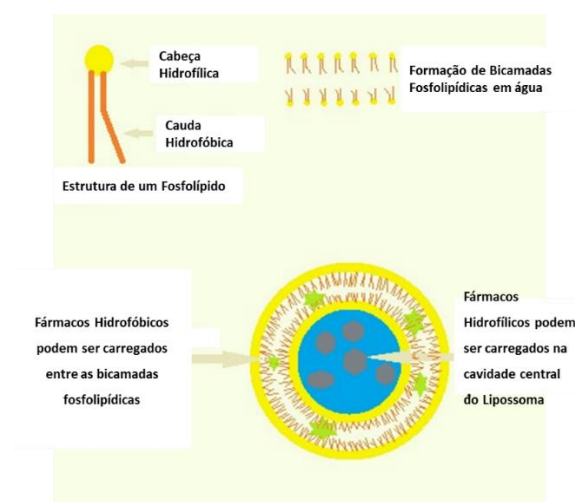
**Figura 4** - Esquema da preparação da escopolatina encapsulada em micelas Soluplus®. Adaptado de [36].

Estas micelas de Soluplus® representam uma abordagem altamente promissora para melhorar a biodisponibilidade oral de fármacos pouco solúveis em água e alcançar melhores efeitos terapêuticos *in vivo* [36].

### 3.3 Lipossomas

Os lipossomas foram os primeiros nanotransportadores de fármacos a serem utilizados com sucesso em aplicações clínicas em tempo real. São eficazes na terapia anticancerígena, na terapia gênica, na terapia de doenças fúngicas, parasitárias, virais e inflamatórias, e como antidiabéticos e vacinas lipossomais [37],[38].

São estruturas vesiculares esféricas e microscópicas formadas por fosfolípidos dispostos em uma ou várias bicamadas concêntricas, aprisionando no seu interior um ou mais compartimentos aquosos [39],[40]. A sua estrutura resulta da organização espontânea dos fosfolípidos em água, e podem incorporar de uma forma eficaz, quer fármacos lipossolúveis, inseridos ou adsorvidos na membrana, quer fármacos hidrossolúveis, no compartimento aquoso (Figura 5) [5].



**Figura 5** - Desenho esquemático da estrutura do lipossoma e dos seus compartimentos, Adaptado de [40].

Na década de 70 e início da década de 80, os lipossomas passaram rapidamente do campo da investigação para a aplicação comercial, mesmo sem as suas propriedades e eficácia estarem completamente estudadas [41]. Estudos demonstraram que, como as vesículas dos lipossomas apresentam superfícies hidrófobas, estes eram rapidamente retirados da corrente sanguínea pelo sistema retículo endotelial (SER), no fígado (maioritariamente pelas células de Kupffer), baço e pulmões [5].

Verificou-se também que eram vários os parâmetros que influenciavam a eliminação dos lipossomas da corrente sanguínea: (I) o tamanho das vesículas, sendo que lipossomas com maior tamanho mas com idêntica composição lipídica eram removidos do sangue mais rapidamente ( $t_{1/2}$  igual a 0,2h), comparativamente com lipossomas menores que apresentavam  $t_{1/2}$  igual a 1,5h; (II) natureza dos componentes lipídicos e (III) a carga elétrica da superfície.

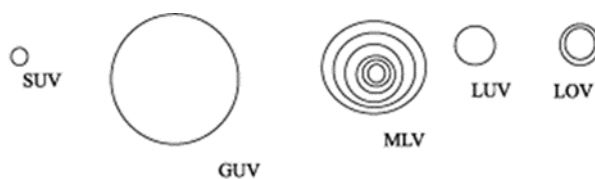
Surgiram mais tarde os lipossomas furtivos (*stealth*) ou lipossomas de circulação prolongada, que possuem na sua superfície uma camada protetora que impede a deposição de opsoninas, que conseqüentemente, torna o reconhecimento pelas células fagocitárias do SRE mais difícil. O revestimento das vesículas com compostos naturais como o fosfatidilinositol, ou com polímeros inertes biocompatíveis, forma a camada protetora, e assim os lipossomas tornam-se “invisíveis” [5],[42]. Geralmente, o polímero utilizado é o PEG, composto hidrófilo e flexível, designando-se este processo por peguilação [37].

No início do século XX, o bacteriologista Paul Ehrlich usou o termo “bala mágica” para descrever os lipossomas, o que significa transportadores químicos de fármacos que idealmente exibirão a sua atividade farmacológica apenas em células alvo, diminuindo largamente os efeitos indesejáveis resultantes da sua ação em células saudáveis [40],[41].

Este grupo de transportadores de fármacos tem sido amplamente utilizado devido à sua versatilidade estrutural em termos de composição, carga da superfície, fluidez da membrana, propriedades solubilizantes, biocompatíveis e biodegradáveis [43]. Para além disso, apresentam baixa toxicidade e não são imunogénicos [44]. São considerados como modelos de biomembranas pelo facto de as suas vesículas poderem ser preparadas a partir de constituintes naturais, de modo a ser obtida uma estrutura idêntica à porção lipídica das membranas, interagindo assim mais intimamente e com maior eficiência com as células e tecidos do organismo.

