



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Estudos de Formulação de Nanoemulsões de Fenitoína

**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Ricardo Nuno Brígido Madeira

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Ciclo de estudos Integrado)

Orientadora: Prof.^a Doutora Adriana Oliveira dos Santos
Coorientador: Mestre Daniel Marques Antunes Castela Viegas

Covilhã, outubro de 2015

Agradecimentos

E é assim que se chega ao fim de uma etapa que, ao longo de cinco anos, me proporcionou as melhores memórias e experiências.

Quero começar por agradecer à minha orientadora, a Professora Doutora Adriana Oliveira dos Santos, por toda a ajuda, dedicação e paciência que demonstrou para comigo e também pela oportunidade de poder participar neste projeto de investigação que desenvolvi ao longo destes últimos meses.

Ao meu coorientador, o Mestre Daniel Marques Antunes Castela Viegas, agradeço toda a disponibilidade e apoio incansável prestado ao longo do desenvolvimento deste projeto.

Aos meus amigos, a segunda família que fiz aqui na Covilhã, isto não poderia ter sido feito sem vós. Obrigado por todos os excelentes momentos que passámos. Obrigado por todas as gargalhadas que partilhámos. E obrigado por todas as “más influências” que tiveram em mim, é graças a vós que levo, da Cidade Neve, tantas memórias para nunca mais esquecer.

Aos meus pais, que sempre me apoiaram e que me deram a oportunidade de passar por esta etapa e tornar-me farmacêutico. Por tudo aquilo que fizeram por mim desde sempre, por todo o contributo que tiveram em me tornar a pessoa que sou hoje, o meu maior e mais sincero obrigado.

Por fim, ao meu irmão. Nunca me vou esquecer do ovo... Por todas as brincadeiras, por todas as distrações bem-vindas, por todas as cumplicidades. Um muito obrigado.

Resumo

O presente relatório foi elaborado no âmbito da Unidade Curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Universidade da Beira Interior e encontra-se dividido em três capítulos.

No primeiro capítulo encontra-se descrita a vertente de farmácia comunitária e as atividades desenvolvidas durante este estágio que teve a duração de doze semanas (480 horas) e realizado na Farmácia da Sé, Guarda. Aqui tive a oportunidade de acompanhar todas as etapas do circuito do medicamento, nomeadamente o aprovisionamento, receção de encomendas, armazenamento e dispensa das especialidades farmacêuticas. Neste ambiente pude também participar noutras atividades como a medição de parâmetros bioquímicos e na preparação de medicamentos manipulados.

O segundo capítulo relata as atividades desenvolvidas ao longo de oito semanas (320 horas) de estágio em farmácia hospitalar realizado nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira, Covilhã. Neste contexto pude testemunhar como os medicamentos são selecionados e adquiridos bem como os diversos processos de distribuição a que estão sujeitos em meio hospitalar. Os Serviços Farmacêuticos detêm também responsáveis pela correta condução dos ensaios clínicos que decorrem no Centro Hospitalar Cova da Beira bem como pela preparação de medicamentos manipulados e citotóxicos, acompanhando ainda o estado clínico dos doentes onde intervêm ativamente para um prognóstico de sucesso.

O terceiro capítulo é referente ao projeto de investigação intitulado “Estudos de Formulação de Nanoemulsões de Fenitoína” desenvolvido no Centro de Investigação em Ciências da Saúde na Universidade da Beira Interior. Este trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de uma nanoemulsão de fenitoína para administração intranasal. Para tal, os excipientes a utilizar foram selecionados com base em dados bibliográficos e experimentais, sendo a proporção de cada um otimizada experimentalmente. A formulação final foi caracterizada quanto ao tamanho das gotículas, potencial zeta, comportamento reológico e pH.

Palavras-chave

Farmácia comunitária, Farmácia hospitalar, Nanoemulsão, Fenitoína.

Abstract

This report was written as a part of the subject “Estágio” of the Pharmaceutical Sciences’ Masters Degree of University of Beira Interior and it is divided in three chapters.

In the first chapter, both the community pharmacy component and the activities developed during this internship, which lasted twelve weeks (480 hours) at Farmácia da Sé, Guarda, are described. I had the opportunity to be a part of all the stages in the medicine circuit: provision, order reception, storage and dispense. I also participated in other activities such as the measurement of biochemical parameters and preparation of compounded medicines.

The second chapter reports the activities developed during my eight weeks (320 hours) internship at the Pharmaceutical Services of Centro Hospitalar Cova da Beira, Covilhã. I witnessed how medicines are selected and acquired as well as the several distribution processes to which they are subjected to in an hospital environment. The Pharmaceutical Services are also accountable for the correct leading of clinical trials in Centro Hospitalar Cova da Beira and also for the cytotoxic and compound medicine preparation. They also keep up with the patients’ clinical status while actively participating towards a successful prognosis.

The third chapter refers to the research project entitled “Phenytoin Nanoemulsion’s Formulation Study” conducted at the Health Sciences Research Centre of University of Beira Interior. It aimed to develop a phenytoin nanoemulsion for intranasal administration. To do so, the excipients were selected on the basis of literary and experimental data and their ratio was experimentally optimized. The final formulation was characterized for its droplet’s size, zeta potential, rheological behavior and pH.

Keywords

Community pharmacy, Hospital pharmacy, Nanoemulsion, Phenytoin.

Índice

Capítulo 1 - Farmácia Comunitária

1.1. Introdução.....	1
1.1.1. Farmácia da Sé.....	1
1.2. Recursos humanos.....	1
1.3. Espaço físico.....	1
1.4. Recursos materiais e informáticos.....	3
1.5. Circuito do medicamento.....	4
1.5.1. Aprovisionamento.....	4
1.5.2. Receção de encomendas.....	5
1.5.3. Armazenamento.....	7
1.5.4. Atendimento.....	9
1.6. Outras atividades desenvolvidas.....	13
1.6.1. Devoluções.....	13
1.6.2. Controlo de <i>stock</i> e prazos de validade.....	13
1.6.3. Preparação de medicamentos manipulados.....	14
1.6.4. Dispensa de medicação para Lares de Idosos.....	15
1.7. Gestão e contabilidade.....	15
1.8. Serviços Pharmacare.....	16
1.8.1. Farmácia em Casa.....	17
1.8.2. Cartão da Farmácia da Sé.....	17
1.8.3. <i>Site</i>	17
1.8.4. Medição de parâmetros bioquímicos e da pressão arterial.....	18
1.8.5. Consultas.....	19
1.8.6. Apoio ao aleitamento materno.....	19
1.8.7. VALORMED.....	19
1.9. Conclusão.....	20

Capítulo 2 - Farmácia Hospitalar

2.1. Introdução.....	21
2.1.1. Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.	21
2.2. Logística e armazenamento.....	21
2.2.1. Seleção de medicamentos.....	21
2.2.2. Aquisição de medicamentos.....	22
2.2.3. Receção de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos.....	23

2.2.4. Armazenamento.....	23
2.2.4.1. Espaço físico.....	23
2.2.4.2. Contagens de <i>stock</i> e controlo dos prazos de validade.....	24
2.3. Distribuição.....	25
2.3.1. Distribuição tradicional, por <i>stocks</i> nivelados e em sistemas Pyxis™.....	25
2.3.2. Distribuição por dose unitária.....	27
2.3.3. Distribuição em regime ambulatório.....	29
2.3.4. Circuitos especiais de distribuição.....	32
2.3.4.1. Estupefacientes e psicotrópicos.....	32
2.3.4.2. Hemoderivados.....	34
2.3.4.3. Talidomida.....	35
2.4. Farmacotecnia.....	36
2.4.1. Preparação de medicamentos citotóxicos injetáveis.....	36
2.4.2. Preparação de manipulados estéreis.....	39
2.4.3. Preparação de manipulados não estéreis.....	41
2.4.4. Reembalagem.....	43
2.4.5. Controlos microbiológicos.....	44
2.5. Farmacocinética.....	44
2.6. Ensaio clínico.....	45
2.7. Farmacovigilância.....	46
2.8. Informação de medicamentos.....	46
2.9. Visitas clínicas.....	48
2.10. Comissões técnicas.....	48
2.11. Conclusão.....	48

Capítulo 3 - Estudos de Formulação de Nanoemulsões de Fenitoína

3.1. Introdução.....	49
3.1.1. Administração intranasal e vias de distribuição para o cérebro.....	50
3.1.2. Nanoemulsões.....	53
3.1.3. Interesse no desenvolvimento de uma formulação nasal de fenitoína.....	57
3.2. Objetivos.....	58
3.3. Materiais e métodos.....	58
3.3.1. Pesquisa bibliográfica sistemática da avaliação pré-clínica de nano- e microemulsões.....	58
3.3.2. Análise dos dados da bibliografia.....	59
3.3.3. Reagentes.....	59
3.3.4. Equipamentos.....	60
3.3.5. Doseamento de fenitoína.....	60
3.3.5.1. Método espectrofotométrico.....	60

3.3.5.2. Método cromatográfico.....	61
3.3.6. Ensaio de solubilidade.....	63
3.3.7. Preparação das nanoemulsões.....	63
3.3.8. Tamanho de gotícula, índice de polidispersão e potencial zeta.....	64
3.3.9. Avaliação da solubilidade da fenitoína nas formulações.....	64
3.3.10. Caracterização da viscosidade e propriedades de fluxo das nanoemulsões.....	64
3.3.11. Análise estatística.....	64
3.4. Resultados e discussão.....	65
3.4.1. Pesquisa bibliográfica.....	65
3.4.2. Escolha da fase oleosa com base na capacidade de solubilização da fenitoína.....	73
3.4.2.1. Escolha do método de doseamento.....	73
3.4.2.2. Ensaio de solubilidade.....	75
3.4.3. Seleção do surfactante e co-surfactante.....	76
3.4.4. Otimização das formulações com base no tamanho médio de gotícula.....	77
3.4.5. Solubilidade da fenitoína nas formulações.....	79
3.4.6. Seleção e verificação do efeito da adição de um agente mucoadesivo à formulação 8.6.....	80
3.4.7. Caracterização da nanoemulsão 8.6.....	82
3.5. Conclusão.....	84

Bibliografia

Capítulo 1.....	87
Capítulo 2.....	88
Capítulo 3.....	90

Anexos

Anexo 1.1. Modelo da ficha de preparação de medicamentos manipulados.....	95
Anexo 2.1. Modelo de requisição de medicamentos estupefacientes ou psicotrópicos.....	96
Anexo 2.2. Modelo de requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados.....	97
Anexo 2.3. Protocolos de quimioterapia iniciados durante o meu estágio no setor de farmacotecnia no CHCB.....	98
Anexo 2.4. Classificação dos fármacos citotóxicos de acordo com a sua agressividade tecidual após extravasão.....	117
Anexo 3.1. Comunicação em painel apresentada no X Annual CICS-UBI Symposium, Covilhã, 6 e 7 de julho de 2015.....	118

Lista de Figuras

Figura 3.1 - Representação esquemática das vias de distribuição de fármacos na mucosa nasal olfativa.....	52
Figura 3.2 - Mecanismos de desestabilização de nanoemulsões.....	55
Figura 3.3 - Procedimento seguido na preparação das amostras da técnica espectrofotométrica.....	61
Figura 3.4 - Procedimento seguido na preparação das amostras da técnica cromatográfica.	62
Figura 3.5 - Procedimento seguido na realização do ensaio de solubilidade.....	63
Figura 3.6 - Frequência de utilização das famílias químicas dos excipientes oleosos.....	70
Figura 3.7 - Comparação do efeito da adição do agente mucoadesivo nos índices DTE%, DTP% e BDr% das várias formulações.....	72
Figura 3.8 - Comparação do efeito da adição do agente mucoadesivo no valor do potencial zeta modular das várias formulações.....	72
Figura 3.9 - Cromatogramas obtidos para o excipiente Imwitor 948 pela técnica cromatográfica.....	75
Figura 3.10 - Quantidade de fenitoína ácida dissolvida pelos excipientes em cada tempo de amostragem.....	75
Figura 3.11 - Transmitância das formulações da série 1 a 600 nm.....	77
Figura 3.12 - Efeito da variação da razão de excipientes no tamanho médio e I.Pd. das formulações 4.1, 7.1 e 8.1 (5:23,33:11,67:60, %m/m) para as 4.2, 7.2 e 8.2 (10:20:10:60; O:S:Co-S:A, %m/m).....	78
Figura 3.13 - Efeito da variação da razão S:Co-S no tamanho médio e I.Pd. das formulações 7.2 e 8.2 (10:20:10:60, %m/m) para as 7.3 ou 8.3 (10:15:15:60, %m/m) e 7.4 ou 8.4 (10:10:20:60; O:S:Co-S:A, %m/m).....	78
Figura 3.14 - Efeito da incorporação de fenitoína no tamanho médio e I.Pd. das formulações 4.5 (6,67:13,33:20:60, %m/m), 7.2 (10:20:10:60, %m/m) e 8.5 (6,67:13,33:20:60; O:S:Co-S:A, %m/m).....	79
Figura 3.15 - Fotografias da formulação 8.6 (8:21,33:10,67:60; O:S:Co-S:A, %m/m).....	80
Figura 3.16 - Efeito da incorporação de fenitoína e quitosano no tamanho médio e I.Pd. da formulação 8.6 (8:21,33:10,67:60; O:S:Co-S:A, %m/m).....	81
Figura 3.17 - Efeito da incorporação de fenitoína e quitosano no potencial zeta da formulação 8.6 (8:21,33:10,67:60; O:S:Co-S:A, %m/m).....	82

Figura 3.18 - Comparação dos tamanhos médios da formulação 8.6 (8:21,33:10,67:60; O:S:Co-S:A, %m/m) nas diluições de 1:5, 1:5 após correção (1:5 cor.) e 1:250.....	83
Figura 3.19 - Caracterização das populações existentes na nanoemulsão 8.6 (8:21,33:10,67:60; O:S:Co-S:A, %m/m) após adição de fenitoína e/ou quitosano.....	83
Figura 3.20 - Variação da viscosidade da nanoemulsão 8.6 (8:21,33:10,67:60; O:S:Co-S:A, %m/m) após adição de fenitoína e/ou quitosano.....	84

Lista de Tabelas

Tabela 3.1 - Propriedades diferenciadoras entre micro- e nanoemulsões.....	55
Tabela 3.2 - Lista de atributos-alvo da nanoemulsão de fenitoína.....	58
Tabela 3.3 - Tabela de dados recolhidos dos artigos analisados.....	66
Tabela 3.4 - Resultados da correlação entre os índices de direcionamento cerebral e a duração dos ensaios de biodistribuição <i>in vivo</i> realizados com microemulsões não mucoadesivas.....	69
Tabela 3.5 - Resultados da correlação entre o DTP% e a composição em surfactantes e co-surfactantes das microemulsões não mucoadesivas.....	71
Tabela 3.6 - Percentagens de recuperação de fenitoína e retas de calibração dos excipientes oleosos obtidas pelo método espectrofotométrico.....	74
Tabela 3.7 - Percentagens de recuperação e reta de calibração dos excipientes oleosos obtidas pelo método cromatográfico.....	74
Tabela 3.8 - Composição das soluções anidras a testar.....	76

Lista de Acrónimos

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AUE	Autorização de Utilização Especial
BDr	Biodisponibilidade cerebral relativa
BHE	Barreira Hematoencefálica
CC	Cartão de Cidadão
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
CNP	Código Nacional de Produto
CNPEM	Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos
Co-S	Co-surfactante
DAD	Detetor de Arranjo de Diodos
DCI	Designação Comum Internacional
DGS	Direção Geral de Saúde
DTE%	<i>Drug Targeting Efficiency</i>
DTP%	<i>brain drug Direct Transport Percentage</i>
EHL	Equilíbrio Hidrofílico-Lipofílico
FAP	Formulário de Autorização de Prescrição
FDS	<i>Fast Dispensing System</i>
FEFO	<i>First Expire, First Out</i>
FGP	Formulário Galénico Português
GFT	Guia Farmacoterapêutico
HDI	Hospital Dia
I.Pd.	Índice de Polidispersão
IN	Intranasal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
IV	Intravenosa
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
JCI	<i>Joint Comission International</i>
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MEP	Medicamento Estupefaciente ou Psicotrópico
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSAR	Máquina Semiautomática de Reembalagem
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
PDA	<i>Personal Digital Assistant</i>
PE	Ponto de Encomenda

PI	Padrão Interno
PIC	Preço Inscrito na Cartonagem
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SF	Serviços Farmacêuticos
SLH	Serviço de Logística Hospitalar
SNC	Sistema Nervoso Central
TCNQ	7,7,8,8-tetracianoquinodimetano
UHPLC	<i>Ultra-High Performance Liquid Chromatography</i>
VO	Via de administração Oral

Capítulo 1 - Farmácia Comunitária

1.1. Introdução

Após o término do primeiro semestre, iniciei o meu estágio em farmácia comunitária, integrado na unidade curricular de Estágio, na Farmácia da Sé - Guarda, com a duração de 480 horas distribuídas por doze semanas (26 de janeiro de 2015 - 18 de abril de 2015).

1.1.1. Farmácia da Sé

Dia 26 de janeiro, às 9 horas, apresentei-me na Farmácia da Sé, uma farmácia já minha conhecida, uma vez que foi a mesma onde realizei o meu estágio observacional no fim do segundo ano deste mestrado. Esta farmácia pertence ao grupo Farmácia da Sé S.A. que engloba também a Farmácia Linaida localizada em Lisboa.