Este grupo de transportadores é caracterizado quanto ao tamanho e composição química das vesículas e conteúdo do material encapsulado [43]. Os lipossomas de “primeira geração” ou “convencionais”, são de fácil obtenção e são denominados por vesículas multilamelares ou MLV (*Multilamellar Vesicles*), cujo diâmetro varia entre os 500 e 5000 nm e

consistem em várias bicamadas concêntricas. As vesículas unilamelares pequenas ou SUV (*Small Unilamellar Vesicles*) apresentam um diâmetro compreendido entre os 20 e 100 nm e são formadas apenas por uma camada. As vesículas unilamelares ou LUV (*Large Unilamellar Vesicles*) apresentam uma só camada e um diâmetro que se estende desde os 100 até aos 800 nm. Alguns autores definem ainda uma classe de vesículas unilamelares médias ou MUV (*Medium-Sized Unilamellar Vesicles*), cujas dimensões estão compreendidas entre os SUV e os LUV, as vesículas unilamelares gigantes ou os GUV (*Giant Unilamellar Vesicles*) que apresentam dimensões superiores a 1  $\mu\text{m}$  e as vesículas oligolamelares ou OLV (*Oligolamellar Vesicles*) [5],[41],[42] (Figura 6).



**Figura 6** - Representação esquemática dos vários tipos de lipossomas, em que cada linha representa uma bicamada lipídica. Adaptado de [41].

Os fosfolípidos apresentam simultaneamente carga positiva e negativa, com a mesma intensidade, nos quais coexiste uma porção hidrofílica (ácido fosfórico e base orgânica) e uma fração lipofílica (cadeias carbonadas gordas) [45]. São caracterizados por uma temperatura de transição de fase ( $T_c$ ), na qual a membrana passa de uma fase de gel-sólido para uma fase de cristal-líquido, ou seja, a cadeia hidrocarbonada do lípido que estava ordenada adquire movimentos mais livres e os radicais hidrófilos agrupados tornam-se completamente hidratados [46] (**Anexo B**). Acima da  $T_c$ , os fosfolípidos estão na fase cristal-líquido, e abaixo, ocorre a transição para o estado mais rígido, gel-sólido. Esta temperatura é influenciada pelo comprimento e saturação da cadeia lipídica [5].

O fosfolípido mais comum é um produto natural, neutro, extraído da gema de ovo ou da semente de soja, designado por fosfatidilcolina (ou lecitina). Esta exhibe uma grande heterogeneidade no que diz respeito às cadeias hidrocarbonatadas de ácidos gordos esterificantes e à sua insaturação [5].

O colesterol, um importante componente lipídico, é o esteroide mais utilizado na preparação dos lipossomas, e é capaz de aumentar a rigidez das membranas no estado cristal-líquido e de reduzir a rigidez e os defeitos estruturais das membranas no estado gel-sólido [5].

Utilizando os lipossomas como transportadores de fármacos, pode ser obtida uma eficácia de encapsulação próxima de 100% na incorporação de fármacos lipófilos [5] com preservação da funcionalidade dos fármacos [44]. A encapsulação de fármacos em lipossomas apresenta como principais vantagens o aumento da solubilidade de fármacos lipossolúveis e a proteção da hidrólise do fármaco devido à ação das enzimas degradativas, de condições adversas de pH ou da ação da luz [45]. Estes sistemas conseguem atravessar as células do trato GI através de mecanismos como endocitose, transcitose e transporte transcelular [5].

Vários métodos são preconizados para a preparação dos diferentes tipos de lipossomas [43]. Em geral, estes incluem a hidratação de um filme lipídico (adição de uma solução tampão ou solução aquosa) seguida de sonicação, extrusão, microfluidização ou homogeneização a alta pressão para redução do tamanho das vesículas, e por fim obtenção dos lipossomas por ultrafiltração, cromatografia, centrifugação, diálise, entre outros [37].

Alguns autores consideram os lipossomas vetores de eleição, devido às suas características únicas, face aos outros sistemas, direcionando o fármaco especificamente a determinada célula-alvo no organismo humano [48]. Estes vetores podem apresentar uma afinidade específica para um determinado órgão, tecido ou célula.

Quando usados como vetores de fármacos por via oral, estes devem apresentar as seguintes características: (I) serem resistentes à degradação no trato GI, sendo que os lipossomas com membrana na fase gel parecem resistir parcialmente à ação dos sais biliares, sobretudo quando revestidos com uma rede polimérica superficial com derivados de PEG, cadeias contendo mucina, quitosano ou álcool polivinílico; (II) os fármacos encapsulados devem ser absorvidos com grande eficiência, de modo a exercerem a sua ação terapêutica. Os lipossomas deverão também ser absorvidos e os que apresentam menor tamanho, são mais eficientemente absorvidos, assim como as vesículas hidrófobas; (III) protegerem o fármaco encapsulado da degradação, salientando que uma das grandes vantagens dos lipossomas é a de evitar o efeito de primeira passagem hepática, recorrendo então ao sistema linfático intestinal, visto que os lipossomas são grandemente captados por este sistema. No entanto, os lipossomas apresentam como inconveniente o facto de não conseguirem proteger fármacos quimicamente lábeis [5]. Outra desvantagem deste grupo de transportadores de fármacos é a de libertarem o fármaco relativamente rápido antes de atingir o local de ação.

Em condições normais de vascularização, os lipossomas têm dificuldade em atravessar a membrana intacta, devido ao seu tamanho. Contudo, em processos inflamatórios ou em tumores, ocorre um aumento de permeação dos vasos sanguíneos que irrigam os tumores

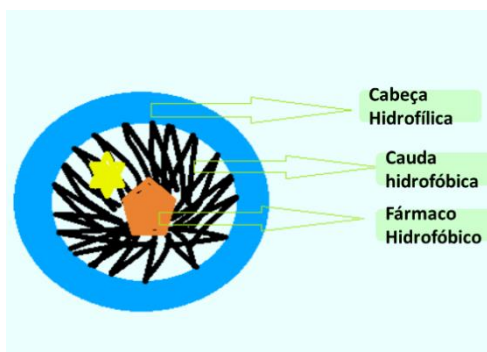
ou a inflamação, e assim, os lipossomas mais facilmente atravessam a membrana, ocorrendo uma distribuição preferencial para esses tecidos [49].

A Diabetes *Mellitus* (DM) surgiu como uma epidemia mundial nas últimas décadas e é considerada uma das principais causas de morte nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, tendo já afetado 382 milhões de pessoas [38].

Embora existam vários medicamentos no mercado para o tratamento desta patologia, não existe a cura completa e bem-sucedida da DM, uma vez que não ocorre uma entrega efetiva e segura do fármaco no local específico, e existem imensos efeitos secundários associados, como náuseas e irritação gástrica [38].

Um dos desenvolvimentos mais recentes no campo de novos sistemas de entrega de fármacos (NDDSs) para antidiabéticos, inclui os niossomas.

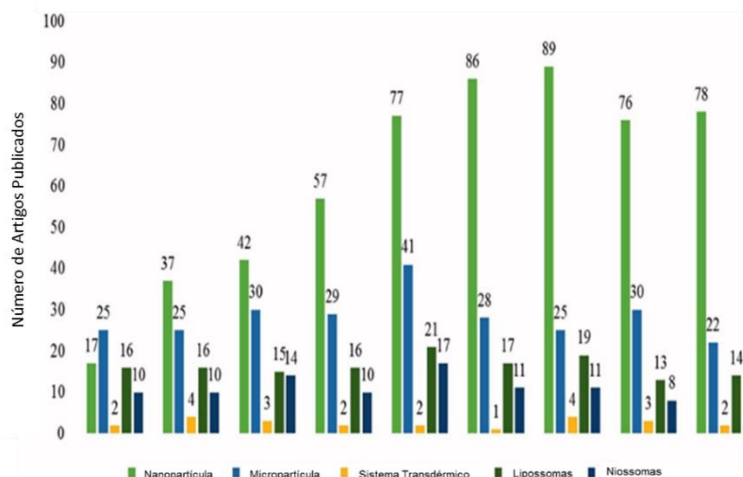
Os niossomas são estruturas que resultam da preparação dos lipossomas com tensoativos não iônicos como éteres ou ésteres alquílicos (Figura 7). Este grupo de lipossomas, é capaz de escapar ao SER, de modo a libertar o fármaco no local de ação desejado por um longo período de tempo, de forma controlada. O seu desenvolvimento objetivou aumentar a biodisponibilidade oral de fármacos pouco solúveis em água, como a glibenclamida [38],[40].



**Figura 7** - Estrutura do niossoma. Adaptado de [40].

A glibenclamida é uma sulfonilureia usada no tratamento da DM, que pertence à classe II do SCB. Um estudo realizado demonstrou que, utilizando os niossomas como transportadores de fármacos, preparados através do método da fusão e com os materiais Phospholipon® 90G & Softisan® 142, o efeito hipoglicemiante do fármaco prolongou-se por mais de 24h. O resultado desta investigação traduziu-se num maior efeito de redução da glucose devido a um aumento da solubilidade comparativamente com as formulações comerciais, Daonil&Semi-Daonil [38].

A ampliação desta tecnologia à escala industrial, poderá trazer muitos benefícios no futuro, com tratamentos da DM de qualidade, precisos e seguros (Figura 8).



**Figura 8** - Progresso da administração de medicamentos antidiabéticos via NDDSs. Representação gráfica do número de artigos publicados sobre medicamentos antidiabéticos entre 2005 e 2013. Adaptado de [38].

### 3.4 Nanopartículas (NPs)

De acordo com os dados da *National Nanotechnology Initiative*, as NPs são estruturas com tamanho compreendido entre 1 e 100 nm e são classificadas em nanoesferas e nanocápsulas. Nas nanoesferas, o fármaco pode ser adsorvido na superfície, aprisionado ou dissolvido na matriz. No caso das nanocápsulas, estas apresentam uma camada e um núcleo interno aquoso ou lipídico. Normalmente, o fármaco é dissolvido no núcleo, mas também pode ser adsorvido na superfície das nanocápsulas [39].

A utilização de NPs como transportadores de fármacos nos *Drug Delivery Systems* proporciona um aumento de solubilidade dos mesmos, retarda a sua degradação via encapsulamento, melhora a biodistribuição, especificidade e libertação controlada do fármaco, diminuindo a sua citotoxicidade e a dose necessária para expressar determinada ação [50],[51]. Tem havido um enorme desenvolvimento na produção de NPs, incluindo as que são preparadas com materiais poliméricos e macromoleculares, e as que são preparadas com materiais lipídicos, sendo que só serão abordadas estas últimas.

#### 3.4.1 NPs Lipídicas

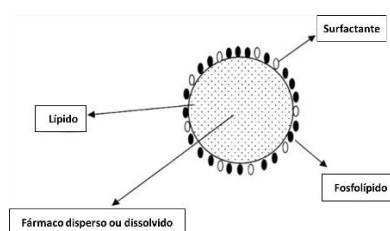
As NPs lipídicas compreendem as NPs de lípidos sólidos, ou *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) e os vetores lipídicos nanoestruturados, ou *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) [52].



As SLN emergiram como uma potencial alternativa aos outros sistemas coloidais tradicionais (lipossomas, NPs poliméricas, e micro e nanoemulsões), combinando as suas vantagens e superando com êxito as suas desvantagens, devido à sua boa tolerabilidade, biodegradação e possibilidade de produção em grande escala [53],[54]. São usadas para a administração controlada de fármacos num local específico [55] e são formadas por uma matriz sólida à temperatura ambiente e corporal (i.e., com um ponto de fusão  $\geq 40^{\circ}\text{C}$ ), constituídas por lípidos fisiológicos, revestidas por agentes tensoativos e cujo tamanho médio está compreendido entre 50 nm e 1000 nm [49],[56].