Desta forma, e visto que já estava familiarizado com os diferentes espaços da farmácia, comecei o meu estágio na área das encomendas e sua respetiva receção.

1.2. Recursos humanos

A Farmácia da Sé possui uma equipa constituída pela Diretora Técnica farmacêutica (cujas responsabilidades estão descritas no artigo n.º 21 do Decreto-Lei 307/2007, de 31 de agosto⁽¹⁾), cinco farmacêuticas, das quais uma mais especializada na área de dermocosmética, quatro técnicos de farmácia e duas conselheiras especialistas, uma na área de dermocosmética e outra na área de nutrição, dietética e fitoterapia, dois administradores, que gerem tanto a Farmácia da Sé como a Farmácia Linaida, e uma auxiliar de limpeza.

Esta equipa já era, na sua maioria, minha conhecida o que facilitou a minha integração. Todos se mostraram sempre cordiais e disponíveis a esclarecer qualquer dúvida que surgisse. A Direção preza em manter a sua equipa atualizada⁽²⁾ pois, ao longo do meu estágio, realizaram-se formações, nomeadamente uma afeta à atualização do *software* Sifarma2000 e uma outra referente à gama de alimentação especial Resource[®], na qual tive a oportunidade de participar.

1.3. Espaço físico

A farmácia possui duas áreas principais: uma destinada ao público e outra de acesso exclusivo aos seus colaboradores e estagiários.

A área destinada ao público está diferenciada em atendimento geral, dermocosmética, nutrição e dietética (Celeiro), três gabinetes e instalações sanitárias destinadas aos utentes da farmácia.

Na área de atendimento geral, existem cinco balcões de atendimento individuais equipados com todo o material necessário à realização desta atividade. Atrás dos balcões, e fora do alcance do público, estão lineares onde se encontram expostos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM)⁽³⁾ e pequenos armários de gavetas deslizantes.

Na área de dermocosmética⁽⁴⁾ encontra-se um balcão de atendimento, lineares onde estão dispostos diversos produtos organizados por marca e vários expositores e gôndolas de exposição de forma a promover os produtos ou alguma promoção existente. Entre as duas áreas referidas, encontra-se um aparelho de livre uso pelo público que permite a medição da altura e do peso assim como da pressão arterial.

O Celeiro tem um balcão de atendimento próprio, apresentando-se como uma área dedicada principalmente a produtos de nutrição e dietética que estão expostos em lineares, produtos pré- e pós-natais assim como de alimentação especial^(3,5).

Nestas três áreas, o atendimento é feito de acordo com um sistema de senhas. Após a entrada na farmácia, os utentes encontram o dispensador de senhas, optando pela senha correspondente ao motivo que os levou à farmácia e aguardam a sua vez. Na entrada da farmácia encontra-se um postigo de atendimento apenas utilizado no turno da noite, nos dias em que a farmácia está de serviço.

Existem também três gabinetes, sendo um deles principalmente destinado à realização de determinações de parâmetros bioquímicos ou para um atendimento mais privado do utente, enquanto os outros dois são usados para a realização de diversos tratamentos e consultas efetuados por especialistas que pontualmente se deslocam à farmácia.

A área reservada ao pessoal é constituída pelo gabinete da Diretora Técnica, uma bancada para a receção de encomendas, um laboratório destinado à preparação de medicamentos manipulados, onde se encontram armários com as matérias-primas a utilizar, material de laboratório necessário assim como literatura de apoio e *dossiers* de registo, uma zona dedicada à contabilidade, instalações sanitárias, uma sala de descanso, uma sala onde se encontra o centro informático, designada de bastidor, e um armazém onde existem armários de gavetas e prateleiras deslizantes, armários deslizantes, um cofre para produtos que necessitem de segurança extra, um frigorífico para medicamentos que necessitem de refrigeração assim como prateleiras para a arrumação de diversos produtos e de excedentes. A farmácia dispõe também de dois apartamentos no andar superior do prédio onde se encontra localizada que

funcionam também como extensão do armazém para produtos adquiridos em maior quantidade e expositores.

No exterior da farmácia, encontra-se o sinal da cruz verde que, para além da hora e temperatura, informa a população sobre os diversos serviços que a farmácia oferece assim como possíveis campanhas a decorrer. Estão também afixados o nome da farmácia e da Diretora Técnica, o horário de funcionamento, as farmácias que estão de serviço no município ao longo da semana a decorrer⁽⁶⁾ e os diversos serviços que a farmácia oferece. A farmácia dispõe também de dois lugares de estacionamento reservados aos seus utentes, assim como de uma garagem para o mesmo efeito.

1.4. Recursos materiais e informáticos

De forma a auxiliar na execução das atividades realizadas na farmácia, esta dispõe de um sistema informático, o Sifarma2000, que para além de controlar os níveis de *stock* dos medicamentos existentes na farmácia, através das entradas e saídas dos mesmos, também permite efetuar um seguimento da terapêutica dos utentes, uma vez que existe a possibilidade de ser criada uma ficha com os dados pessoais de cada utente e sempre que o mesmo se desloca à farmácia ficam nela registados os medicamentos que levantou ou os resultados de testes de parâmetros bioquímicos que tenha efetuado. Esta ferramenta informática é também uma mais-valia aquando do atendimento visto que descreve para cada medicamento possíveis interações farmacológicas ou patológicas e permite esclarecer qualquer dúvida existente sobre contraindicações, precauções a ter durante o tratamento, entre outras, através do rápido acesso à informação científica do mesmo. Durante o meu estágio, este *software* foi sujeito a uma atualização já que, no início de março, foi introduzido, na Guarda, o novo sistema de receita eletrónica e como consequente os colaboradores desta farmácia receberam uma formação de forma a lhes ser transmitida a informação necessária para a utilização desta nova função.

No início do meu estágio, comecei por me familiarizar com este *software*, principalmente através da sua função “Ficha do Produto” acedida através do separador “Gestão de Produtos” no menu principal. Acedi com frequência a esta função quer de modo a confirmar o correto local de armazenamento de produtos, quer de forma a satisfazer alguma curiosidade suscitada por um produto.

Informaticamente, a Farmácia da Sé dispõe também de um *software* para criar cartões de utente da farmácia que ficam associados à sua respetiva ficha. Assim, sempre que este se desloca à farmácia pode apresentar este cartão de forma a atualizar a sua ficha e os seus registos. Este cartão possui também uma função de acumulação de pontos que posteriormente poderão ser convertidos em descontos.

A farmácia possui uma biblioteca central constituída pelo Índice Nacional Terapêutico, Prontuário Terapêutico, Direito Farmacêutico, assim como diversos volumes de consulta sobre variadas temáticas para qualquer pesquisa pontual que venha a ser necessária. Também dispõe de ligação à *internet* que pode ser usada caso a consulta tenha sido infrutífera. Num dia em que o sistema informático se encontrava *offline*, tive a oportunidade de pesquisar no Prontuário Terapêutico o nome comercial do brometo de otilónio tendo-se revelado que era Spasmomen®. No laboratório, estão guardados os manuais que possuem informação pertinente à preparação de medicamentos manipulados como o Formulário Galénico Português (FGP) e a Farmacopeia Portuguesa⁽¹⁾.

No gabinete de consultas existem diversos aparelhos destinados à medição de parâmetros bioquímicos como o Reflotron Plus® que é usado para a determinação de colesterol total, creatinina e triglicéridos, sendo sujeito a verificações semanais com recurso a tiras de teste, e o Predictor® para a avaliação da pressão arterial, entre outros.

A farmácia dispõe também de várias sondas distribuídas pelas instalações de forma a controlar as condições de temperatura e humidade dos diferentes espaços de modo a garantir que se encontram entre os limites estabelecidos para o armazenamento dos medicamentos e outros produtos⁽⁶⁾. Estas sondas encontram-se no armazém, na área de atendimento geral, no laboratório e no frigorífico, realizando medições de hora a hora que posteriormente são organizadas em gráficos semanais, sendo estes impressos e guardados num *dossier* específico para o efeito.

1.5. Circuito do medicamento

Antes de um produto poder ser dispensado é, tradicionalmente, sujeito a várias etapas, isto é, tem de ser encomendado, rececionado e armazenado. Estas fases compreendem o circuito do medicamento numa farmácia comunitária e são descritas individualmente nos pontos seguintes.

1.5.1. Aprovisionamento

Atualmente, é fundamental uma gestão eficiente de todos os produtos em *stock*, quer na definição das quantidades mínimas aceitáveis, quer na escolha dos fornecedores, pelo que de modo a adquirir um determinado medicamento, ou porque o mesmo foi vendido e o seu *stock* deve ser repostado, ou caso haja uma necessidade pontual, este é encomendado a um determinado fornecedor. Estas encomendas são efetuadas de duas formas possíveis, ou através de uma encomenda diária, realizada no sistema Sifarma2000, ou por via telefónica sendo posteriormente introduzida a encomenda no sistema informático.

Após a venda de um medicamento o seu *stock* informático diminui. Quando o *stock* informático atinge o *stock* mínimo definido na ficha de produto do medicamento, é automaticamente

gerado um pedido ao seu fornecedor preferencial, também definido na sua ficha de produto, de forma a reestabelecer o *stock* máximo, igualmente definido. Desta forma é criada uma encomenda designada de diária. Conforme esta situação vai surgindo, vão sendo adicionados medicamentos à encomenda a ser enviada. Devido à grande abundância de vendas realizadas diariamente este género de encomendas são enviadas várias vezes por dia em horários predefinidos, de forma a haver um horário de entrega de encomendas organizado. Para o envio destas encomendas, o operador acede ao separador “Gestão de Encomendas” no menu principal do sistema Sifarma2000 onde cria uma encomenda diária selecionando em seguida o fornecedor pretendido, sendo que desta forma os produtos encomendados preferencialmente ao fornecedor escolhido são automaticamente carregados na encomenda. A encomenda é, de seguida, aprovada e enviada diretamente ao fornecedor.

Por outro lado, quando, por exemplo, durante um atendimento se constata que um dos medicamentos prescritos numa receita não se encontra disponível na farmácia, o colaborador pode, caso o utente concorde, encomendar o medicamento em falta por via telefónica. Estas encomendas, designadas de manuais, são de dimensões consideravelmente inferiores às das encomendas diárias sendo por isso facilmente distinguidas destas no momento da sua receção.

Existe ainda outro tipo de encomenda, normalmente de produtos de dermocosmética ou de dietética e nutrição, que é efetuada diretamente ao distribuidor pelo gestor de compras. Estas encomendas são geralmente de grandes dimensões o que permite obter preços mais apelativos para a farmácia, podendo ser criadas automaticamente no sistema Sifarma2000 ou, por outro lado, registadas manualmente, sendo armazenadas num *dossier* específico para o efeito e posteriormente introduzidas no sistema informático no momento da receção.

Existem vários critérios para a seleção dos fornecedores como a periodicidade de entregas, disponibilidade de produtos assim como o seu estado/condições aquando da entrega, bonificações e/ou descontos e modo de pagamento. Esta decisão recai sobre a gestão da empresa. A Farmácia da Sé trabalha com diversos fornecedores, sendo os principais a OCP Portugal e a Cooprofar, sendo que este último possui um armazém na cidade da Guarda o que apresenta uma grande vantagem pois caso seja necessário um medicamento urgentemente é possível ir buscá-lo diretamente ao armazém.

1.5.2. Receção de encomendas

Aquando da chegada dos produtos à farmácia, estes vêm acondicionados em recipientes de plástico, designados como banheiras, sendo acompanhados pela respetiva fatura em duplicado e, caso os medicamentos pertençam à classe de estupefacientes ou psicotrópicos (MEP) ou benzodiazepinas⁽⁷⁾, da respetiva requisição, também em duplicado. Estas faturas contêm diversos dados, como aqueles relativos à farmácia e ao fornecedor, um número de fatura, uma lista dos produtos encomendados assim como informação sobre se foram enviados e em

que quantidade, o seu preço, tanto de venda ao público (PVP) como o preço a que foram faturados à farmácia (PVF), o imposto sobre o valor acrescentado (IVA) a que estão sujeitos e o valor final da fatura, chamado valor de guia. Excepcionalmente, os produtos de venda livre não possuem um PVP descrito na fatura, sendo o mesmo definido pela farmácia de acordo com o seu PVF e a margem comercial aplicável⁽⁸⁾.

Após a chegada das encomendas à farmácia, estas são separadas nas encomendas individuais para de seguida se proceder à receção das mesmas. Caso a receção não possa ser efetuada aquando da chegada da encomenda, os produtos que precisam de ser refrigerados são armazenados na primeira prateleira do frigorífico de modo a preservar o seu estado de conservação.

Para a receção de uma encomenda, os produtos são colocados numa bancada destinada a este efeito e à direita do computador onde este processo é executado usando o sistema Sifar-
ma2000. Caso a encomenda seja diária pode-se iniciar de imediato a sua receção, no entanto, se a mesma for manual primeiro é necessário introduzi-la no sistema informático. Desta forma, acedendo ao separador “Gestão de Encomendas” no menu principal do sistema Sifar-
ma2000 é possível criar uma encomenda manual identificando o fornecedor da encomenda e os produtos faturados através do seu código nacional de produto (CNP), descrito na fatura. É também selecionada a opção “Telefone” de forma a assinalar que a encomenda foi efetuada por via telefónica ficando desta forma a encomenda realçada a verde, tornando-a facilmente visível para a receção. Em seguida, a encomenda é aprovada e enviada na forma de papel ficando assim pronta para ser recebida. Se a encomenda fosse enviada da mesma forma que uma encomenda diária iria ser gerado outro pedido diretamente no fornecedor e posteriormente seria recebida outra encomenda idêntica na farmácia pelo que é necessário um especial cuidado no envio das encomendas manuais. Estas encomendas são criadas no momento da sua receção porque caso fossem criadas aquando do pedido ao fornecedor, quando fosse efetuada a entrada dos produtos no sistema informático estariam disponíveis várias encomendas manuais para receção, o que obrigaria o operador a consultar cada uma de forma a identificar a encomenda correta, sendo este processo laborioso e demorado.

Com a encomenda já criada e pronta a ser recebida, é selecionado o separador “Receção de Encomendas” assim como a encomenda a receber. De seguida, é inserido o número de fatura e o valor da guia e inicia-se a leitura dos produtos usando o leitor ótico, confirmando assim que o código presente na embalagem do produto corresponde ao código do produto faturado. Conforme este processo se vai realizando, os produtos já lidos são colocados do lado esquerdo da bancada para depois serem arrumados. Aquando da leitura dos produtos, o operador verifica o preço inscrito na cartonagem (PIC) do produto, que caso seja diferente do existente em *stock* tal é assinalado através da colocação de um *post-it*, ou por outro lado o mesmo pode ser atualizado caso não haja nenhum desse produto na farmácia. O prazo de validade é também atualizado caso seja inferior à dos produtos em *stock* ou caso não exista *stock*. Após a

leitura de todos os produtos, o operador confirma o número de unidades faturadas e recebidas e, caso coincidam, os produtos são informaticamente ordenados por ordem alfabética e são introduzidos individualmente os preços a que cada produto foi faturado. Por fim, o valor total é comparado com o valor da guia e caso estejam concordantes é terminada a receção da encomenda, sendo o original da fatura rubricado pelo operador e guardado num *dossier* específico para o efeito. Os produtos que foram encomendados mas que não foram recebidos pela farmácia são retirados da encomenda de forma a aparecerem automaticamente na encomenda seguinte, pois caso contrário ficariam pendentes nesta encomenda e não apareceriam na seguinte. Estes produtos são também comunicados à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED).

Caso a encomenda contenha medicamentos classificados como MEP ou benzodiazepinas é também registado o número de fatura para posterior controlo das entradas e saídas destes medicamentos. As requisições que acompanham estes medicamentos, tanto o original como o duplicado, são assinadas pela Diretora Técnica sendo o original guardado na farmácia e o duplicado enviado no final do mês para o respetivo fornecedor.

Eu comecei o meu estágio nesta fase do circuito do medicamento, tendo-me sido explicado o funcionamento dos pedidos de encomendas assim como da sua receção. No início, comecei apenas por ler os produtos com o leitor ótico e inserir os respetivos PVF, de seguida a mesma era conferida, por um dos colaboradores, antes de terminada, contudo rapidamente me foi dada autonomia para realizar esta tarefa sozinho.

1.5.3. Armazenamento

Após o término da receção duma encomenda, os produtos nela contidos devem ser arrumados nos locais designados para o efeito. Cada produto tem um local específico para o seu armazenamento estando este definido na sua ficha de produto no sistema Sifarma2000. O facto de cada produto ter definido, no sistema informático, o local onde deve ser guardado também é uma vantagem durante o atendimento pois assim o colaborador pode consultar a respetiva ficha para verificar onde o produto está arrumado. Isto permite uma economia de tempo tanto para o colaborador como para o utente que vê as suas necessidades satisfeitas mais rapidamente.