Existem três tipos de SLN, que diferem entre si na localização e na distribuição das moléculas do fármaco na matriz lipídica sólida da NP. São compostas por lípido sólido disperso numa solução aquosa de tensoativo, e alguns dos lípidos usados incluem tri-acil-gliceróis altamente purificados, ceras, ou complexos de misturas de acil-glicerol [53] (Figura 9).

Contrariamente aos lipossomas, que libertam o fármaco de forma relativamente rápida, as SLN são capazes de proteger os fármacos encapsulados de forma mais eficaz devido à sua matriz sólida, que permite modular a cinética de libertação do fármaco [49]. Esta matriz é idêntica à das NPs poliméricas [54].



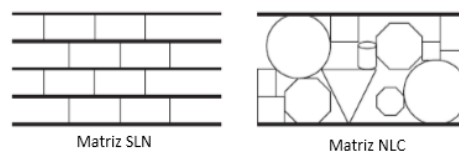
**Figura 9** - Estrutura geral das SLN. Adaptado de [52].

Estes sistemas apresentam algumas vantagens face aos sistemas coloidais tradicionais, como (I) utilização de substâncias GRAS (*Generally Regarded as Safe*), reduzindo a toxicidade; (II) baixo custo de produção e facilidade de transposição para larga escala; (III) elevada estabilidade físico-química; (IV) ausência de problemas associados à esterilização.

A citotoxicidade das SLN é atribuída a emulsionantes não iónicos e conservantes utilizados na produção destes sistemas [55].

Mais tarde, surgiram as NLC (Figura 10), com o objetivo de ultrapassar algumas limitações das SLN. Assim sendo, apresentam uma matriz nanoestruturada que lhes permite aumentar a capacidade de encapsulação do fármaco, devido à inclusão de um lípido líquido que torna a estrutura sólida menos organizada, permitindo incorporar maior quantidade de fármaco (**Anexo C**). Tal estrutura, previne a expulsão do fármaco do interior das NPs

durante o armazenamento, e confere maior flexibilidade para a modulação da liberação de fármaco [55]. São preparadas através da mistura de lípidos sólidos e lípidos líquidos [54].



**Figura 10** - Diferenças entre a estrutura lipídica cristalina “quase perfeita” das SLN e a estrutura lipídica com imperfeições das NLC. Adaptado de [56].

A utilização de NPs lipídicas para administração oral apresenta várias vantagens: (I) todos os lípidos e tensoativos usados nas formas farmacêuticas tradicionais e todas as substâncias GRAS, assim como as substâncias usadas na indústria alimentar, podem ser aplicados; (II) evitam que os fármacos sofram hidrólise; (III) devido ao aumento da biodisponibilidade e prolongamento dos níveis plasmáticos de fármacos, permitem uma redução de dose administrada para obter um determinado efeito terapêutico [49].

O ambiente gástrico (força iônica, baixo pH) pode destabilizar as SLN e levar à sua agregação. No entanto, é possível produzir dispersões estáveis de SLN otimizando *in vitro* o tensoativo/mistura de cada lípido [55].

Quando administradas oralmente, as SLN e NLC promovem a adesão à mucosa devido ao seu reduzido tamanho, libertam o fármaco no seu local exato de absorção, e prolongam o seu tempo no trato GI [55],[56].

A esquistossomose é uma doença negligenciada que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, sendo reconhecida como a infecção por helmintos humanos com mais morbidade e mortalidade. O praziquantel é o fármaco de escolha para tratamento desta patologia, porém, a sua baixa solubilidade aquosa pode comprometer a sua biodisponibilidade quando administrado por via oral [57].

Um estudo realizado demonstrou que o óleo de rícino hidrogenado incorporado em SLN (HCO-SLN) carregadas com praziquantel levou a uma redução da dose de administração, melhorou a biodisponibilidade e prolongou significativamente a circulação sistêmica do praziquantel quando administrado por via oral. O uso de SLN como transportador do praziquantel resultou então, numa boa estabilidade física e tolerabilidade, proteção do fármaco da desagregação e liberação controlada do mesmo. No entanto, verificou-se que ocorria expulsão do fármaco após cristalização, e que havia baixa capacidade de armazenamento do fármaco [58].

A progesterona é praticamente insolúvel em água. Foram preparadas três formulações distintas, i.e. duas formulações de NLC (por fusão-emulsificação, e por emulsificação difusão do solvente), e uma formulação de SLN (por fusão-emulsificação) com o objetivo de estudar a capacidade das NPs em aumentar a biodisponibilidade oral da progesterona. Realizaram-se estudos comparativos, no que respeita ao tamanho das partículas, à capacidade de carga e eficácia de encapsulação, à cinética de libertação do fármaco, e à composição da fase lipídica.

De acordo com os resultados obtidos, as NLC preparadas por fusão-emulsificação, utilizando a monoestearina e o ácido esteárico como lípidos sólidos e o ácido oleico como lípido líquido, apresentaram maior capacidade de carga e maior eficácia de encapsulação da progesterona. Além disso, os estudos de libertação *in vitro* demonstraram que todos os sistemas permitiram obter uma libertação controlada do fármaco durante 24h [49],[58].

## 4 Conclusões e Perspetivas Futuras

Cada vez surgem mais NEQ com elevado potencial terapêutico, mas com reduzida solubilidade em água, tornando difícil o uso destas formulações para administração oral. O grande número de fármacos pertencentes às classes II e IV do SCB apresenta um grande desafio para a Indústria Farmacêutica, relativamente à sua formulação, devido à sua baixa solubilidade em água. Deste modo, foi necessário aprimorar o desenvolvimento de novas técnicas de libertação de fármacos, tendo em conta as necessidades terapêuticas.

O presente trabalho permitiu constatar que existem inúmeras estratégias para aumentar a solubilidade de fármacos insolúveis, umas mais exploradas do que outras, mas é fundamental conhecer quer as propriedades do fármaco quer as do transportador, assim como conhecer bem a patologia para a qual serão direcionados.

No que diz respeito à modificação do pH e formação de sais, utilização de co-solventes e surfactantes, formas amorfas e dispersões sólidas, foi demonstrado que apesar destas técnicas terem sido extensivamente utilizadas, apresentam alguns inconvenientes como reduzida estabilidade após administração, pelo que a tendência terapêutica atual e do futuro deverá incidir sobre o uso crescente de transportadores de fármacos que atinjam um alvo bem definido, sem que haja perda das propriedades farmacológicas dos fármacos, libertando-os num local específico do organismo.

Deste modo, destacam-se sistemas de grande interesse com características multifuncionais, como as CDs, MPs, lipossomas e NPs lipídicas, que impulsionaram a ação terapêutica de fármacos praticamente insolúveis em água, no local específico de ação. Estes sistemas de libertação de fármacos pouco solúveis em água, podem ser encarados como ferramentas valiosas que permitem ultrapassar as limitações das técnicas mais antigas.

Alguns dos estudos referidos neste trabalho foram realizados apenas *in situ* mas revelaram-se bastante promissores e possivelmente serão usados num futuro próximo em diversas terapêuticas.

Finalmente, conclui-se que são necessários mais estudos para aperfeiçoar estas técnicas que se revelam bastante promissoras, de modo a que fármacos pouco solúveis, mas com elevadas potencialidades farmacológicas, possam ser administrados por via oral, com a máxima atividade terapêutica e o mínimo de efeitos secundários possíveis.

## 5 Referências Bibliográficas

- [1] BELOQUI, A., DEL POZO-RODRIGUEZ, A., ISLA, A., RODRIGUEZ-GÁSCON, A., SOLINÍS, A. – Nanostructured lipid carriers as oral delivery systems for poorly soluble drugs. **Journal of Drug Delivery Science and Technology** (2017).
- [2] VEIGA, F., FIGUEIRAS, A.R. – **Libertação modificada por inclusão do fármaco em ciclodextrinas**. Em: *Novas Formas Farmacêuticas para administração de fármacos*, Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa, 2011, ISBN: 978-989-643-078-8, p. 347-357.
- [3] LAVELLE, E.C, SHARIF, S., THOMAS, N.W., HOLLAND, J., DAVIS, S.S. – The importance of gastrointestinal uptake of particles in the design of oral delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**. 18:1 (1995) 5-22.
- [4] XU, W., LING, P., ZHANG, T. – Polymeric Micelles, a Promising Drug Delivery System to Enhance Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs. **Journal of Drug Delivery**. 2013:1 (2013) 315-340.
- [5] MATOS, C., MOUTINHO, C. – **Lipossomas**. Em: *Novas Formas Farmacêuticas para administração de fármacos*, Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa, 2011, ISBN: 978-989-643-078-8, p. 237-264.
- [6] KLAUSNER, E.A., LAVY, E., FRIEDMAN, M., HOFFMAN, A. – Expandable gastroretentive dosage forms. **Journal of Controlled Delivery**. 90 (2003) 143-162.
- [7] SIMÕES, S.M.N, FIGUEIRAS, A.R., VEIGA, F., CONCHEIRO, A., ALVAREZ-LORENZO, C. – Polymeric micelles for oral drug administration enabling locoregional and systemic treatments. **Expert Opinion on Drug Delivery**. 12:2 (2015) 297-318.
- [8] LUA, Y., PARK, K. – Polymeric micelles and alternative nanonized delivery vehicles for poorly soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**. 453:1 (2013) 198-214.
- [9] LOFTSSON, T., JARHO, P., MÁSSON, M., JÄRVINEN, T. – Cyclodextrins in drug delivery system. **Expert Opinion on Drug Delivery**. 2:2 (2005) 335-351.
- [10] BORNHOST, G.M., FERRUA, M.J., SINGH, R.P. – A Proposed Food Breakdown Classification System to Predict Food Behavior during Gastric Digestion. **Journal of Food Science**. 80:5 (2015) 924-934.

- [11] LOFTSSON, T., BREWSTER, M.E. – Pharmaceutical applications of cyclodextrins: Basic science and product development. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. 62:11 (2010) 1607-1621.
- [12] THIRY, J., KRIER, F., RATWATTE, S., THOMASSIN, J-M., JEROME, C., EVRARD, B. – Hot-melt extrusion as a continuous manufacturing process to form ternary cyclodextrin inclusion complexes. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. 96 (2017) 590-597.
- [13] ROY, D., DUCHER, F., LAUMAIN, A., LEGENDRE, Y. – Determination of the Aqueous Solubility of Drugs Using a Convenient 96-Well Plate-Based Assay. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. 27:1 (2001) 107-109.
- [14] FARMACOPEIA PORTUGUESA IX. Lisboa: Infarmed – Ministério da Saúde, 2008.
- [15] KALEPU, S., NEKKANTI, V. – Insoluble drug delivery strategies: Review of recent advances and business prospects. **Acta Pharmaceutica Sinica B**. 5:5 (2015) 442-453.
- [16] SERAJUDDIN, A.T.M – Salt formation to improve drug solubility. **Advanced Drug Delivery Reviews**. 59:7 (2007) 603-616.
- [17] CHOI, J-S. – Enhanced stability and solubility of pH-dependent drug, telmisartan achieved by solid dispersion. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**. 37 (2017) 194-203.
- [18] ALMEIDA, H. (2009). *Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis (BCS – Classe II)*. (Dissertação de Mestrado em Farmacotecnia Avançada), Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Acedido a 20 junho de 2017. Disponível em <http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/1868/1/Tese%20de%20Mestrado.pdf>
- [19] HOOGEVEST, P.V., LIU, X., FAHR, A. – Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs: the industrial perspective. **Expert Opinion On Drug Delivery**. 8:11 (2011) 1481-1500.
- [20] SIDDALINGAPPA, B., NEKKANTI, V., BETAGERI, G.V. – Insoluble drug delivery technologies: Review of health benefits and business potentials. **OA Drug Design and Delivery**. 1:1 (2013) 1-5.