De forma a manter uma arrumação organizada, os medicamentos são arrumados consoante a sua forma farmacêutica ou o seu modo de uso [comprimidos e cápsulas, cremes e pomadas, granulados e pós, colírios e pomadas oftálmicas, supositórios, medicamentos homeopáticos, injetáveis, xaropes (xaropes de antibióticos estão armazenados em prateleiras separadas dos outros antibióticos), loções, gotas, ampolas bebíveis e produtos sujeitos ao protocolo de autocontrolo de diabetes]. A distribuição é feita alfabeticamente de acordo com o nome de marca do medicamento, ou no caso de medicamentos genéricos pela substância ativa que contêm e por ordem crescente de dosagem. Excepcionalmente, adesivos transdérmicos de reduzidas

dimensões, como por exemplo o Epinitril 5[®], são armazenados em conjunto com comprimidos e cápsulas. Alguns medicamentos são também arrumados pela substância ativa e não pelo nome de marca como é o caso da gama de medicamentos Unilan[®] sendo estes guardados junto da respetiva dosagem de alprazolam. Os medicamentos são também armazenados de acordo com a regra de FEFO (*First Expire, First Out*), ou seja, “o primeiro a expirar é o primeiro a sair”, garantindo desta forma a rotatividade do *stock*.

Cada gaveta e prateleira está identificada com uma etiqueta que informa qual(ais) a(s) forma(s) farmacêutica(s) que contém e as iniciais do primeiro medicamento alfabeticamente armazenado. Esta identificação facilita tanto o processo de arrumação das encomendas como o de atendimento, pois permite uma rápida identificação do conteúdo de cada compartimento. Existe também um frigorífico onde os medicamentos que necessitem de refrigeração são armazenados assim como um cofre para medicamentos classificados como MEP.

Adjacentes a estes armários encontram-se armários deslizantes usados para arrumar medicamentos em excesso dos laboratórios Generis[®] e Sandoz[®] que não possam ser armazenados nas respetivas gavetas. Nestes armários são também arrumados excessos de MNSRM que não tenham espaço para estarem expostos na zona de atendimento geral. Nesta área do armazém existem também prateleiras onde são armazenados medicamentos em excesso dos laboratórios Zentiva[®], Ratiopharm[®] e Baldacci[®], assim como de outros medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM)⁽³⁾.

Medicamentos de uso veterinário⁽⁹⁾ estão armazenados separadamente dos outros medicamentos estando também o armário identificado através de uma etiqueta. Materiais como compressas, luvas, seringas e recipientes coletores de amostras, estão de igual modo armazenado separadamente dos restantes produtos.

Nas prateleiras na área de atendimento geral são expostos diversos MNSRM enquanto que alguns MSRM de maior consumo, como contraceptivos orais, são armazenados em gavetas atrás dos balcões e fora do alcance do público. Produtos de dermocosmética ou de nutrição e dietética são colocados nas respetivas gamas nas áreas de dermocosmética e Celeiro, respetivamente. Possíveis excessos destes produtos assim como os expositores que os possam acompanhar são guardados nos armazéns do andar superior.

Existe também na farmácia um local específico para, no caso de durante a receção de uma encomenda ser constatada alguma anomalia nalgum produto, como um medicamento com a embalagem danificada ou com um PVP desatualizado, o mesmo ser colocado, após a sua receção, ficando segregado do restante *stock* para em seguida ser feita a sua devolução ao respetivo fornecedor.

1.5.4. Atendimento

Depois de completamente familiarizado com a gestão das encomendas assim como com a sua receção e armazenamento, comecei por realizar alguns atendimentos pontuais de forma a me familiarizar com esta prática que tão proeminente é numa farmácia comunitária. Esta atividade deve ser encarada como a oportunidade ideal para o farmacêutico intervir ativamente na promoção do uso responsável do medicamento contribuindo assim para a redução da elevada morbilidade associada aos medicamentos⁽⁶⁾. Inicialmente, foi-me explicado os diferentes tipos de venda que é possível efetuar, como as vendas sem e com comparticipação, as vendas suspensas, dos serviços prestados e como proceder em cada caso.

Como já referi, no início do mês de março, foi instalada na Farmácia da Sé uma atualização do sistema Sifarma2000 que permite o acesso ao novo sistema de receita eletrónica. Esta iniciativa das Farmácias Portuguesas permite ao utente ter acesso à sua receita através do Cardão de Cidadão (CC) não sendo necessário apresentar a receita impressa, procurando desta forma evitar contratempos no caso do utente se esquecer ou ter perdido a receita assim como tornar este processo mais ecológico ao permitir poupanças substanciais no gasto de papel.

Como esta transição na prescrição ainda está na fase inicial, é também possível aceder eletronicamente à receita pela leitura do número de receita e do código de acesso presentes no guia de tratamento que acompanha a receita impressa, no entanto no caso de a receita ter sido prescrita manualmente não é possível aceder a esta informação. Esta inovação vem também prevenir possíveis erros aquando da dispensa uma vez que verifica automaticamente a validade da receita assim como se os medicamentos dispensados são os mesmos que foram prescritos. Isto é processado de uma de duas maneiras dependendo da forma como o medicamento foi prescrito: caso tenha sido prescrito por designação comum internacional (DCI), o sistema Sifarma2000 apresenta uma janela com os medicamentos que possuam o mesmo código nacional para a prescrição eletrónica de medicamentos (CNPEM), ou seja, que pertençam ao mesmo grupo homogéneo do medicamento prescrito e que podem ser dispensados, sendo apenas necessário selecionar o medicamento pretendido (feito lendo o dito medicamento com o leitor ótico como precaução adicional contra erros de dispensa); caso o medicamento seja prescrito por marca, o mesmo é inserido automaticamente devendo apenas o colaborador certificar-se que o medicamento que vai entregar possui o mesmo CNP que o medicamento prescrito. Esta nova função insere também automaticamente o plano de comparticipação assim como possíveis justificações técnicas do médico prescritor.

Contudo estes processos de prevenção de erros podem tornar o atendimento num processo extremamente demorado o que pode causar algum constrangimento, principalmente caso o utente apresente várias receitas ou quando a farmácia apresente uma grande afluência. Foi também constatado por uma farmacêutica que, por vezes, a comparticipação não era devi-

damente assumida em alguns medicamentos, pelo que se notificou a empresa Glintt® dessa anomalia.

Antes de qualquer medicamento poder ser dispensado, é necessário verificar se a receita apresentada pelo utente está em ordem, isto é, se contém todos os requisitos obrigatórios por lei.

Numa receita prescrita eletronicamente devem constar: o número da receita, a identificação do médico prescriptor, os dados do utente, os medicamentos prescritos e em que quantidade, a posologia e duração do tratamento, a data da prescrição e a assinatura do médico prescriptor⁽¹⁰⁾.

No caso de a receita ter sido prescrita manualmente é também necessário estarem presentes as vinhetas do médico prescriptor e do local de prescrição (se aplicável), sendo que caso esta última for de cor verde indica que o utente é pensionista e aquando da dispensa deverá ser inserido o plano de comparticipação correspondente. Nestas receitas deve também estar assinalada a exceção legal no canto superior direito da receita e não devem conter rasuras nem apresentar caligrafias diferentes⁽¹⁰⁾.

Em ambos os modelos de receita podem ser prescritos até quatro substâncias ativas diferentes e num máximo de quatro embalagens por receita, sendo que para cada medicamento apenas pode ser prescrito um máximo de duas embalagens. Excecionalmente, para medicamentos que se apresentem na forma de embalagem unitária podem ser prescritas até quatro embalagens⁽¹¹⁾. Normalmente, as receitas dispõem de uma validade de trinta dias consecutivos a partir da data de prescrição, contudo algumas apresentam uma validade de seis meses, sendo estas designadas de receitas renováveis. Estas receitas são emitidas em três vias idênticas, no entanto, e uma vez que as receitas manuais não podem apresentar mais que uma via, todas as receitas renováveis têm de ser obrigatoriamente receitas prescritas eletronicamente^(10,11).

As receitas podem apresentar algumas condições especiais tais como planos de comparticipação diferenciados e sujeitos a despachos ou portarias, no entanto para que tais planos sejam válidos deve estar presente a letra “O” junto dos dados do utente e, da mesma forma, o respetivo despacho ou portaria deve estar apostado ao medicamento⁽¹⁰⁾.

Neste contexto, ao efetuar um atendimento deparei-me com uma situação em que uma utente me apresentou uma receita de galantamina e que no fim do atendimento se mostrou um pouco confusa uma vez que normalmente não pagava pela medicação, pelo que lhe expliquei que para não ter despesa ao adquirir este medicamento, o médico devia ter prescrito o medicamento indicando o Despacho n.º 13020/2011, de 20 de setembro⁽¹²⁾, contudo uma vez que a receita não contemplava o despacho, não me era possível efetuar o plano de comparticipação correspondente. Tendo em conta esta situação, apresentei à utente duas opções, ou falar

com o médico de forma a passar uma nova receita indicando o referido despacho e assim não suportar qualquer encargo ou, caso pretendesse levar de imediato a medicação, teria de a pagar e na próxima consulta alertar o médico para colocar o respetivo despacho.

Um outro caso particular é a presença de justificações técnicas pelo médico prescriptor em medicamentos prescritos por marca, podendo elas ser de três tipos⁽¹⁰⁾:

- “Medicamentos com margem ou índice terapêutico estreito”: para que esta justificação seja válida é necessário que esteja aposto “Exceção a) do n.º 3 do art. 6.º” ao medicamento afeto, sendo que este deve estar identificado na lista definida pelo INFARMED⁽¹³⁾. Caso estas condições se verifiquem, o farmacêutico apenas pode dispensar o medicamento prescrito mas se esta exceção não se revelar válida o farmacêutico deve proceder como se estivesse perante uma prescrição por DCI.
- “Reação adversa prévia”: para que esta justificação seja válida é necessário que esteja aposto “Exceção b) do n.º 3 do art. 6.º - Reação adversa prévia” ao medicamento afeto. Perante esta situação, e se tudo estiver em ordem, o farmacêutico apenas pode dispensar o medicamento prescrito.
- “Continuidade de tratamento superior a 28 dias”: para que esta justificação seja válida é necessário que esteja aposto “Exceção c) do n.º 3 do art. 6.º - continuidade de tratamento superior a 28 dias” ao medicamento afeto. Nesta situação, e se o utente assim o desejar, pode ser dispensado um medicamento similar ao prescrito desde que possua um preço inferior, devendo no término do atendimento o utente assinar o verso da receita declarando que optou pela alteração do medicamento prescrito.

Uma peculiaridade no ato da dispensa surge quando o medicamento a dispensar pertence à classe de MEP. Apenas uma vez, no decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de dispensar um psicotrópico, sendo que nesta situação estes medicamentos devem surgir prescritos numa receita sozinhos⁽¹¹⁾ e aquando da sua dispensa, o *software* Sifarma2000 requisita automaticamente que seja preenchida a identificação do médico prescriptor, assim como a identificação e morada do doente e do adquirente, sendo que deve também ficar registado no sistema o número de Bilhete de Identidade ou CC do adquirente. Após a dispensa, a receita deve ser fotocopiada em duplicado e a estes são-lhe anexados os talões relativos à dispensa de medicação psicotrópica sendo os conjuntos arquivados num *dossier*.

Dos vários atendimentos que realizei, surgiram algumas situações em que tive a oportunidade de efetuar aconselhamentos, no entanto, devido à altura em que o meu estágio foi realizado (fim de inverno e início da primavera), os mesmos eram referentes principalmente a estados gripais ou alérgicos, pelo que, sob supervisão, dispensei variados medicamentos usados nestas condições correspondentemente.

Um caso particular ocorreu-me quando uma utente telefonou para a farmácia com dúvidas sobre o tratamento que efetuava com lansoprazol e Ulcermin[®], marca comercial do sucralfato. A principal dúvida consistia no porquê de tomar dois medicamentos que, de acordo com o médico “eram ambos para o estômago”, manifestando por isso a intenção em retirar um deles. Durante a conversa, consegui perceber que a utente teve uma úlcera gástrica recente, pelo que a elucidei que ambos os medicamentos eram usados nesta condição mas que possuíam mecanismos de ação diferentes, sendo o sucralfato um protetor da mucosa gastrointestinal que iria formar uma camada protetora sobre a lesão e o lansoprazol um inibidor da bomba de prótons gástrica que iria atuar de forma a reduzir a acidez do estômago diminuindo assim o ambiente agressivo em torno da lesão. Desta forma, transmiti à utente que estes dois mecanismos de ação, apesar de diferentes, atuam em sinergia de modo a contribuir mais rapidamente para a resolução dessa condição, reforçando a ideia de adesão à terapêutica.

Num atendimento ao balcão, deparei-me com uma ocasião em que na mesma receita estavam prescritas amiodarona e digoxina. Aquando da dispensa desta receita, fui alertado pelo *software* Sifarma2000 para a marcada interação farmacológica que estes dois fármacos possuem pois a amiodarona tem o potencial de diminuir a clearance de digoxina podendo originar perturbações cardíacas^(14,15). Perante esta situação, inquiri a utente sobre este tratamento sendo que ela me informou de que não era um tratamento recente e que a sua situação era acompanhada periodicamente pelo médico. Portanto, tendo como base estes dados, efetuei a dispensa da receita com a devida justificação inserida no sistema informático.

Numa outra circunstância, atendi uma utente com uma receita de duas embalagens de paracetamol em xarope para o filho. Uma vez que a mesma estava em ordem, fui buscar os medicamentos e efetuei o atendimento normalmente. Na sua conclusão, a utente entregou-me o CC do filho de modo a eu poder emitir a fatura em nome do mesmo, contudo verifiquei que o filho já tinha dezassete anos pelo que averigui a razão de o médico ter prescrito paracetamol em xarope em vez de comprimidos sendo que a senhora me respondeu que o filho tinha dificuldade na toma de comprimidos. Tendo isto em conta, eu informei-a da existência de formulações de paracetamol em comprimidos efervescentes que poderia utilizar como alternativa aos comprimidos revestidos, no entanto a utente optou por levar os xaropes.

Ao longo de todos os atendimentos que fiz, esforcei-me por usar uma linguagem facilmente perceptível por parte dos utentes de modo a que estes compreendessem qual a indicação e a posologia de cada medicamento sendo que, simultaneamente, reforçava esta informação de forma escrita anotando a posologia nas respetivas embalagens ou na respetiva guia de tratamento que acompanha a receita.

1.6. Outras atividades desenvolvidas

1.6.1. Devoluções

Como já referido, por vezes houve a necessidade de devolver um produto ao fornecedor. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de observar o processamento de várias devoluções, tendo inclusivamente realizado algumas. Este processo é realizado recorrendo ao *software* Sifarma2000, no entanto antes de se proceder ao mesmo é efetuada uma participação por telefone ao fornecedor do respetivo produto sendo em seguida criada a nota de devolução, sendo que para tal se acede ao separador “Encomendas” no menu principal do sistema Sifarma2000 e ao tópico “Gestão de Devoluções”. Uma vez a nota de devolução criada, é indicado o fornecedor ao qual se pretende efetuar a devolução, o(s) produto(s) a devolver assim como a sua origem, isto é, o número da fatura da encomenda em que foi recebido, e o motivo da devolução. Por opção da farmácia, é também referido no campo “Notas” que a reclamação já foi comunicada via telefónica sendo fornecido o número de reclamação bem como o colaborador do fornecedor que registou a participação e o motivo da mesma.

Existem vários motivos que podem requerer a devolução de um produto ao fornecedor, como a não conformidade do mesmo, por exemplo se a sua embalagem chegou danificada à farmácia ou se o produto apresenta um PVP desatualizado, ou, por outro lado, por vezes acontecem que são recebidas na farmácia Circulares Informativas que solicitam a retirada de determinados produtos do mercado. Durante o meu estágio recebemos por duas vezes Circulares Informativas que apelavam à recolha de vários lotes de furosemida do laboratório Ratiopharm® e do medicamento Olcadil®.

Em seguida, a nota de devolução é impressa em triplicado e estas são anexadas ao produto que é colocado num local especificamente designado a produtos para devolver. Na próxima visita do fornecedor à farmácia, é-lhe entregue o produto a devolver assim como o original e duplicado da nota de encomenda sendo que o triplicado fica arquivado na farmácia.

1.6.2. Controlo de *stock* e prazos de validade

Por forma a manter atualizados os *stocks* informáticos da farmácia são efetuados inventários, no mínimo anuais, assim como contagens físicas parciais. Ambos são realizados recorrendo a um *Personal Digital Assistant* (PDA), sendo que para tal, são lidos os códigos de barras presentes nas embalagens ficando assim registados quais os produtos em *stock* e as quantidades. Em seguida, através de uma ligação USB, a listagem dos produtos contados é transferida para o computador para se poder proceder à comparação entre o *stock* real e o *stock* informático. Caso se verifiquem discrepâncias, averigua-se a sua origem uma vez que pode haver unidades armazenadas em outros locais ou o produto pode ter sido reservado estando portanto segregado do restante *stock*.

De maneira a evitar que sejam vendidos produtos de validade expirada, mensalmente é realizado um controlo dos prazos de validade dos produtos que expiram nos meses subsequentes. Desta forma, todos os meses é impressa uma listagem dos produtos cuja validade termine nos três meses seguintes. Seguidamente, são verificados os prazos de validade de todas as embalagens dos produtos constantes nesta listagem sendo que aquelas cujo prazo de validade cesse nos próximos três meses são isoladas do restante *stock* para posterior devolução. Caso nenhuma embalagem apresente o limite de validade inferior aos três meses estipulados, é anotado o prazo de validade mais curto por forma a se atualizar o prazo de validade informático correspondente. A devolução dos produtos em vias de expirar é feita ao respetivo fornecedor sendo para esse efeito criada uma nota de devolução seguindo o processo acima descrito. Após a devolução ter sido efetuada, é também atualizado o prazo de validade informático do produto correspondente.