- [21] KAWAKAMI, K., ODA, N., MIYOSHI, K., FUNAKI, T., IDA, Y. – Solubilization behavior of a poorly soluble drug under combined use of surfactants and cosolvents. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. 28:1-2 (2006) 7-14.
- [22] INFARMED, I. P. – **Infomed – Base de dados de medicamentos** [Acedido a 06 de junho de 2016]. Disponível na Internet em: [www.infarmed.pt/infomed/inicio.php](http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php)
- [23] GOMES, T.A., COSTA, S.P.M., MEDEIROS, G.C.R., SILVA, C.R., LYRA, M.A.M., SILVA, K.E.R., ALBUQUERQUE, M.M., SILVA, R.M.F., NETO, P.J.R. – Estratégias utilizadas para o incremento da solubilidade do fármaco antiretroviral classe II: Efavirenz. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**. 36:2 (2015) 239-249.
- [24] PARK, J-H., CHOI, H-K. – Enhancement of solubility and dissolution of cilostazol by solid dispersion technique. **Archives of Pharmacal Research** 38:7 (2015) 1336-1344.
- [25] LAITINEN, R., LÖBMANN, K., STRACHAN, C.L., GROHGANZ, H., RADES, T. – Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. **International Journal of Pharmaceutics**. 453:1 (2013) 65-79.
- [26] JAMBHEKAR, S.S., BREEN, P. – Cyclodextrins in pharmaceutical formulations I: Structure and physicochemical properties, formation of complexes, and types of complex. **Drug Discovery Today**. 21:2 (2016) 356-362.
- [27] TEIXEIRA, A. C. L. S. (2012). *Interação de fármacos com ciclodextrinas: formação de complexos de inclusão em solução*. (Trabalho apresentado para obtenção do grau do Ciclo Integrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Fernando Pessoa, Porto. Acedido a 17 julho 2017. Disponível em [http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3573/6/T\\_11657.pdf](http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3573/6/T_11657.pdf)
- [28] TIWARI, G., TIWARI, G., RAI, A.K. – Cyclodextrins in delivery systems: Applications. **Journal of Pharmacy & BioAllied Sciences**. 2:2 (2010) 72-79.
- [29] MESSNER, M., KURKOV, S.V., JANSOOK, P., LOFTSSON, T. – Self-assembled cyclodextrin aggregates and nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**. 387:1-2 199-208.
- [30] SILVA, R. J. S. S. (2011). *Complexos de inclusão de fármacos com Ciclodextrinas e Cucurbiturilos. Aplicações Farmacoterapêuticas*. (Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade do Algarve. Acedido a

07 julho de 2017. Disponível em: [sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/5539/1/Complexos de inclusão de fármacos com Ciclodextrinas e Cucurbiturilos. Aplicações Farmacoterapêuticas .pdf](http://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/5539/1/Complexos%20de%20inclus%C3%A3o%20de%20f%C3%A1rmacos%20com%20Ciclodextrinas%20e%20Cucurbiturilos.%20Aplica%C3%A7%C3%B5es%20Farmacoterap%C3%A9uticas.pdf)

[31] FUKUDA, M., MILLER, D.A., PEPPAS, N.A., MCGINITY, J.W. – Influence of sulfobutyl ether  $\beta$ -cyclodextrin (Captisol<sup>®</sup>) on the dissolution properties of a poorly soluble drug from extrudates prepared by hot-melt extrusion. **International Journal of Pharmaceutics**. 350:1-2 (2008) 188-196.

[32] TORCHILIN, V.P., – Targeted polymeric micelles for delivery of poorly soluble drugs. **Cellular and Molecular Life Sciences**. 61:19-20 (2004) 2549-2559.

[33] MAESTRELLI, F., MURA, P., CIRRI, M., MENNINI, N., GHELARDINI, C., MANNELLI, L.C. – Development and characterization of fast dissolving tablets of oxaprozin based on hybrid systems of the drug with cyclodextrins and nanoclays. **International Journal of Pharmaceutics**. (2017).

[34] GAUCHER, G., SATTURWAR, P., JONES, M-C., FURTOS, A., LEROUX, J-C. – Polymeric micelles for oral drug delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. 76:2 (2010) 147-158.

[35] OERLEMANS, C., BULT, W., BOS, M., STORM, G., NIJSEN, J.F.W., HENNINK, W.E. – Polymeric micelles in anticancer therapy: Targeting, imaging and triggered release. **Pharmaceutical Research**. 27:12 (2010) 2569-2589.

[36] ZENG, Y-C., LI, S., LIU, C., GONG, T., SUN, X., FU, Y., ZHANG, Z-R. – Soluplus micelles for improving the oral bioavailability of scopoletin and their hypouricemic effect in vivo. **Acta Pharmacologica Sinica**. 38:3 (2017) 424-433.

[37] BULBAKE, U., DOPPALAPUDI, S., KOMMINENI, N., KHAN, W. – Liposomal formulations in clinical use: An updated review. **Pharmaceutics**. 9:2 (2017) 1-33.

[38] RAI, V.K., MISHRA, N., AGRAWAL, A.K., JAIN, S., YADAV, N.P. – Novel drug delivery system: an immense hope for diabetics. **Drug Delivery**. 23:7 (2016) 2371-2390.