1.6.3. Preparação de medicamentos manipulados

Como já referido, a Farmácia da Sé dispõe de um laboratório onde se procede à preparação de medicamentos manipulados de acordo com as boas práticas a observar na preparação destes medicamentos. Neste espaço está disponível todo o material necessário à realização desta função desde reagentes e matérias-primas, material de laboratório assim como um suporte bibliográfico que contém os procedimentos a seguir para uma correta preparação deste tipo de medicamentos^(6,16).

Ao longo do meu estágio, tive a oportunidade de auxiliar na preparação de medicamentos manipulados, designadamente uma solução alcoólica saturada de ácido bórico e uma pomada salicilada de clobetasol sendo que o primeiro foi preparado de acordo com a monografia A.II.1 existente no FGP⁽¹⁷⁾, enquanto que o segundo foi preparado segundo instruções fornecidas pelo médico. Podemos por isso classificar, de acordo com a preparação, a solução alcoólica saturada de ácido bórico como um preparado oficial e a pomada salicilada de clobetasol como uma preparação magistral^(3,18).

A preparação de um medicamento manipulado deve ser registada usando para esse efeito o modelo de documento “Ficha de Preparação” (Anexo 1.1). Neste documento devem ser preenchidos os campos de: nome do medicamento, teor em substância ativa, forma farmacêutica, data de preparação, número do lote, quantidade a preparar, informação sobre as matérias-primas usadas, procedimento de preparação, equipamentos utilizados para a preparação, embalagem usada para acondicionar o medicamento preparado, condições de conservação, prazo de utilização, ensaios de verificação efetuados e a identificação do doente e do médico prescriptor. A Ficha de Preparação deve também ser assinada pelo operador e após a sua conclusão a mesma é validada pela Diretora Técnica.

Concluída a preparação do medicamento, é impresso um rótulo, utilizando o *software* Sifarma2000, que contém toda a informação necessária ao doente como a fórmula do medicamen-

to preparado, o seu prazo de utilização e modo de uso, entre outros. Este rótulo é impresso em duplicado, sendo um colocado na embalagem que acondiciona o medicamento enquanto que o outro é colado na respetiva Ficha de Preparação na secção referente à rotulagem. No fim deste processo, é calculado o preço a que o medicamento vai ser vendido ao doente, tal é baseado no preço das matérias-primas e da embalagem utilizadas, na aplicação de honorários e no valor de IVA aplicável⁽¹⁹⁾. Este cálculo é registado num documento específico para o efeito e é anexado à Ficha de Preparação do respetivo medicamento, sendo o conjunto arquivado num *dossier*.

1.6.4. Dispensa de medicação para Lares de Idosos

A Farmácia da Sé possui parcerias com vários Lares de Idosos na cidade da Guarda sendo responsável pelo fornecimento da medicação aos mesmos. Estas instituições enviam as receitas dos seus utentes para a farmácia, onde se procede à dispensa dos medicamentos prescritos nas mesmas sendo que, caso algum medicamento não esteja imediatamente disponível na farmácia se recorre a uma encomenda manual de forma a adquiri-lo. Aquando da dispensa, os medicamentos para cada utente são colocados em sacos individuais de modo a facilitar a distribuição da medicação no lar.

Inúmeras vezes tive a oportunidade de auxiliar neste processo tendo inclusive efetuado, em algumas ocasiões, a dispensa da medicação.

1.7. Gestão e contabilidade

Todas as receitas sujeitas a comparticipação são conferidas antes de se proceder ao seu envio para as entidades correspondentes. Este processo de conferência começa logo no momento da dispensa quando o colaborador recebe a receita do utente e confirma se a mesma está em ordem, sendo que nesse caso efetua a dispensa da medicação prescrita e, após a impressão do verso da receita, rubrica, data e carimba a mesma. Estas receitas são depois colocadas em compartimentos específicos de acordo com o organismo de comparticipação a que dizem respeito, como 01 - SNS ou, com o aparecimento do novo sistema de receita eletrónica, 99x - validadas e 98x - não validadas. Estes compartimentos dividem-se também por “receitas não conferidas” e “receitas conferidas” dependendo se as receitas foram ou não sujeitas a uma segunda conferência. Neste passo, confirma-se se os medicamentos dispensados correspondem aos medicamentos prescritos, se a receita foi faturada ao organismo correto e se a data de dispensa se encontra dentro do prazo de validade da receita. Após este processo, o operador rubrica igualmente a receita e coloca a mesma no compartimento afeto ao organismo de comparticipação correspondente mas na secção de “receitas conferidas”.

Uma vez neste compartimento, as receitas são então arquivadas ordenadamente de acordo com o respetivo lote que lhes é atribuído aquando do atendimento. Cada lote é constituído por trinta receitas sequenciais faturadas ao mesmo organismo de comparticipação e, quando

o mesmo se encontra completo, as receitas que o constituem são novamente conferidas sendo então emitido o respetivo verbete de identificação de lote. Este documento é carimbado e arquivado em conjunto com as receitas desse lote para posteriormente ser enviado para a respetiva entidade participadora. Ao longo do meu estágio, participei ativamente na organização das receitas conferidas pelos respetivos lotes assim como, por diversas vezes, auxiliei na impressão dos respetivos verbetes.

As receitas de medicação psicotrópica possuem algumas particularidades especiais dado que no fim de cada mês é emitida uma listagem das dispensas destes medicamentos efetuadas durante este período. Nestas listagens estão dispostas as informações inseridas no sistema Sifarma2000 no ato da dispensa, nomeadamente a identificação do médico prescriptor e a identificação e morada do doente e do adquirente, devendo estas ser conferidas com as cópias das respetivas receitas. Finda esta conferência, uma cópia de cada receita assim como a listagem referida são enviadas para o INFARMED, ficando a outra cópia da receita arquivada na farmácia.

Como já referido, juntamente com encomendas que contenham medicamentos classificados como MEP ou benzodiazepinas, é enviada a respetiva requisição em duplicado. Estes documentos são arquivados consoante o fornecedor que entregou a encomenda e as requisições de MEP são separadas das de benzodiazepinas, sendo os originais também separados dos duplicados. No fim de cada mês, são emitidas listagens relativas às receções destes medicamentos devendo também ser comparadas com as requisições arquivadas. Para tal, confirma-se o número de fatura da encomenda em que estes produtos foram recebidos assim como quais os medicamentos rececionados e em que quantidade. Simultaneamente, as requisições são assinadas e carimbadas pelo responsável e, no fim da conferência, os duplicados são enviados aos fornecedores correspondentes ficando os originais arquivados na farmácia.

Mensalmente, os diversos fornecedores enviam para a farmácia um resumo de todas as encomendas faturadas, tanto respeitantes à Farmácia da Sé como à Farmácia Linaida, onde consta o número da respetiva fatura assim como o seu valor correspondente. Um membro da administração confere estas informações com as existentes no *software* Sifarma2000, aí introduzidas durante a receção das respetivas encomendas, sendo que, caso seja detetada alguma discrepância, estes dados são comparados com a fatura original de modo a descobrir a origem do equívoco. Caso o mesmo se prove real é resolvido com a maior brevidade possível.

1.8. Serviços Pharmacare

A Farmácia da Sé dispõe de um amplo leque de outros serviços que lhe permite corresponder às necessidades dos utentes, bem como manter uma maior proximidade com a população onde está inserida. Neste âmbito, encontram-se os serviços Farmácia em Casa, o Cartão da Farmácia da Sé, um sítio na internet, a medição de parâmetros bioquímicos e da pressão

arterial, diversas consultas, apoio ao aleitamento materno e o serviço VALORMED que serão abordados em seguida.

1.8.1. Farmácia em Casa

De acordo com o Decreto-Lei n.º307/2007, de 31 de agosto, a dispensa de produtos e especialidades farmacêuticas, tanto sujeitas a receita médica como de venda livre, pode ser realizada ao domicílio caso o utente assim o desejar⁽¹⁾. Neste sentido, a Farmácia da Sé apresenta o serviço “Farmácia em Casa” através do qual efetua, na cidade da Guarda, a entrega de medicamentos e outros produtos de saúde aos utentes fora da farmácia, usando para esse efeito um automóvel Smart[®].

Todas as entregas efetuadas são registadas informaticamente sendo de seguida impresso um comprovativo da mesma que é assinado pelo requerente do serviço sendo posteriormente arquivado na farmácia em local designado para o efeito.

1.8.2. Cartão da Farmácia da Sé

Como já descrito, o sistema Sifarma2000 oferece a possibilidade de criar uma ficha de utente de forma a guardar registos da medicação dos utentes assim como dos seus parâmetros bioquímicos. De forma a facilitar o acesso a esta ficha pode-lhe ser associado um cartão da farmácia que apenas tem de ser apresentado durante o atendimento para que a ficha do utente seja atualizada.

Este cartão oferece também a possibilidade de acumulação de pontos que poderão ser convertidos em descontos num posterior atendimento. Num caso particular, se o utente efetuar uma compra no dia do seu aniversário são-lhe atribuídos pontos a triplicar. Realizei apenas um atendimento nestas circunstâncias.

1.8.3. Site

De forma semelhante ao que sucede com a entrega domiciliária de produtos, o Decreto-Lei n.º307/2007, de 31 de agosto, permite também que a farmácia receba encomendas de produtos através da Internet⁽¹⁾. Neste contexto, o grupo do qual fazem parte a Farmácia da Sé e a Farmácia Linaida dispõe de um sítio na internet onde os utentes podem efetuar compras que posteriormente serão enviadas para uma morada à sua escolha.

De acordo com a Portaria 1427/2007, a venda de medicamentos através deste serviço apenas pode ser efetuada nas áreas de ação das farmácias, neste caso limitadas às cidades da Guarda e de Lisboa, devendo ser entregues por um estafeta qualificado, fazendo a farmácia uso do seu serviço “Farmácia em Casa” para este efeito⁽²⁰⁾.

Por outro lado, outros produtos, como os de dermocosmética ou de nutrição e dietética, podem ser enviados para qualquer local do país assim como para qualquer parte do mundo.

Caso o local da entrega seja em Portugal, os produtos são enviados através da distribuidora Nacex[®], mas pelo contrário se os produtos se destinam para o estrangeiro, os mesmos são enviados por correio.

1.8.4. Medição de parâmetros bioquímicos e da pressão arterial

Como já referido, a Farmácia da Sé dispõe de um gabinete de consultas especificamente preparado para a realização de medições de parâmetros bioquímicos assim como da pressão arterial.

Ao longo do meu estágio, tive a oportunidade de realizar inúmeras medições de pressão arterial, sendo que, quando a mesma se apresentava elevada⁽²¹⁾, inquiria o utente sobre a sua medicação, possíveis patologias e acompanhamento reforçando sempre a importância da adesão à terapêutica farmacológica e não farmacológica. Pelo que pude constatar, uma das principais razões causadoras de pressão arterial aumentada é a falta de adesão ao tratamento uma vez que muitos doentes não tomavam a medicação por não sentirem os seus efeitos. Face a esta constatação, procedi a explicar aos doentes que a hipertensão é uma patologia crónica e acima de tudo muitas vezes apresenta-se de forma silenciosa, ou seja, sem apresentar sinais nem sintomas portanto é importante cumprir com a posologia estabelecida e também efetuar medições de pressão arterial regulares de modo a monitorizar os efeitos do tratamento, bem como aderir a um estilo de vida saudável, nomeadamente no que toca a hábitos alimentares e de exercício físico.

Por outro lado, as ocasiões que surgiram onde eu pudesse realizar medições de parâmetros bioquímicos foram mais escassas sendo que apenas efetuei medições de colesterol total. Surgiu uma situação em que durante um atendimento uma utente me solicitou que lhe fizesse uma medição do colesterol total, pelo que no fim do atendimento lhe pedi que me acompanhasse ao gabinete de consultas. Após garantir a privacidade necessária à realização desse teste, seleccionei as tiras de teste usadas para a determinação do colesterol total e procedi à recolha de uma amostra de sangue após desinfetar o local da picada. Depois de introduzir a tira no equipamento Reflotron Plus[®], e enquanto o mesmo analisava a amostra, procedi ao descarte do material utilizado nos recipientes apropriados. No fim da medição, o equipamento utilizado apresentou o resultado “<100mg/dL” e após anotar este resultado no cartão onde a doente tinha registados todos os valores determinados mensalmente desde o início do ano, pude constatar que este parâmetro tinha vindo a diminuir drasticamente desde janeiro, altura em que apresentava um valor de 283mg/dL, portanto averigui sobre a medicação que a senhora estava a fazer ao que ela me respondeu que tomava atorvastatina 40mg. Perante esta situação, e após solicitar uma segunda opinião, aconselhei a utente a mostrar o cartão com os valores de colesterol total ao médico que a acompanhava de modo a que este ponderasse uma possível redução da dose de atorvastatina uma vez que, de acordo com a Norma da Direção Geral de Saúde (DGS) afeta ao tema “Abordagem terapêutica das Dislipidémias” o

valor alvo para o colesterol total é 190mg/dL, tendo este valor já sido alcançado e largamente ultrapassado⁽²²⁾.

1.8.5. Consultas

A Farmácia da Sé disponibiliza também aos seus utentes consultas de uma natureza multidisciplinar procurando assim ampliar o seu leque de serviços prestados. Estas consultas são realizadas por profissionais que periodicamente se deslocam à farmácia, fazendo estes uso dos gabinetes específicos para o efeito.

Diariamente, desloca-se à farmácia um enfermeiro de modo a realizar cuidados de enfermagem como a administração de injetáveis e de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, entre outros, sendo que estes serviços estão também disponíveis ao domicílio dos utentes caso os mesmos tenham dificuldade em se deslocar à farmácia.

A farmácia apresenta também a possibilidade dos utentes usufruírem de consultas de podologia onde é dada especial relevância à vertente do pé diabético devido à grande prevalência e graves consequências que esta situação pode originar se não for devidamente controlada.

A farmácia coloca ainda ao dispor dos utentes consultas de nutrição semanais, sendo estas realizadas por uma nutricionista que nos dias designados se desloca à farmácia, consultas de fisioterapia, que fazem uso de tratamentos por radiofrequência e cavitação, e massagens de *shiatsu*. Estes serviços efetuam-se por marcação sendo a mesma confirmada por um membro da equipa da farmácia no dia anterior.

1.8.6. Apoio ao aleitamento materno

A Farmácia da Sé apresenta serviços de apoio pós-natal, nomeadamente consultas de apoio ao aleitamento materno, venda e aluguer de bombas de extração de leite e acessórios de puericultura. Neste âmbito, a farmácia dispõe de uma vasta gama de fórmulas de leite em pó assim como de papas direcionadas a diferentes idades e com diferentes características. Neste âmbito, foram algumas as vezes que tive oportunidade de aconselhar alguns destes produtos.

1.8.7. VALORMED⁽²³⁾

A Farmácia da Sé contribui para o programa VALORMED ao sensibilizar para a recolha de medicamentos que os utentes já não usam. Este programa está encarregue da gestão dos resíduos das embalagens e dos medicamentos fora de uso garantindo assim uma recolha e tratamento seguros dos resíduos dos medicamentos. Para isso existe à entrada da farmácia um contentor onde os utentes podem deixar os seus medicamentos ou, por outro lado, podem-nos entregar ao profissional de saúde no balcão.

Quando os contentores de recolha se encontram cheios, procede-se à sua selagem sendo preenchida a ficha do contentor com o nome da farmácia, o peso aproximado do contentor e

a data sendo também assinada pelo operador. Posteriormente, os contentores selados são entregues ao fornecedor responsável pela sua recolha, que no caso da Farmácia da Sé é a Cooprofar, para subsequente tratamento. Os resíduos são depois separados consoante o fim a que se destinam: reciclagem ou inceneração.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de participar na realização deste programa ao receber de alguns utentes a sua medicação fora de uso assim como selar os contentores de armazenamento quando necessário.

1.9. Conclusão

Considero que esta experiência foi extremamente enriquecedora e gratificante para o meu futuro profissional. Sinto que estas semanas me permitiram aplicar os conhecimentos teóricos e práticos adquiridos ao longo do curso, no entanto gostaria de ter efetuado mais atendimentos, pois penso que esta é a atividade onde nos deparamos com situações da mais diversificada natureza pelo que quanta mais prática nesta tarefa melhor será para a nossa experiência profissional e para o nosso futuro.

Durante o meu estágio, pude contactar com uma grande quantidade e variedade de produtos e medicamentos existentes na Farmácia Comunitária e tive a oportunidade de participar ativamente em todas as etapas do circuito do medicamento, desde a sua aquisição até à dispensa ao doente, sentindo-me habilitado a efetuar cada etapa autonomamente. Participei também na prestação de serviços oferecidos pela farmácia, tendo como principal foco o doente/utente, o seu bem-estar e o seu cumprimento o mais escrupuloso possível da terapia estipulada.

Como estagiário, integrei-me rapidamente e interagi com toda a equipa multidisciplinar que faz parte da Farmácia da Sé, uma equipa excepcional que sempre se mostrou disponível para me elucidar nas minhas dúvidas assim como esclarecer-me sobre questões pertinentes que eu colocava.

Capítulo 2 - Farmácia Hospitalar

2.1. Introdução

Findo o estágio em farmácia comunitária, iniciei o meu estágio em farmácia hospitalar, igualmente integrado na unidade curricular de Estágio, nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E. (CHCB) - Covilhã, com a duração de 320 horas distribuídas por oito semanas (20 de abril de 2015 - 12 de junho de 2015).

2.1.1. Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.