[39] TOMIOTTO-PELLISSIER, F., MIRANDA-SAPLA, M.M., MACHADO, L.F., BORTOLETI, B.T.S., SAHD, C.S., CHAGAS, A.F., ASSOLINI, J.P., OLIVEIRA, F.J.A., PAVANELLI, W.R.,



CONCHON-COSTA, I., COSTA, I.N., MELANDA, F.N., – Nanotechnology as a potential therapeutic alternative for schistosomiasis. **Acta Tropica**. 174 (2017) 64-71.

[40] ALAVI, M., KARIMI, N., SAFAEI, M. – Application of various types of liposomes in drug delivery systems. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**. 7:1 (2017) 3-9.

[41] SANTOS, N.C., CASTANHO, M.A.R.B. – Lipossomas: A Bala Mágica Acertou?. **Química Nova**. 25:6 (2002) 1181-1185.

[42] TORCHILIN, V.P. – Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. **Nature Reviews Drug Discovery**. 4:2 (2005) 145-160.

[43] BATISTA, C.M., CARVALHO, C.M.B., MAGALHÃES, N.S.S. – Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: Estado da arte. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. 43:2 (2007) 168-178.

[44] CHEN, J., LU, W-L., GU, W., LU, S-S., CHEN, Z-P., CAI, B-C., YANG, X-X. – Drug-in-cyclodextrin-in-liposomes: a promising delivery system for hydrophobic drugs. **Expert Opinion on Drug Delivery**. 11:4 (2017) 565-577.

[45] PRISTA L., ALVES A., MORGADO, R. – **Estabilidade dos medicamentos**. 4ªEd. Em: Tecnologia Farmacêutica III, Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian,1996, ISBN: 972-31-0678-7, p.2085-2124.

[46] FRÉZARD, F., SCHETTINI, D.A., ROCHA, O.G.F., DEMICHELI, C. – Lipossomas: Propriedades físico-químicas e farmacológicas, aplicações na quimioterapia à base de antimônio. **Química Nova**. 28:3 (2005) 511-518.

[47] RAMOS, A.P., CRUZ, M.A.E., TOVANI, C.B., CIANCAGLINI, P. – Biomedical applications of nanotechnology. **Biophysical Reviews**. 8:3 (2002) 15-15.

[48] MATOS, C., MOUTINHO, C. (2001) – *Interação de Fármacos com Lipossomas. Efeito nas propriedades físico-químicas*. (Dissertação de Doutoramento), Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Acedido a 20 junho 2017. Disponível em [https://sigarra.up.pt/ffup/pt/cur\\_geral.cur\\_view?pv\\_curso\\_id=1105](https://sigarra.up.pt/ffup/pt/cur_geral.cur_view?pv_curso_id=1105).

[49] SILVA, A.C., MARTINS, S., SANTOS, D., FERREIRA, D.C., SOUTO, E.B. – **Nanopartículas Lipídicas**. Em: Novas Formas Farmacêuticas para administração de

fármacos, Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa, 2011, ISBN: 978-989-643-078-8, p. 297-324.

[50] HUSSAIN, Z., THU, H.E., AMJAD, M.W., HUSSAIN, F., AHMED, T.A., KHAN, S. – Exploring recent developments to improve antioxidant , anti-inflammatory and antimicrobial efficacy of curcumin : A review of new trends and future perspectives. **Materials Science & Engineering Course**. 77 (2017) 1316-1326.

[51] SILVA, V.L.D. (2013) *Micelas Poliméricas e Nanopartículas de Lípidos Sólidos, Contendo Paclitaxel, para Terapêutica de Cancro da Mama* (Dissertação de Mestrado em Bioquímica), Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade de Coimbra. Acedido a 10 julho de 2017. Disponível em [https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/24658/1/Micelas%20Polim%C3%A9ricas%20e%20Nanopart%C3%ADculas%20de%20L%C3%ADpidos%20S%C3%B3lidos\\_Vera%20Silva%202013.pdf](https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/24658/1/Micelas%20Polim%C3%A9ricas%20e%20Nanopart%C3%ADculas%20de%20L%C3%ADpidos%20S%C3%B3lidos_Vera%20Silva%202013.pdf).

[52] MANJUNATH, K., REDDY, J.S., VENKATESWARLU, V. – Solid lipid nanoparticles as drug delivery systems. **Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology**. 27:2 (2005) 127-144.

[53] ISMAIL, R., CSÓKA, I. – Novel strategies in the oral delivery of antidiabetic peptide drugs- insulin , GLP I and its analogs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. 115 (2017) 257-267.

[54] SAWANT, K.K., DODIYA, S.S. – Recent advances and patents on solid lipid nanoparticles. **Recent Patents on Drug Delivery and Formulation**. 2:2 (2008) 120-135.

[55] SEVERINO, P., ANDREANI, T., MACEDO, A.S., FANGUEIRO, J.F., SANTANA, M.H.A., SILVA, A.M., SOUTO, E.B. – Current State-of-Art and New Trends on Lipid Nanoparticles (SLN and NLC) for Oral Drug Delivery. **Journal of Drug Delivery**. 2012 (2012) 750-891.

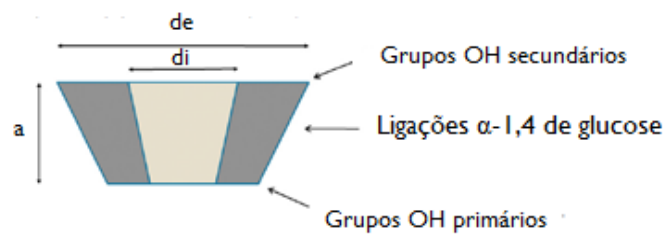
[56] SOUTO, E.B., MÜLLER, R.H. – **Lipid nanoparticles (SLN and NLC) for drug delivery**. Em: *Nanoparticles for Pharmaceutical Applications*, Berlim: edições Universidade Livre de Berlim, 2007, ISBN: 1-58883-089-6. p. 103-122.

[57] BAZZO, G.C., TAMBOSI, G., BRÜSKE, E.C., ZÉTOLO, M., PEZZINI, B.R. – Avaliação do aumento da solubilidade aquosa do praziquantel incorporado em microesferas de poli(3-hidroxibutirato) e Eudragit® E. **Acta Scientiarum - Health Sciences**. 35:1 (2013) 91-96.

[58] YUAN, H., WANG, L.L., DU, Y.Z., YOU, J., HU, F.Q., ZENG, S. – Preparation and characteristics of nanostructured lipid carriers for control-releasing progesterone by melt-emulsification. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**. 60:2 (2007) 174-179.

# ANEXOS

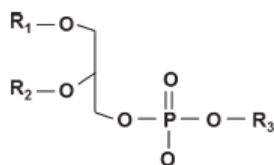
## Anexo A



**Figura I** – Estrutura e Propriedades Físico-Químicas das CDs Naturais. Adaptado de [26],[29].

## Anexo B

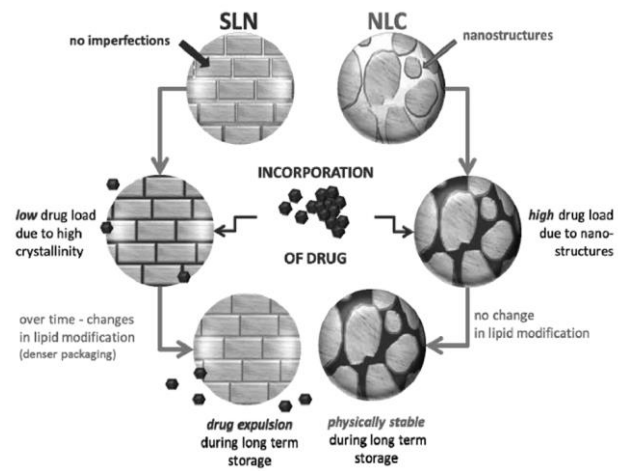
**Tabela I** – Características estruturais e físico-químicas de alguns fosfolípidos utilizados na preparação de lipossomas, adaptado de [5],[43],[46].



Fosfolípido (R <sub>3</sub> )	Cadeia Hidrocarbonada (R <sub>1</sub> e R <sub>2</sub> )	Abreviatura *	T <sub>c</sub> (°C)	Carga (pH = 7,4)
<b>Fosfatidilcolina (PC)</b> (-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -C(O)-	DOPC	-20	0
	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -C(O)-	DLPC	-1	0
	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -C(O)-	DMPC	23	0
	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> -C(O)-	DPPC	41	0
	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> -C(O)-	DSPC	55	0
<b>Fosfatidiletanolamina (PE)</b> (-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N <sub>3</sub> <sup>+</sup> )	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -(O)-	DOPE	-16	0
	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -C(O)-	DMPE	50	0
	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> -C(O)-	DPPE	63	0
<b>Fosfatidilglicerol (PG)</b> (-CH <sub>2</sub> CHOHCH <sub>2</sub> OH-)	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -C(O)-	DOPG.Na	-18	-1,0
	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -C(O)-	DMPG.Na	23	-1,0
	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> -C(O)-	DPPG.Na	41	-1,0
<b>Ácido fosfatídico (PA)</b>	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -C(O)-	DOPA.Na	-8	-1,3
	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -C(O)-	DMPA.Na	50	-1,3
	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> -C(O)-	DPPA.Na	67	-1,3
<b>Fosfatidilserina (PS)</b> (-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> COO <sup>-</sup> )	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -C(O)-	DOPS.Na	-11	-1,0
	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -C(O)-	DMPS.Na	35	-1,0
	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> -C(O)-	DPPS.Na	54	-1,0

\*DPLC: 1,2-Dilauroil-*sn*-glicero-3-fosfocolina; DMPC: 1,2-Dimiristoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina; DPPC: 1,2-Dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina; DSPC: 1,2-Diasteroil-*sn*-glicero-3-fosfocolina; DOPC: 1,2-Dioleoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina; DMPE: 1,2-Dimiristoil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolamina; DPPE: 1,2-Dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolamina; DOPE: 1,2-Dioleoil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolamina; DMPA.Na: 1,2-Dimiristoil-*sn*-glicero-3-fosfato (sal monossódico); DPPA.Na: 1,2-Dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfato (sal monossódico); DOPA.Na: Dioleoil-*sn*-glicero-3-fosfato; DMPG.Na: 1,2-Dimiristoil-*sn*-glicero-3-[fosfo-*rac*-(1-glicerol)] (sal sódico); DPPG: 1,2-Dipalmitoil-*sn*-glicero-3-[fosfo-*rac*-(1-glicerol)] (sal sódico); DOPG.Na: 1,2-Dioleoil-*sn*-glicero-3-[fosfo-*rac*-(1-glicerol)] (sal sódico); DMPS.Na: 1,2-Dimiristoil-*sn*-glicero-3-(fosfo-L-serina) (sal sódico); DPPS.Na: 1,2-Dipalmitoil-*sn*-glicero-3-(fosfo-L-serina) (sal sódico); DOPS.Na: Diasteroil-*sn*-glicero-3-(fosfo-L-serina) (sal sódico)

## Anexo C



**Figura 2** - Inclusão de um fármaco numa estrutura lipídica cristalina “quase perfeita” das SLN vs inclusão de um fármaco numa estrutura lipídica com imperfeições das NLC. Adaptado de [56].