Os SF do CHCB encontram-se atualmente certificados pelo cumprimento dos requisitos da norma ISO 9001:2008 sendo também acreditados pela *Joint Comission International* (JCI).

Os SF estão divididos em várias áreas, nomeadamente logística e armazenamento, circuitos de distribuição, farmacotecnia e outras áreas de desenvolvimento de atividades em ambiente hospitalar (farmacocinética, ensaios clínicos, farmacovigilância, transmissão de informação de medicamentos e farmácia clínica). Cada um destes setores possui diversos objetivos e indicadores de qualidade que permitem monitorizar e avaliar a qualidade das atividades desenvolvidas.

2.2. Logística e armazenamento

O setor de logística e armazenamento é responsável pela seleção, aquisição, receção e armazenamento de medicamentos e outros produtos farmacêuticos bem como de dispositivos médicos.

2.2.1. Seleção de medicamentos

A seleção de especialidades farmacêuticas a adquirir é realizada segundo as orientações da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) do CHCB e tendo em consideração o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos e o Guia Farmacoterapêutico (GFT) do CHCB.

Um farmacêutico deste setor integra a CFT tendo a oportunidade de sinalizar à mesma possíveis oportunidades de concentração da prescrição com vista à obtenção de melhores condições de aquisição assim como de apresentar propostas de inclusão ou de exclusão de medicamentos do GFT. Nestas propostas devem estar descritas as razões pelas quais o medicamento deve ser introduzido ou excluído do GFT sendo que no primeiro caso deve também ser identificado um indicador da eficácia do fármaco a introduzir de modo a que o mesmo possa ser monitorizado. A CFT analisa em seguida estas propostas e delibera se devem ser aprovadas ou rejeitadas.

2.2.2. Aquisição de medicamentos

O processo de aquisição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos é realizado em articulação com o Serviço de Logística Hospitalar (SLH). Todos os produtos distribuídos pelos SF possuem predefinidos indicadores da sua gestão como um ponto de encomenda (PE), informaticamente definido e mensalmente atualizado, que equivale a aproximadamente três semanas de consumo e um nível de *stock* máximo equivalente a sete semanas de consumo. Alguns produtos de uso mais esporádico, mas necessários numa emergência, não são definidos segundo estes critérios uma vez que o seu *stock* não é definido de acordo com o seu perfil de consumo mas sim pela eventualidade de existir uma necessidade dos mesmos.

Quando o *stock* de um produto desce abaixo do seu PE é gerada uma nota no sistema informático que vai ser posteriormente avaliada pelo farmacêutico afeto a este setor. Nesta avaliação, o farmacêutico elabora uma estimativa de consumo futuro tendo em conta o perfil de consumo nos últimos meses extrapolando também informação dos períodos homólogos de anos anteriores.

Diariamente, são analisados os produtos cujo *stock* se encontre abaixo do PE e, caso se verifique a real necessidade dos mesmos, são enviados pedidos de compra ao SLH, podendo estes ser classificados como normais ou urgentes sendo que a entrega dos primeiros pode demorar até sete dias enquanto que a dos segundos apenas dois. No caso dos medicamentos a adquirir pertencerem à classe de MEP ou benzodiazepinas, deve também ser preenchido o Anexo VII da Imprensa Nacional Casa da Moeda devendo este ser enviado juntamente com o pedido de compra aos SLH.

Por vezes, pode surgir a necessidade de um medicamento cujo *stock* nos fornecedores se encontre em rutura. Nestas condições, é possível ao CHCB obter ou conceder um empréstimo do medicamento requerido sendo esta situação posteriormente regularizada. Se porventura, o medicamento não dispuser de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal mas for detentor de uma autorização equivalente num país estrangeiro, o medicamento pode ser adquirido ao abrigo de uma Autorização de Utilização Especial (AUE). Para isto, deve ser enviado ao INFARMED um pedido de AUE com a respetiva justificação clínica e assinatura do diretor dos SF.

O número de pedidos urgentes efetuados mensalmente assim como o número de ruturas de medicamentos e de outros produtos farmacêuticos constituem indicadores de qualidade inerentes à gestão de *stocks*.

2.2.3. Receção de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos

Quando uma encomenda chega à farmácia hospitalar, é levada para uma divisão designada especificamente para a sua verificação. Aquando da receção, os medicamentos citotóxicos são separados da restante medicação sendo colocados numa prateleira específica, uma medida de precaução extra devido às características particulares destes medicamentos⁽¹⁾.

A conferência da encomenda recebida é realizada por um representante do armazém central em conjunto com um do SLH sendo verificados quais os produtos recebidos e em que quantidade assim como os respetivos lotes e prazos de validade^(2,3). Durante o meu estágio tive a oportunidade de, por diversas vezes, participar na conferência das encomendas rececionadas ao verificar a quantidade recebida bem como os respetivos lotes e prazos de validade.

Cada produto rececionado é acompanhado por uma guia de remessa emitida em duplicado, sendo que, posteriormente à receção, uma cópia é arquivada no armazém central num *dossier* específico enquanto a outra é guardada pelo SLH.

2.2.4. Armazenamento

2.2.4.1. Espaço físico

Os SF dispõem de um armazém central (Armazém 10) que se coordena com as restantes áreas dos SF, nomeadamente a distribuição por dose unitária (Armazém 12), o setor de farmacotecnia (Armazém 13) e a distribuição em ambulatório (Armazém 20). Estes setores possuem igualmente um *stock* de medicamentos sendo este, no entanto, mais restrito e baseado nas suas necessidades por forma a que aquando da sua atividade não sejam necessárias deslocções frequentes ao armazém central permitindo assim uma economia de tempo e, no caso do serviço de ambulatório, uma rápida satisfação das necessidades dos doentes.

Antes dos medicamentos serem armazenados é confirmado se os mesmos dispõem de toda a informação necessária para que possam ser distribuídos na forma de dose unitária, isto é, se mencionam qual a substância ativa, dosagem, prazo de validade e lote de fabrico⁽⁴⁾. Caso isto não se verifique, são impressos rótulos com a informação referida que são depois colocados individualmente no acondicionamento primário de cada forma farmacêutica. Este processo é posteriormente registado e conferido podendo então os medicamentos rotulados ser armazenados.

O Armazém 10, sendo o armazém central da farmácia hospitalar do CHCB, é o local onde se encontra armazenada a maior parte dos produtos existentes na farmácia, à exceção de medicamentos que requeiram refrigeração que por sua vez são guardados em duas câmaras frigoríficas. Neste armazém, existem vários armários deslizantes onde está guardada a medicação em geral estando esta dividida nas seguintes secções:

- medicamentos em geral;
- anestésicos e colírios;
- material de penso;
- antibióticos;
- tuberculostáticos;
- ambulatório e estomatologia;
- contraceptivos, leites e hemoderivados.

Existem também prateleiras para a arrumação de excedentes e produtos de alimentação entérica especial assim como de alimentação parentérica. Medicação afeta a ensaios clínicos está guardada à parte num armário trancado sendo que o mesmo acontece com aquela classificada como MEP. Medicamentos citotóxicos, à semelhança do que ocorre durante a receção das encomendas, encontram-se segregados da restante medicação estando armazenados em prateleiras que se encontram invertidas de forma a evitar quedas e possíveis derrames.

Para o armazenamento de produtos inflamáveis existe uma sala com características corta-fogo e antideflagrantes face ao potencial risco que estes produtos apresentam. Os SF dispõem ainda de salas para o armazenamento de injetáveis de pequeno e grande volume assim como de desinfetantes que devido ao seu volume e características não são exequíveis de serem arrumados com os restantes medicamentos e produtos.

Todos os medicamentos e produtos estão organizados alfabeticamente por DCI e arrumados de forma a que os produtos com validade mais curta fiquem colocados à frente de modo a serem os primeiros a ser consumidos (princípio FEFO)^(2,5).

Por forma a minimizar a existência de erros aquando da distribuição dos medicamentos armazenados foi implementada nos SF a colocação de pictogramas, junto dos medicamentos mais propensos a esta situação, alertando para a existência de medicamentos com nomes idênticos, várias dosagens, embalagens idênticas, medicamento potencialmente perigoso ou eletrólito.

Ao longo do meu período de estágio nesta secção colaborei ativamente no processo de colocação de rótulos nos medicamentos que assim o necessitavam bem como no armazenamento das encomendas rececionadas.

2.2.4.2. Contagens de *stock* e controlo dos prazos de validade

Todos os dias é realizada uma contagem física parcial dos produtos existentes em armazém, de acordo com a sua classificação ABC, sendo os resultados comparados com o *stock* informático de forma a detetar possíveis discrepâncias. No caso de existir alguma variação a mesma deve ser regularizada sendo que o número de regularizações constitui um indicador de qualidade deste setor.

Mensalmente são verificados os prazos de validade dos medicamentos e outros produtos existentes no armazém assim como daqueles que se encontram nos diversos serviços do hospital⁽⁶⁾. Medicamentos com validade inferior a quatro meses são assinalados com uma etiqueta de “Validade Reduzida” ou através de um marcador fluorescente de modo a que quando estes sejam necessários seja reforçada a necessidade de consumir primeiro as unidades com validade mais curta pois caso contrário estas terão de ser abatidas. Por outro lado, medicamentos cuja validade expire até ao fim do mês em que é efetuada esta verificação são retirados do respetivo *stock* podendo ser levados para a farmácia para posterior abate ou podem ser transferidos para outro serviço onde possuam uma alta rotatividade. A constatação da existência de produtos de validade inferior a quatro meses assim como a taxa de abate de produtos também constituem indicadores de qualidade deste setor dos SF.

Durante o meu estágio neste setor, tive a oportunidade de diariamente efetuar contagens parciais assim como de verificar e, nos casos aplicáveis, assinalar ou retirar os medicamentos de curta validade do respetivo *stock*.

2.3. Distribuição

Os SF do CHCB recorrem a várias formas de distribuição de medicamentos nomeadamente distribuição tradicional por *stocks* nivelados ou sistemas Pyxis™, distribuição por dose unitária e distribuição em regime ambulatorio.

2.3.1. Distribuição tradicional, por *stocks* nivelados e em sistemas Pyxis™

Distribuídos pelos diferentes serviços clínicos do CHCB existem *stocks* limitados de medicamentos, adaptados às necessidades específicas de cada serviço, cuja responsabilidade de reposição recai sobre o setor de logística e armazenamento⁽⁴⁾. Estes medicamentos podem estar armazenados em sistemas Pyxis™, em *stocks* nivelados, os designados “carros”, ou em módulos de gavetas. A necessidade destes *stocks* remotos advém do facto da distribuição da medicação pelo setor de dose unitária não contemplar a possível necessidade de um determinado medicamento para um dado doente pelo que a existência destes *stocks* nos diversos serviços permite o rápido acesso a esta medicação pelos profissionais de saúde.

Os *stocks* remotos são repostos através de pedidos que os diversos serviços enviam à farmácia sendo que no caso dos sistemas Pyxis™ os mesmos são realizados automaticamente conforme há consumo dos produtos, contudo no caso dos “carros” e dos módulos é necessário efetuar a verificação manual dos produtos em falta sendo os mesmos registados usando um PDA, que depois envia o pedido para a farmácia. O recurso ao PDA apresenta-se como uma mais-valia pois para além de informatizar diretamente os pedidos prevenindo os erros associados à transcrição dos mesmos, também permite selecionar qual o serviço requerente e para onde o pedido é enviado, sendo que esta última característica possibilita o acesso remoto ao *stock* do

armazém. A frequência de reposição destes *stocks* remotos está predefinida e varia conforme o serviço hospitalar a que pertencem podendo atingir um máximo de três vezes por semana⁽⁷⁾.

Relativamente aos sistemas Pyxis™, estes apresentam definidos os valores de *stock* mínimo e máximo para os vários medicamentos neles armazenados. Quando um medicamento é consumido, o mesmo é debitado no *stock* do Pyxis™ e quando este atinge o valor do *stock* mínimo é automaticamente gerado um pedido de reposição deste medicamento. No dia predefinido para a reposição de um determinado Pyxis™ é efetuado o levantamento dos medicamentos que atingiram o *stock* mínimo ou, por outro lado, pode ser selecionada a opção de reposição até ao *stock* máximo. A medicação requerida é então recolhida sendo os medicamentos idênticos colocados em sacos de plástico de forma a facilitar o transporte e evitar que os diferentes medicamentos se misturem. Em seguida, os medicamentos são transportados até ao serviço requerente onde o sistema Pyxis™ solicita a identificação do operador fornecida pela inserção de um código mecanográfico e pela leitura da impressão digital. Após a autenticação, é selecionada a opção de recarga sendo que o sistema apresenta uma janela onde os medicamentos a repor são escolhidos. Por fim, o sistema abre automaticamente a gaveta onde o medicamento deve ser colocado sendo que indica no ecrã o número da gaveta e o número da divisória do respetivo medicamento. Por cada medicamento repostado, o sistema inquire também sobre a quantidade ainda existente em *stock*, a quantidade a ser repostada e o prazo de validade do medicamento, que deve ser atualizado para o mais baixo do conjunto⁽⁸⁾.

Serviços clínicos cujos medicamentos são distribuídos por níveis possuem um *stock* predefinido baseado no seu perfil de consumo de medicamentos. De modo a repor esta medicação é primeiro necessário verificar manualmente as quantidades que foram consumidas, isto é feito pela contagem dos produtos existentes em cada divisória de cada gaveta sendo o valor resultante comparado com o máximo definido e ilustrado na etiqueta de cada gaveta. Caso exista uma diferença, o código relativo ao medicamento em falta é lido através do PDA e é inserida a quantidade existente na divisória (para os módulos de gavetas) ou a quantidade em falta (para os “carros”) ficando assim registado o pedido de reposição. Após verificar todas as gavetas, o pedido é guardado e enviado para a farmácia para posterior reposição que é efetuada no mesmo dia do pedido se este for feito até às 14 horas, caso contrário apenas é satisfeito no dia útil seguinte⁽⁷⁾.

O número de ruturas de *stock* bem como o número de reclamações associadas à distribuição por níveis constituem indicadores de qualidade deste setor dos SF.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de diariamente participar na preparação e entrega da medicação aos serviços clínicos assim como de verificar a necessidade de reposição de medicamentos nos “carros” e nos módulos existentes nos diversos serviços.

2.3.2. Distribuição por dose unitária

A distribuição de medicamentos pelo setor de dose unitária destina-se aos doentes em regime de internamento no CHCB. Os medicamentos são dispensados, mediante prescrição médica, em doses unitárias sendo distribuídos de acordo com o perfil farmacoterapêutico do doente para um período máximo de 24 horas e, sempre que possível, divididos por tomas.

Como já referido, para o início deste circuito de distribuição é necessária uma prescrição médica que, neste setor, se apresenta quase exclusivamente em formato *online*⁽⁷⁾. Após a sua receção, os farmacêuticos afetos a este setor procedem à sua validação despistando possíveis reações alérgicas, interações ou duplicações entre fármacos. Caso, aquando da avaliação da prescrição, o farmacêutico detete algum equívoco ou de forma a clarificar uma dose, frequência ou via de administração caso a mesma se apresente inadequada, é contactado o médico prescriptor por forma a esclarecer a situação.

A prescrição *online* apresenta várias vantagens sobre o seu formato em papel uma vez que, além de prevenir erros associados à transcrição, permite programar o sistema informático de modo a emitir alertas em casos de interações, doses superiores às doses máximas recomendadas e histórico de reações alérgicas ao fármaco sendo também possível aceder à história clínica do doente assim como a fontes de informação sobre os medicamentos prescritos⁽⁷⁾. O sistema informático possibilita também o preenchimento de justificações da utilização de antibióticos de uso restrito, ficando estas automaticamente arquivadas, e a programação de alertas de notificação do fim de tratamento com antibióticos devendo esta situação ser comunicada ao médico responsável de maneira a decidir se esta terapia deve ser prolongada ou descontinuada.

Este sistema de distribuição permite assim ao farmacêutico um contacto mais próximo com a terapia de cada doente possibilitando a diminuição do risco de interações, duplicações ou posologias inadequadas, aumentando desta forma a segurança da terapêutica, bem como a redução dos custos associados às despesas de saúde.

Após a análise e verificação da conformidade de cada prescrição de um dado serviço é elaborado um mapa de distribuição que é enviado para os equipamentos semiautomáticos de assistência na preparação da medicação a distribuir, o Kardex e o *Fast Dispensig System (FDS)*⁽⁷⁾. Estes equipamentos permitem a redução dos erros de dispensa e do tempo destinado a esta tarefa melhorando a qualidade do trabalho efetuado.

Os medicamentos a distribuir por este circuito encontram-se na forma de dose unitária e como tal devem estar corretamente identificados. Em cada embalagem unitária deve constar o nome da substância ativa e sua dosagem, o prazo de validade e o lote de fabrico, para tal pode ser necessário proceder à rotulagem ou reembalagem destes medicamentos⁽⁴⁾. Foram implementadas medidas de gestão de risco por forma a diminuir o potencial da ocorrência de

erros de dispensa de medicamentos passíveis de serem confundidos. Por exemplo, para medicamentos com a mesma substância ativa e embalagens semelhantes mas de diferentes dosagens é colocada uma sinalética de semáforo, para medicamentos com embalagens idênticas é-lhes apostado uma etiqueta com um sinal de “STOP” alertando para este facto. Medicamentos LASA (*Look Alike, Sound Alike*) são diferenciados salientando nas etiquetas identificadoras as diferenças nos seus nomes, por exemplo DOPamina e DOBUtamina.

Os medicamentos são então colocados nas gavetas dos doentes correspondentes sendo distribuídos pelas mesmas de acordo com as tomas a efetuar (manhã, almoço, noite e SOS). As gavetas estão contidas em módulos designados a cada serviço estando as mesmas ordenadas pelo número de cama do doente e identificadas com o nome do doente a que os medicamentos se destinam, o seu número de processo clínico, data de nascimento, número da cama e serviço onde se encontra internado e data da dispensa da medicação⁽⁷⁾. No caso de, no mesmo serviço, existirem doentes com nomes semelhantes é aposta uma etiqueta de “Nomes Idênticos” à identificação das respetivas gavetas.

Os medicamentos e produtos de maiores dimensões, impassíveis de serem colocados nas gavetas, são transportados para os serviços clínicos em caixas devidamente identificadas sendo embalados em sacos de plástico aos que é aposta uma etiqueta com informação idêntica à que consta nas gavetas. Por sua vez, medicamentos que necessitem de refrigeração são apenas retirados do frio no momento da entrega da medicação aos serviços, sendo anotado na gaveta do respetivo doente a falta de um medicamento refrigerado, e transportados em mala térmica de modo a garantir a qualidade do produto.

De seguida, a medicação preparada é conferida quantitativa e qualitativamente sendo comparada com o perfil farmacoterapêutico do doente, sendo por vezes necessária, no sentido de evitar erros de administração, a colocação de uma etiqueta de “Dose Parcial” nas ampolas que não se destinem a ser administradas na totalidade ou “Diluição Obrigatória” caso o medicamento deva ser diluído antes de administrado⁽⁷⁾.

Após esta conferência, procede-se ao registo em documento Excel do número de gavetas conferidas por serviço e do número de erros detetados nas mesmas, o que constitui um objetivo de qualidade deste setor. Medicamentos multidoso, como xaropes ou nebulizadores, são apenas enviados para os serviços na primeira prescrição passando depois a medicamento distribuído de modo tradicional, isto previne o envio diário de um medicamento multidoso enquanto o doente fizer terapia com o mesmo.

Os diversos serviços têm horários diários predefinidos para a entrega da medicação sendo que até essa hora devem ser verificadas regularmente possíveis alterações nas prescrições ou se algum doente teve alta ou foi internado adequando a medicação já preparada de acordo com a situação. Para além das entregas diárias de medicamentos, os serviços clínicos podem tam-

bém realizar pedidos urgentes de medicação identificando o doente a que se destinam. Estes pedidos devem ser satisfeitos o mais rapidamente possível tendo também horários predefinidos de entrega.

Os medicamentos que tenham sido entregues aos serviços clínicos mas que não tenham sido administrados aos doentes devem ser devolvidos aos SF na troca seguinte de módulos. Estes medicamentos são posteriormente revertidos voltando a fazer parte do *stock* dos SF ficando esta operação registada informaticamente⁽⁷⁾.

No que à qualidade concerne, constituem indicadores de qualidade deste setor o número de erros detetados na medicação distribuída por dose unitária, o cumprimento dos horários de entrega predefinidos, o número de regularizações efetuadas neste setor bem como o número de não conformidades no armazenamento.

Este circuito de distribuição de medicamentos é utilizado num total de 16 serviços clínicos nomeadamente cirurgia 1 e 2, medicina 1 e 2, pneumologia, unidade de cuidados agudos e diferenciados, especialidades médicas, especialidades cirúrgicas, gastroenterologia, ortopedia, pediatria, ginecologia, obstetrícia, psiquiatria, unidade de acidentes vasculares cerebrais e unidade de cuidados intensivos.

No âmbito do meu estágio neste setor, tive a oportunidade de acompanhar a validação das prescrições e de participar na conferência da medicação preparada registando igualmente o número de gavetas conferidas e o número de erros detetados. Para além disto, auxiliiei na satisfação de pedidos urgentes e na atualização dos medicamentos nas gavetas de acordo com as alterações de prescrição que surgiam. Pude também calcular, nos casos aplicáveis, o número de ampolas de um medicamento necessárias para uma perfusão de 24 horas de acordo com a dosagem e taxa de perfusão.

2.3.3. Distribuição em regime ambulatorio

Os SF do CHCB dispõem de um setor específico para a distribuição de medicamentos a doentes em regime ambulatorio, isto é, doentes que não se encontram internados no hospital. Este modo de distribuição surge da necessidade de haver um acompanhamento e controlo mais próximos de determinadas patologias cujas terapias podem apresentar efeitos secundários graves ou um elevado valor económico que podem comprometer a adesão ao tratamento^(4,9).

As patologias passíveis de serem tratadas em regime ambulatorio encontram-se legisladas por lei e incluem insuficiência renal crónica, hemofilia/hemoglobinopatias, patologias de foro oncológico, erros congénito do metabolismo, VIH/SIDA, esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular, psoríase em placas, hepatite C e doença de Chron. As terapêuticas cor-

respondentes a estas patologias assim como as afetas ao planeamento familiar, caso sejam dispensadas em SF hospitalares, são comparticipadas a 100% não sendo o doente imputado de encargos.

Para a dispensa de medicamentos em regime ambulatorio, os SF do CHCB dispõem de uma sala para este efeito, garantindo desta forma a privacidade do doente bem como um aconselhamento personalizado durante o seu atendimento. Para a execução desta atividade, o setor de ambulatorio detém um *stock* de medicamentos aplicado às suas necessidades e ao qual são realizadas contagens semanalmente⁽⁹⁾. Os medicamentos que constituem este *stock* estão armazenados, consoante as suas características, em armários, arcas frigoríficas ou, no caso sejam MEP, num armário de dupla fechadura ficando segregados da restante medicação. Adicionalmente, os medicamentos podem ainda ser armazenados, nas suas embalagens de origem, num aparelho robótico Consis[®] que aquando do atendimento permite a obtenção rápida do medicamento desejado. Como nesta divisão são armazenados medicamentos, é imperativo o controlo das condições de temperatura e humidade da mesma por forma a mantê-las de acordo com os parâmetros de conservação dos medicamentos.

De forma a auxiliar no processo de dispensa da medicação ao doente, o farmacêutico dispõe de um sistema informático que permite aceder ao nome do doente, ao seu número de processo clínico e outros dados pessoais, ao seu historial farmacoterapêutico, incluindo os medicamentos dispensados e respetivos médicos prescritores, bem como a um campo de observações.

Antes de se proceder à dispensa da medicação, é essencial avaliar a prescrição médica do doente, que pode ser apresentada em papel ou, como acontece na maioria das vezes, *online*. A prescrição informatizada apresenta diversas vantagens como a redução do tempo entre a prescrição e a dispensa e a diminuição do número de erros associados à transcrição de prescrições em papel⁽⁴⁾. Estas prescrições devem ser emitidas por um médico afeto ao CHCB ou por um que esteja devidamente autorizado a fazê-lo pela DGS, como é o caso dos medicamentos prescritos a doentes com reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular ou psoríase em placas⁽¹⁰⁾. Na avaliação das prescrições médicas é importante verificar os dados do doente, os aspetos farmacêuticos e farmacológicos da terapia prescrita, nomeadamente substância ativa prescrita, forma farmacêutica, posologia e via de administração, assim como despistar possíveis duplicações, interações e contraindicações.

É desejável que a primeira dispensa de uma determinada medicação seja efetuada ao doente a que a mesma se destina, ou ao seu cuidador, uma vez que assim lhe é transmitida diretamente informação sobre o novo medicamento que vai iniciar. O doente ou o seu cuidador, na primeira dispensa, deve também assinar um termo de responsabilidade em como lhe foram prestadas as informações necessárias para o uso racional do medicamento. Nestas situações,

é importante garantir que o doente compreende a ação esperada que o medicamento vai ter, a via de administração, a posologia, as condições de conservação do medicamento, possíveis reações adversas e, se aplicável, precauções especiais. Esta informação deve ser transmitida de forma verbal e deve ser reforçada com informação escrita, sendo que para este efeito são cedidos folhetos que promovem a correta utilização da medicação e a adesão à mesma. Nestes folhetos consta também o contacto dos SF para que caso surja alguma dúvida ao doente o mesmo a possa esclarecer. Nas dispensas subsequentes, a medicação pode ser levantada pelo próprio ou seu representante. O adquirente deve sempre ser identificado pelo seu número de Bilhete de Identidade ou CC e nas situações em que o adquirente não seja o doente, este deve fazer-se acompanhar também pela identificação do doente, ficando estas informações registadas no campo das observações⁽⁹⁾.

Aquando da dispensa da medicação deve também ser reforçado, conforme a situação, que apenas é cedida medicação até à próxima consulta ou a suficiente para um mês de tratamento, sendo neste último caso necessária uma nova visita aos SF para novo levantamento⁽⁹⁾. A esta norma excecionam-se os contraceptivos cuja dispensa pode ser efetuada até um máximo de três meses, conforme autorizado pelo Conselho de Administração. O facto de a medicação ser dispensada em parcelas permite ao farmacêutico avaliar a adesão dos doentes à terapêutica baseada na periodicidade com que os mesmos se deslocam aos SF para levantar os seus medicamentos. Caso se conste que um doente não está a ter a adesão desejada é efetuada uma notificação de não adesão que é depois enviada ao médico para que o mesmo fique ao corrente da situação⁽⁹⁾.

Caso a prescrição eletrónica seja apresentada em formato de papel, é necessário que o farmacêutico registre na mesma a medicação dispensada e em que quantidade bem como os respetivos lotes e identificação do doente ou adquirente devendo o mesmo assinar a prescrição no fim do atendimento. Se, porventura, a prescrição for em formato *online* são registados informaticamente os elementos referidos. A saída dos medicamentos por lote garante a rastreabilidade do processo permitindo, na eventualidade de surgir uma reação adversa à medicação, a associação da mesma a um determinado lote de um dado medicamento.

No caso de os doentes morarem a uma distância considerável do CHCB e não tenham como se deslocar ao mesmo de modo a levantarem a medicação, esta pode ser enviada por correio, sendo nesta situação, excecionalmente, dispensada medicação suficiente para dois meses de tratamento. Todavia, apenas podem ser enviados por correio um número restrito de medicamentos e somente aqueles que apresentem um baixo valor económico e que não necessitem de refrigeração.

Todas as dispensas efetuadas em regime ambulatorio são conferidas no dia seguinte pelos farmacêuticos afetos a este setor, sendo que no caso de as prescrições serem em papel as mesmas são arquivadas de acordo com a especialidade do médico prescriptor. Em seguida,

prescrições passíveis de serem faturadas a sistemas de saúde especiais ou a outras entidades são-lhes respetivamente enviadas para faturação.

À semelhança do que ocorre nos diversos setores dos SF, também a distribuição de medicamentos em regime ambulatorio está sujeita a indicadores de qualidade. Para este setor em concreto, incluem-se o número de regularizações efetuadas aquando das contagens de *stock* semanais, o número de erros de dispensa, a correta imputação aos centros de custo e a atualização dos folhetos informativos fornecidos aos doentes.

No âmbito do meu estágio neste setor tive a oportunidade de assistir a inúmeras dispensas de medicação e, inclusive, de realizar algumas vezes esta atividade, procedendo se necessário à transcrição das prescrições, assim como de efetuar a conferência das mesmas no dia seguinte. Pude também auxiliar na preparação da medicação destinada a ser enviada por correio aos doentes, efetuar a contagem semanal do *stock*, rececionar e armazenar os pedidos de reposição de *stock* semanais e efetuar o levantamento dos medicamentos cuja validade expirava até ao fim do ano. Para além disto, atualizei diversos folhetos informativos fornecidos aos doentes aquando da dispensa adaptando-os ao novo *layout* bem como ao novo acordo ortográfico.

2.3.4. Circuitos especiais de distribuição

Alguns dos medicamentos distribuídos pelos SF do CHCB não são distribuídos pelas formas acima descritas possuindo um circuito de distribuição especial. Entre estes medicamentos encontram-se os MEP, os hemoderivados e a talidomida.

2.3.4.1. Estupefacientes e psicotrópicos

Pertencem à categoria MEP todos os medicamentos que apresentam como princípio ativo uma substância presente nas tabelas I-A, II-C e IV do Decreto-Lei nº15/93, de 22 de janeiro, exceção-se as benzodiazepinas⁽¹¹⁾. O circuito de distribuição dos MEP faz parte integrante do setor de ambulatorio dos SF do CHCB pelo que estes estão responsáveis pela sua distribuição para os vários serviços clínicos do hospital.

Estes medicamentos encontram-se armazenados em dois locais nos SF: no armazém central e no setor de ambulatorio. Em ambos, estão guardados dentro de um armário de dupla fechadura ficando separados da restante medicação.

Os serviços clínicos dispõem de um *stock* predefinido destes medicamentos e sempre que necessário é realizado um pedido de reposição de *stock* ao setor de ambulatorio recorrendo ao Modelo nº1509, também designado de Anexo X, da Imprensa Nacional Casa da Moeda (Anexo 2.1). Cada impresso apenas pode requerer uma substância ativa e é constituído por duas folhas, original e duplicado, autocopiativas onde conforme um MEP é administrado fica registada qual a substância ativa administrada e em que dosagem, a identificação do doente assim

como de quem procedeu à administração. No caso de desperdício de um MEP, o Anexo X deve ser assinado por dois enfermeiros⁽¹²⁾. Quando é necessária uma reposição de *stock*, esta requisição é assinada pelo Diretor do serviço requisitante e transportada até aos SF de modo a satisfazer o pedido.

Após validação, pelo farmacêutico, dos registos presentes no Anexo X o mesmo é assinado pelo farmacêutico que cedeu o MEP e por quem o recebeu. Posto isto, o documento original permanece nos SF enquanto que o duplicado acompanha o MEP para o serviço requisitante. Em seguida, o farmacêutico imputa informaticamente o consumo dos MEP repostos ao serviço requisitante, registando os respetivos lotes.

Em alguns serviços clínicos, os MEP estão armazenados nos sistemas Pyxis™. Nestes casos, a reposição de *stock* é efetuada pelos farmacêuticos afetos ao setor do ambulatório, tendo como base os consumos efetuados.

Em situações pontuais em que um serviço necessite de um MEP que não faz parte do seu *stock* predefinido, o mesmo pode realizar um pedido de constituição temporária de *stock*, sendo que quando essa necessidade cessar os medicamentos não utilizados devem ser devolvidos aos SF pondo termo à constituição temporária.

À semelhança da distribuição em regime ambulatório, no dia seguinte à dispensa todas as requisições são conferidas e posteriormente entregues ao Secretariado dos SF de forma a que estes enviem, trimestralmente, uma relação dos estupefacientes utilizados em tratamento médico e de todos os movimentos de MEP ao INFARMED.

São efetuadas contagens de *stock* semanais dos MEP existentes nos SF, tanto no armazém central como no setor de ambulatório, comparando no final os resultados obtidos com as existências no sistema informático. Se for verificada uma discrepância, o MEP envolvido é novamente contado e caso a não conformidade subsista é realizada uma análise minuciosa a todas as movimentações do dito MEP de maneira a detetar a causa para posterior correção. O número de discrepâncias mensais na contagem de MEP nos SF constitui um indicador de qualidade deste setor. Mensalmente, são também feitas contagens físicas dos MEP em todos os serviços clínicos procedendo também à verificação das validades e lotes de todas as unidades individualmente e, se necessário, à sua substituição por MEP de validade superior sendo os outros transferidos para serviços onde possuam maior rotatividade. Este controlo mensal dos *stocks* de MEP nos diversos serviços constitui igualmente um indicador de qualidade para o setor de ambulatório⁽¹²⁾.

Durante o meu período de estágio, participei na contagem mensal e reposição dos MEP nos vários serviços clínicos do CHCB assim como na substituição daqueles que apresentassem vali-

dade reduzida. Auxiliei também na conferência das requisições de MEP efetuadas através do Anexo X bem como na respetiva imputação informática.

2.3.4.2. Hemoderivados

Um medicamento hemoderivado, como a própria designação indica, é um produto derivado do plasma humano e como tal acarreta um grau de risco biológico pelo que é necessário um controlo mais rigoroso destes medicamentos. A requisição, distribuição e administração de hemoderivados encontra-se regulamentada pelo Despacho nº1051/2000, de 14 de setembro⁽¹³⁾.

No CHCB, a distribuição para os serviços clínicos destes medicamentos é da responsabilidade dos farmacêuticos que integram o setor de ambulatório, sendo apenas dispensados medicamentos definidos por legislação ou aprovados pelo Conselho de Administração.

A requisição, distribuição e administração de hemoderivados deve ser registado no Modelo nº1804 da Imprensa Nacional Casa da Moeda⁽¹⁴⁾ (Anexo 2.2) que é constituído por duas vias, a “Via Farmácia” (autocopiativa) e a “Via Serviço”.

De forma aos SF poderem dispensar estes medicamentos, neste impresso devem ser preenchidos, pelo serviço requisitante, os quadros A, onde consta a identificação do médico prescriptor e do doente, e B, que constitui a justificação clínica. O farmacêutico que recebe a prescrição deve validar a mesma e, se tudo estiver conforme, procede ao preenchimento do quadro C referente à dispensa do hemoderivado. Neste quadro é registado o nome do medicamento, lote, laboratório fornecedor e o número do certificado de aprovação de libertação do lote emitido pelo INFARMED. A “Via Farmácia” é destacada da “Via Serviço” que acompanha o medicamento até ao serviço clínico, ficando a primeira arquivada nos SF. Os registos referidos permitem que haja uma rastreabilidade do medicamento dispensado por forma a, caso seja necessário, se poder investigar uma possível relação de causalidade entre a administração destes medicamentos e uma doença infecciosa detetada. No final da dispensa, é aposta ao medicamento dispensado uma etiqueta com a identificação do doente a que se destina bem como do serviço requisitante⁽¹⁴⁾, sendo também o hemoderivado imputado informaticamente anotando o respetivo número de consumo de medicamento na “Via Farmácia” para a conferência das requisições realizada no dia seguinte.

A “Via Serviço” possui um quadro adicional, quadro D, que é preenchido pelo serviço requisitante aquando da administração do medicamento hemoderivado. Findo o tratamento, o medicamento não administrado ao doente o mesmo deve ser devolvido à farmácia, no prazo de 24 horas, sendo lavrada no quadro D a nota de devolução e assinada pelo enfermeiro⁽¹⁴⁾. Nesta situação, o farmacêutico que recebe a devolução deve efetuar o registo informático da mesma e anotar na “Via Farmácia” correspondente o número de embalagens devolvidas e o número de registo da devolução.

No fim estipulado do tratamento com o medicamento hemoderivado, um farmacêutico do setor de ambulatório desloca-se ao serviço clínico que o requisitou de maneira a encerrar o circuito deste hemoderivado. Neste processo, o farmacêutico confere o correto preenchimento do quadro D verificando a data de administração, identificação e lote do medicamento administrado, quantidade administrada e assinatura e número mecanográfico do enfermeiro que o administrou⁽¹⁴⁾. O fecho do circuito de medicamentos hemoderivados no CHCB constitui um indicador de qualidade para o setor de ambulatório.

Ao longo do meu estágio neste setor pude acompanhar todo o percurso dos medicamentos hemoderivados desde a sua requisição ao fecho de alguns circuitos. Tive também a oportunidade de efetuar a imputação dos consumos destes medicamentos aos respetivos serviços clínicos assim como de auxiliar na validação e posterior conferência das requisições.

2.3.4.3. Talidomida

A talidomida é um outro medicamento cuja distribuição se efetua através de circuito especial. Devido aos efeitos teratogénicos apresentados por este fármaco surgiu a necessidade de ser sujeito a um controlo mais próximo e, neste âmbito, surgiu o Programa de Prevenção da Gravidez durante a utilização de Thalidomide Celgene®. Este Programa visa prevenir a exposição durante a gravidez à talidomida assim como monitorizar outros riscos associados à sua utilização, como neuropatias periféricas e tromboembolismos.

Pelas razões acima referidas, a prescrição e dispensa de talidomida está sujeita a uma regulação própria. De modo a orientar as suas atividades, os profissionais de saúde envolvidos na prescrição e dispensa de talidomida têm ao seu dispor um *kit* constituído por:

- um resumo das características do medicamento (RCM) Thalidomide Celgene®;
- um livro informativo para os profissionais de saúde, orientando a prescrição e dispensa deste medicamento;
- livros informativos e calendário de tratamento direcionados a doentes de vários grupos de risco:
 - mulheres com potencial para engravidar;
 - mulheres sem potencial para engravidar;
 - doentes do sexo masculino.
- formulários para início do tratamento específicos para cada grupo de risco citado;
- um formulário de autorização de prescrição (FAP);
- formulários para notificação de efeitos adversos e de gravidez.

O farmacêutico apenas pode dispensar este medicamento se o doente apresentar uma prescrição médica válida, o FAP e o Livro Informativo do Doente corretamente preenchidos. Em cada dispensa, é também essencial que o farmacêutico reforce a adesão do doente à terapêutica, facultando-lhe igualmente um folheto informativo sobre este tratamento, e que no caso

do doente chegar ao fim do tratamento e lhe sobrar medicação, deve devolver a mesma aos SF⁽¹⁵⁾.

Por cada prescrição, deve ser preenchido um novo FAP e atualizado o calendário do doente. Isto permite que as datas de prescrição e dispensa e, se aplicável, os resultados dos testes de gravidez sejam rastreáveis. O FAP é constituído pelo original (autocopiativo) e duplicado que devem ser entregues nos SF onde o seu preenchimento é finalizado. Após a dispensa, o original do FAP fica arquivado nos SF sendo o duplicado enviado para a Celgene.

Durante o meu estágio não me deparei com nenhuma dispensa de talidomida.

2.4. Farmacotecnia

A existência do setor de farmacotecnia advém da necessidade, por parte de alguns doentes, de medicação com características específicas para os próprios. Neste âmbito, são preparados, pelos farmacêuticos deste setor, citotóxicos injetáveis bem como outras preparações estéreis e não estéreis. Este setor é também responsável pela reembalagem na forma unitária de diversos medicamentos sólidos que posteriormente são distribuídos pelos setores de ambulatório e dose unitária.

2.4.1. Preparação de medicamentos citotóxicos injetáveis

A preparação de medicamentos citotóxicos está centralizada nos SF o que permite minimizar a exposição e o risco de contaminação dos profissionais de saúde e economizar o consumo de medicação citotóxica e de material usado na sua manipulação. É igualmente importante que haja rotatividade dos operadores uma vez que da exposição crónica a esta medicação podem advir sérios efeitos adversos.

A manipulação de medicamentos citotóxicos, assim como de medicamentos biológicos, é feita no interior de um sistema modular de salas limpas, constituído pela sala de manipulação e pela antecâmara ou pré-sala.

Antes de aceder à sala de manipulação, o operador passa pela antecâmara onde lava e desinfeta as mãos e se equipa com o vestuário adequado, nomeadamente bata, máscara, touca, protetor de sapatos e luvas, para a segura realização desta tarefa.

Na sala de manipulação existe uma câmara de fluxo de ar laminar vertical onde é efetuada a preparação dos medicamentos e que protege tanto o operador como o medicamento preparado uma vez que cria uma barreira de ar descendente entre ambos. Esta câmara deve ser ligada pelo menos 30 minutos antes da manipulação ser iniciada, por forma a estabilizar o fluxo de ar, e deve permanecer ligada algum tempo após o fim da manipulação. No interior da câmara encontra-se um contentor para o descarte do material utilizado ao longo da operação sendo que a sala de manipulação dispõe, igualmente, de um contentor para o descarte de

resíduos químicos, dada a possibilidade de algum material ficar contaminado por químicos, e outro para o descarte de material não contaminado. Esta divisão possui também um sistema de controlo da qualidade do ar através do recurso a filtros HEPA que garantem um nível de pureza e as condições de assepsia necessárias à preparação destes medicamentos.

Existe um compartimento de dupla abertura (*transfer*) que faz a ligação entre a sala de manipulação e a sala de farmacotecnia e através do qual se efetua o movimento dos medicamentos e equipamento necessários à preparação desta medicação. O material necessário é colocado num tabuleiro metálico que é introduzido no *transfer* do lado da sala de farmacotecnia, em seguida o compartimento é fechado e apenas nesta situação se pode abrir o compartimento do lado da sala de manipulação, não devendo, em situação alguma, estar o compartimento aberto simultaneamente dos dois lados.

Tanto na antecâmara como na sala de manipulação as condições de pressão e temperatura são controladas. Na antecâmara, a pressão é positiva de forma a prevenir a entrada de contaminantes externos no sistema modular, por outro lado, na sala de manipulação a pressão é negativa de modo a evitar a saída de possíveis aerossóis medicamentosos que se tenham formado aquando da manipulação que, devido às suas características particulares, poderiam ser nocivos após exposição crónica. Diariamente, estes parâmetros de pressão e temperatura são registados de maneira a controlar a conformidade destas condições.

Previamente à preparação da medicação quimioterápica, é necessário que o médico prescreva um protocolo de quimioterapia para um doente específico de acordo com a sua neoplasia. Neste protocolo está indicado o número do ciclo de quimioterapia que o doente vai realizar assim como o número de dias durante os quais o mesmo vai decorrer e também a pré-medicação e medicação citotóxica ou biológica que constituem o protocolo, estando estas dispostas em ordem sequencial de administração. Enquanto que a quimioterapia é administrada para exercer uma ação terapêutica, a pré-medicação é usada para prevenir ou diminuir os efeitos secundários que tão frequentemente advêm destas terapias. Por exemplo, para náuseas e vômitos é frequente a administração de metoclopramida ou ondansetrom muitas vezes associados a dexametasona e para reações de hipersensibilidade à medicação pode ser administrada clemastina. Ao longo do meu estágio deparei-me com vários protocolos e efetuei o levantamento dos protocolos iniciados durante o meu período de estágio neste setor (04 a 15 de maio) descrevendo a medicação que os constituía, os diagnósticos dos doentes e os serviços requisitantes (Anexo 2.3).

A prescrição médica é enviada para os SF informaticamente e a mesma deve ser confirmada pela equipa de enfermagem do Hospital Dia (HDI), sendo registada a hora em que a confirmação é efetuada pois um dos indicadores de qualidade deste setor é o tempo decorrido desde a confirmação da prescrição até à entrega da medicação no HDI, não devendo este exceder as duas horas em mais de 3% dos casos. Por diversas vezes tive a oportunidade de registar a con-

firmação de prescrições assim como de, no final do dia, calcular a média do tempo de espera e o número de casos em que o mesmo foi superior a duas horas.

De seguida, procede-se à validação da prescrição, nomeadamente dos fármacos prescritos e respetivas doses de acordo com as características do doente, sendo qualquer dúvida que surja rapidamente esclarecida com o médico⁽¹⁶⁾. Depois da prescrição validada, é impresso um mapa terapêutico, em duplicado, onde estão descritos o serviço requisitante, a identificação do doente, os seus dados, como peso, altura, superfície corporal e idade, o seu diagnóstico e o protocolo prescrito especificando a medicação e as respetivas doses. Em seguida, é reunida a medicação bem como as soluções de diluição e de reconstituição necessárias de forma a registar informaticamente os seus lotes e prazos de validade.

Antes da preparação da medicação são ainda impressos os rótulos dos medicamentos a preparar onde consta o nome do doente, o serviço requisitante, a identificação do fármaco, a sua dose, via de administração, estabilidade e condições de conservação até à administração, bem como outras observações pertinentes. No rótulo é também realçado que se trata de um medicamento citotóxico assinalando a palavra “Citotóxico” com um marcador fluorescente. Posto isto, o rótulo é colocado juntamente com a medicação no *transfer*⁽¹⁶⁾.

Depois de todo o material necessário ter sido colocado no *transfer*, o operador dirige-se à sala de manipulação, passando pela antecâmara onde se desinfeta e equipa do modo anteriormente descrito. Uma vez na sala de manipulação, é necessário limpar a superfície de trabalho da câmara de fluxo de ar laminar com álcool a 70% e após este passo estar concluído procede-se à retirada dos medicamentos e material do *transfer* e à sua colocação no interior da câmara, sendo os rótulos colocados num local facilmente visível de modo a orientar o trabalho.

Após a preparação da medicação quimioterapêutica, os medicamentos são embrulhados em papel de alumínio e em seguida é-lhe colocado o rótulo respetivo⁽¹⁶⁾. Este passo é realizado não só porque alguns fármacos são fotossensíveis, e por isso é necessário protegê-los da luz, mas também porque muitas vezes esta medicação é diluída em soluções de cloreto de sódio ou de glucose sendo portanto necessária a impressão de um novo rótulo para substituir o original.

Os medicamentos são então colocados no *transfer* e o material usado devidamente descartado, sendo o material corto-perfurante, seringas e embalagens vazias de citotóxicos colocado no contentor existente dentro da câmara para posterior inceneração e as luvas e restante material não corto-perfurante colocado no contentor de resíduos químicos. Antes de sair da sala de manipulação, o operador desinfeta novamente a superfície da câmara com álcool a 70%.

De regresso à sala de farmacotecnia, os medicamentos são retirados do *transfer* usando luvas de nitrilo e são-lhes colocados pictogramas relativos à sua classificação de agressividade tecidual após extravasão podendo esta ser “Vesicantes”, “Irritantes” ou “Neutros” (Anexo2.4).

Em seguida, a medicação citotóxica, a pré-medicação e as duas cópias do mapa terapêutico do doente são colocados num saco específico para o transporte de citotóxicos e são enviados dentro de uma mala hermética para o HDI, onde um enfermeiro regista a receção de cada medicamento nos mapas terapêuticos assim como a hora a que o medicamento foi rececionado. Uma das cópias do mapa terapêutico regressa então ao setor de farmacotecnia ficando armazenada em conjunto com o perfil farmacoterapêutico do doente, onde estão registados os dados do doente e o seu histórico de medicação citotóxica. Por várias vezes, atualizei os perfis farmacoterapêuticos dos doentes onde registei a medicação que lhes foi administrada assim como a data da administração e o número do ciclo quimioterapêutico e respetivo dia. Apenas uma vez criei um novo perfil farmacoterapêutico, tendo neste caso registado também o nome do doente e as suas características clínicas (peso, altura, superfície corporal, idade e clearance de creatinina).

No âmbito da preparação de medicamentos citotóxicos, tive a oportunidade de observar a preparação de diversos citotóxicos injetáveis tendo inclusive preparado, por diluição, uma solução de etoposido pertencente a um protocolo EP.

Neste setor, realizei a contagem semanal dos medicamentos em *stock* e pude também confeir e arrumar o pedido de material clínico bem como visitar o serviço de HDI numa sexta-feira de forma a efetuar o levantamento dos doentes que iriam receber medicação quimioterápica na semana seguinte.

2.4.2. Preparação de manipulados estéreis

À semelhança da medicação citotóxica, os manipulados estéreis também são preparados no interior de um sistema modular de salas limpas. Este sistema é igualmente constituído por uma antecâmara, onde o operador se desinfeta e equipa de modo idêntico ao que realiza na antecâmara do sistema modular de preparação de citotóxicos, e por uma sala de manipulação. No entanto, ao contrário da sala de manipulação de medicamentos citotóxicos, esta possui uma câmara de fluxo de ar laminar horizontal, em vez de vertical, que apenas confere proteção ao produto preparado. Esta câmara deve também ser ligada pelo menos 30 minutos antes da manipulação e permanecer ligada algum tempo após o fim desta operação. As condições de pressão e temperatura deste sistema modular são também rigorosamente controladas sendo registados os seus valores diariamente, contudo as condições de pressão diferem daquelas observadas no sistema modular de preparação de quimioterápicos uma vez que a pressão no interior da sala de manipulação de manipulados estéreis é positiva e superior à da antecâmara prevenindo assim a entrada de contaminantes externos na sala de manipulação. Nesta divisão, existe um contentor para o descarte do material utilizado e a mesma possui

uma ligação à sala de farmacotecnia através de um *transfer* que é operado de modo idêntico ao *transfer* da sala de manipulação de medicamentos citotóxicos.

Os manipulados estéreis mais frequentemente preparados neste setor são as bolsas de nutrição parentérica. De modo semelhante ao que ocorre com a medicação citotóxica, estas bolsas são prescritas especificamente para alguns doentes sendo a prescrição enviada informaticamente para os SF. Antes de se proceder à preparação efetiva da bolsa, é necessário verificar a real necessidade da mesma uma vez que o serviço requisitante pode já ter uma bolsa preparada na sua enfermaria. Para isso é feita uma chamada telefónica ao serviço ou, por outro lado, pode-se efetuar esta verificação pessoalmente.

Uma vez confirmada a real necessidade de uma bolsa, a mesma é validada procedendo-se então à recolha do material necessário para a sua preparação e registo informático dos lotes e números de série das bolsas e suplementos a utilizar, sendo em seguida os mesmos colocados no *transfer*⁽¹⁶⁾. Como suplementos são comumente utilizados os oligoelementos e vitaminas hidrossolúveis e lipossolúveis, podendo também ser adicionado um suplemento de alanina-glutamina.

De seguida, são impressos os rótulos onde consta a informação relativa ao doente, o serviço requisitante, o tipo de bolsa preparada e aditivos utilizados bem como a sua estabilidade e via de administração, sendo a última realçada com recurso a um marcador fluorescente⁽¹⁶⁾. As bolsas de nutrição parentérica podem ser administradas através de veias centrais ou periféricas, podendo as primeiras apresentar um valor superior de osmolalidade uma vez que se destinam a ser administradas em veias de calibre superior pois caso fossem administradas numa veia de pequeno calibre, a elevada osmolalidade poderia levar à oclusão da mesma.

Já dentro da sala de manipulação, é necessário desinfetar a superfície de trabalho da câmara de fluxo de ar laminar com álcool a 70% antes de iniciar a preparação das bolsas e de outros manipulados estéreis. As bolsas de nutrição parentérica utilizadas no CHCB possuem três compartimentos, nomeadamente de glicose, aminoácidos e lípidos, separados por selos que são quebrados aquando da reconstituição da bolsa garantindo desta forma a estabilidade destes constituintes. O modo de preparação das bolsas de nutrição parentérica depende do fabricante das mesmas uma vez que cada um tem especificações diferentes relativas à quebra dos selos e à adição dos suplementos.

Neste setor, tive a oportunidade de, diariamente, reconstituir várias bolsas de nutrição parentérica, tanto de administração central como periférica, bem como de aditar os suplementos prescritos. No final da manipulação, as bolsas preparadas são colocadas no *transfer* e posteriormente em refrigeração, o material utilizado é descartado no contentor apropriado e a câmara de fluxo de ar laminar é novamente desinfetada com álcool a 70%.

Após reconstituição, as bolsas de nutrição parentérica possuem um prazo máximo de utilização de sete dias se conservadas no frio (2-8°C) mais dois dias adicionais à temperatura ambiente. Caso a bolsa não seja utilizada para o doente a que se destinava, esta pode ser revertida e administrada a outro doente com uma prescrição idêntica, devendo esta alteração ficar registada informaticamente e sendo impresso um novo rótulo.

No que concerne à preparação de outros manipulados estéreis, efetuei a reconstituição de 42 ampolas de alglucosidase alfa no âmbito do tratamento de duas irmãs com doença de Pompe, sendo posteriormente as soluções diluídas em soluções de cloreto de sódio. Nesta manipulação foi necessário um especial cuidado pois este liofilizado tem propensão a causar um efeito tensoativo pelo que a reconstituição deve ser efetuada lentamente.

2.4.3. Preparação de manipulados não estéreis

Nos SF do CHCB são também preparados manipulados não estéreis existindo um laboratório especificamente para este efeito. Esta operação é regulada pelos Decretos-Lei nº90/2004, de 20 de abril, e nº95/2004, de 22 de abril, e pela Portaria nº594/2004, de 2 de junho, que aprova as “Boas Práticas a Observar na Preparação de Medicamentos Manipulados em Farmácia de Oficina e Hospitalar”⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Nesta divisão, o material a utilizar varia conforme o manipulado a preparar se destine a uso interno ou uso externo⁽²⁾. De modo semelhante, a água a utilizar na preparação destes manipulados também provém de diferentes fontes, enquanto que para a preparação de manipulados destinados a uso interno a água a utilizar é própria para injetáveis, na preparação de manipulados para uso externo é consumida água purificada. Ao contrário da água própria para injetáveis, que é adquirida a fornecedores, a água purificada é obtida através de um purificador Micromeg®, sendo que sempre que é realizada uma recolha de água devem ser registados a data e hora da recolha, o serviço requisitante (normalmente são os SF), o purificador de água utilizado, o volume de água retirado e a verificação da bateria e qualidade da água (ambos são verificados no purificador) sendo que o operador deve, no fim, rubricar este registo. De forma a prevenir possíveis contaminações microbiológicas, a água purificada apenas pode ser consumida no próprio dia em que foi recolhida.

Aquando da chegada das matérias-primas usadas para a preparação de manipulados não estéreis à farmácia hospitalar, estas devem fazer-se acompanhar do respetivo boletim de análise que certifica a conformidade deste material para o fim a que se destina. Estes boletins são devidamente validados sendo posteriormente arquivados no laboratório numa pasta específica. Depois de rececionadas, as matérias-primas são armazenadas no laboratório em locais devidamente identificados podendo também recorrer a pictogramas de aviso de modo semelhante ao que existe no armazém central.

A preparação de manipulados não estéreis é iniciada após ser emitida uma prescrição médica ou uma requisição de manipulados. Após a sua receção, o pedido é validado sendo que para isso são confirmadas as quantidades de matérias-primas a utilizar de acordo com a quantidade de manipulado a preparar. Em seguida, é criada uma guia de produção onde fica registado o manipulado preparado, o doente a que se destina bem como o médico que o prescreveu, a posologia, a quantidade preparada e o fornecedor e lote do material de acondicionamento, sendo que a informação relativa a este último se encontra afixada no laboratório⁽¹⁶⁾.

Após este passo, são impressos o rótulo a colocar no medicamento já preparado e a ficha de preparação do mesmo onde consta a informação relativa ao manipulado, nomeadamente fórmula e quantidade a preparar, lote, técnica de preparação, ensaios de verificação e acondicionamento bem como a informação de rotulagem, onde se regista a identificação do doente, do médico prescritor e do laboratório que o preparou assim como indicações para o doente como o prazo de utilização e instruções de conservação.

Imediatamente antes da manipulação, o operador lava e desinfeta as mãos e equipa-se com o vestuário adequado a esta tarefa, nomeadamente bata, luvas, touca e máscara. Após este passo, procede à recolha de todas as matérias-primas e material que vai necessitar para a manipulação, sendo que caso esta envolva químicos inflamáveis ou voláteis a mesma é realizada na *hotte*.

Após a preparação destes medicamentos, os manipulados são sujeitos aos ensaios de verificação constantes na ficha de preparação e se estes estiverem conformes é colocado, no acondicionamento primário do manipulado, o rótulo e a respetiva sinalética indicadora do grau de toxicidade do manipulado preparado⁽¹⁶⁾. Por forma a orientar os doentes na administração desta medicação, são assinalados no rótulo com um marcador fluorescente a via de administração, a posologia e o prazo de utilização. Adicionalmente, aos medicamentos manipulados de uso externo é aposta uma etiqueta de fundo vermelho que reforça esta indicação.

O farmacêutico é responsável por, ao longo da manipulação, validar as matérias-primas que vai utilizar bem como o produto final classificando-o como conforme ou não conforme. O número de manipulados não conformes constitui um indicador de qualidade desta secção sendo que a razão de preparações não conformes para manipulados preparados não deve exceder 1,5%.

Na minha passagem pelo setor de farmacotecnia tive a oportunidade de preparar quatro suspensões de nistatina com lidocaína, uma solução de ácido acético a 3% para uso externo e ajustei a dose de cápsulas de 300mg de rifampicina para cápsulas de 75mg e de 150mg como parte de uma titulação desta substância ativa, tendo também efetuado a contagem das matérias-primas armazenadas no laboratório.

2.4.4. Reembalagem

Faz também parte integrante do setor de farmacotecnia dos SF a reembalagem de medicamentos na forma de dose unitária.

Os SF do CHCB dispõem de três equipamentos de reembalagem de medicamentos em saquetas: um automático, um semiautomático e um manual utilizado apenas quando é necessária a reembalagem de uma quantidade reduzida de formulações ou de medicamentos termolábeis. De modo a garantir que este procedimento se desenvolve em condições que asseguram a segurança e qualidade dos medicamentos reembalados, o operador deve estar equipado com vestuário adequado, nomeadamente bata, luvas, máscara e touca.

O equipamento automático de reembalagem de medicamentos, FDS, é utilizado quando os medicamentos a reembalar se tratam de comprimidos inteiros ou cápsulas não fotossensíveis⁽¹⁶⁾. Antes desta operação poder ser realizada, é necessária a retirada da medicação do seu acondicionamento primário. Os medicamentos são então carregados no FDS e, informativamente, são preenchidos os dados sobre o medicamento a reembalar como: substância ativa, dosagem, quantidade a reembalar, lote e prazo de validade. Em seguida é dada a ordem de reembalagem sendo que o FDS atribui automaticamente o prazo de validade de 6 meses a partir do dia da reembalagem, exceto se a validade original for inferior a esta data caso em que se mantém o prazo de validade original, assim como rotula cada nova saqueta com informação sobre a substância ativa, dosagem, prazo de validade e lote de fabrico⁽⁴⁾.

Por cada reembalagem é emitida uma saqueta devidamente rotulada mas sem medicamento. Estas saquetas, ou alternativamente as cartonagens originais, são utilizadas para a validação, por um farmacêutico, das reembalagens efetuadas. Para isto, no final de cada dia, é impressa uma listagem dos medicamentos reembalados no FDS onde consta a informação introduzida no sistema informático do FDS que é comparada com a sua equivalente na saqueta ou cartonagem. Como prova de conformidade da reembalagem, a saqueta ou secções da cartonagem são anexadas a esta listagem sendo depois o conjunto arquivado numa pasta designada para o efeito. As não conformidades detetadas constituem um indicador de qualidade da reembalagem por FDS.

Por outro lado, a máquina semiautomática de reembalagem (MSAR) é utilizada na reembalagem de medicamentos fotossensíveis ou citotóxicos que se apresentem na forma de cápsulas ou comprimidos, podendo estes ser reembalados inteiros ou fracionados⁽¹⁶⁾. À semelhança do procedimento de reembalagem no FDS, é necessária a remoção das formas farmacêuticas sólidas da sua embalagem primária, podendo porém, se aplicável, ser necessário proceder ao seu fracionamento. Por outro lado, ao contrário do FDS, a MSAR não rotula automaticamente as mangas produzidas devendo para isso ser impressos os rótulos com a informação necessária que são posteriormente colados manualmente nas saquetas. A validação das reembalagens pela MSAR é realizada de forma idêntica à da FDS.

Uma vez os medicamentos corretamente reembalados e rotulados e a validação efetuada, procede-se ao seu armazenamento nos setores de dose unitária e de ambulatório para posterior distribuição.

Nesta secção do setor de farmacotecnia, procedi à comparação da informação constante na listagem de medicamentos reembalados com aquela presente nas saquetas ou cartonagem assim como à sua anexação e arquivação. Pude também auxiliar na reembalagem de diversos medicamentos tanto com recurso ao FDS como à MSAR.

2.4.5. Controlos microbiológicos

De forma a avaliar a segurança microbiológica das preparações estéreis preparadas no setor de farmacotecnia, em ambos os sistemas modulares são realizadas regularmente avaliações microbiológicas⁽²⁾. Para tal são usados vários testes:

- teste do ar ativo - em que uma placa de cultura microbiana é destapada durante a manipulação;
- teste das luvas - em que no fim da manipulação, ainda com as luvas calçadas, o operador toca com um dedo numa placa de cultura microbiana;
- teste do produto final - em que é recolhida uma amostra do medicamento preparado, no entanto este deve ficar em quarentena até à emissão dos resultados deste teste. Devido a este inconveniente, são simuladas as condições de manipulação recorrendo a transferências de glucose 5% e água própria para injetáveis para duas seringas para posterior análise;
- teste da zaragatoa - em que é recolhida uma amostra da superfície das câmaras de fluxo de ar laminar com uma zaragatoa.

Adicionalmente, é igualmente avaliada a qualidade microbiológica dos medicamentos manipulados preparados no laboratório dos SF.

No âmbito do meu estágio no setor de farmacotecnia, pude preparar duas amostras de glucose e água para teste do produto final na câmara de fluxo de ar laminar horizontal tendo o resultado sido negativo.

2.5. Farmacocinética

A farmacocinética clínica é uma ferramenta utilizada pelos farmacêuticos hospitalares com o objetivo de otimizar a terapêutica do doente com base nos seus dados farmacocinéticos. Esta monitorização é efetuada, principalmente, em fármacos de janela terapêutica estreita ou naqueles que apresentem uma variabilidade cinética interindividual marcada⁽²⁾. Nos SF do CHCB, os fármacos mais frequentemente monitorizados pertencem à classe dos antibióticos, nomeadamente a vancomicina e a gentamicina.

Os possíveis ajustes na medicação são orientados pelos parâmetros farmacocinéticos do doente calculados com base na monitorização da concentração sérica do fármaco. Para isso, é requisitado um doseamento da concentração sérica num horário de colheita adequado de forma a obter o valor da concentração pretendido (pico, intermédio ou vale).

Em seguida, é usado um *software* informático onde são inseridos os dados do doente, como idade, altura e peso, a quantificação sérica do fármaco e indicadores da função renal para estimar os parâmetros farmacocinéticos do doente como a constante de eliminação do fármaco e o seu tempo de semivida no organismo. Recorrendo a estes parâmetros é possível simular através do método *bayesiano* diferentes regimes posológicos, variando a dose administrada e a frequência da mesma, de forma a obter as concentrações séricas de fármaco desejadas. É também possível realizar simulações usando métodos de regressão linear ou não-linear⁽²⁰⁾.

Após a otimização do regime posológico, é preenchido um impresso de farmacocinética clínica detalhando o fármaco monitorizado e o seu regime posológico original, horário da colheita da amostra para quantificação, os parâmetros farmacocinéticos calculados, os resultados da simulação de regimes posológicos e possíveis observações pertinentes. Este impresso é posteriormente enviado ao médico como proposta de ajuste posológico sendo que o número de propostas aceites constitui um indicador de qualidade desta atividade.

Ao longo do meu estágio, pude acompanhar diversos processos de monitorização farmacológica bem como de assistir no decorrer de simulações de regimes posológicos.

2.6. Ensaio clínico

A investigação clínica é atualmente regulada pela Lei nº21/2014, de 16 de abril⁽²¹⁾. O farmacêutico está envolvido nesta atividade uma vez que integra a equipa responsável pelo desenvolvimento de ensaios clínicos sendo responsável pela receção, armazenamento e dispensa dos medicamentos experimentais bem como pelo acompanhamento do doente participante. No CHCB decorrem, de momento, seis ensaios clínicos: três no âmbito de cardiologia, um de quimioterapia, um de hematologia e um de diabetes.

Precedendo o início do ensaio clínico, é necessário obter a aprovação para a realização do mesmo pelo INFARMED, pela Comissão de Ética para a Investigação Clínica e pela Comissão Nacional de Proteção de Dados. Após a autorização concedida, realiza-se a reunião inicial com o promotor do ensaio clínico onde se analisam os procedimentos associados ao ensaio, nomeadamente referentes à receção, armazenamento, dispensa e devolução da medicação⁽²²⁾.

Para a receção dos medicamentos experimentais, o farmacêutico deve seguir o protocolo estipulado com o promotor, acedendo à *internet* de modo a confirmar a chegada da medicação. Caso os medicamentos sejam acompanhados por um equipamento de monitorização de

temperatura, deve ser verificada a ocorrência de algum desvio de temperatura durante o transporte e se a mesma se verificar deve ser comunicada ao promotor.

Os medicamentos em ensaio encontram-se armazenados, sob temperatura controlada, no armazém central num armário trancado, no entanto se os mesmos necessitarem de refrigeração são armazenados nas arcas frigoríficas localizadas no gabinete de ensaios clínicos.

Para a dispensa de medicamentos experimentais, o farmacêutico deve proceder ao seu registo no formulário adequado ao efeito. Aquando desta atividade, o farmacêutico deve também fornecer ao doente a informação necessária ao cumprimento do protocolo promovendo a adesão à terapêutica e a segurança do doente⁽²²⁾. É também importante reforçar que o doente deve devolver as embalagens vazias assim como a medicação sobrança na consulta seguinte. Isto permite avaliar a adesão do doente ao tratamento devendo os resultados ser explicitados nos registos do doente.

Os medicamentos experimentais devolvidos são armazenados num armário trancado no gabinete de ensaios clínicos até serem recolhidos pelo promotor. Este processo fica igualmente documentado nos registos do ensaio clínico de acordo com o estipulado na reunião inicial.

2.7. Farmacovigilância

O INFARMED é a entidade responsável por monitorizar a atividade do Sistema Nacional de Farmacovigilância implementado em 1992 e regulamentado pelo Decreto-Lei nº242/2002, de 5 de novembro⁽²³⁾.

Aquando da suspeita ou deteção de uma reação adversa a medicamentos (RAM) de carácter mais grave ou frequente ou não descrita no RCM do medicamento, é elaborada uma notificação de RAM que é enviada ao INFARMED e à CFT do CHCB de maneira a monitorizar internamente o aparecimento de uma RAM.

No CHCB foi adicionalmente implementado um Programa de Farmacovigilância Ativa que se focaliza na monitorização de medicamentos de triângulo invertido (vigilância adicional), medicamentos recentemente incluídos no GFT da instituição e ainda naqueles que manifestam um maior grau de originar RAM's.

O número de fármacos incluídos na farmacovigilância ativa constitui um objetivo de qualidade desta atividade dos SF.

2.8. Informação de medicamentos

A saúde é uma área em constante desenvolvimento surgindo regularmente novas informações sobre patologias e suas terapias bem como novos medicamentos no mercado. Nestas circunstâncias, é imperativo que os profissionais de saúde se mantenham atualizados de forma a

poderem exercer as suas atividades da melhor forma possível. O farmacêutico, como especialista do medicamento, fica portanto incumbido de se atualizar nos novos conhecimentos farmacológicos gerados, transmitindo posteriormente esta informação aos restantes profissionais de saúde assim como aos doentes.

Dependendo do processo pelo qual a informação de medicamentos é transmitida, esta pode ser distinguida em informação ativa e informação passiva⁽²⁾.

A informação ativa é transmitida por iniciativa dos SF em resposta a uma necessidade de instruir os demais profissionais de saúde ou por forma a corrigir possíveis falhas no circuito dos medicamentos⁽²⁴⁾. São exemplos de informação ativa fornecida pelos SF do CHCB as *newsletters* quadrimestrais disponibilizadas na *intranet* da instituição, os livros relativos a preparações injetáveis e formulações orais assim como os folhetos informativos entregues aos doentes em regime ambulatorio.

A informação passiva consiste naquela que é transmitida por solicitação de outrem, como o esclarecimento de dúvidas de doentes ou de outros profissionais de saúde. Neste âmbito, os SF dispõem de um sistema informático de registo de informações fornecidas onde são inseridas a dúvida colocada, a respetiva resposta, a(s) fonte(s) bibliográfica(s) consultada(s) bem como a identificação do profissional de saúde requerente e do farmacêutico que respondeu à questão. Esta base de dados permite que da próxima vez que for colocada uma dúvida ao farmacêutico, o mesmo averigue se essa dúvida já foi esclarecida anteriormente. Caso a questão já tenha sido respondida previamente, o farmacêutico tem apenas que transmitir a resposta anteriormente dada podendo também imprimir o registo completo com a informação a fornecer e respetivas fontes bibliográficas para entregar ao requerente, registando esta intervenção no sistema de registo de informações. Se, por outro lado, a dúvida nunca tiver sido colocada, o farmacêutico deve pesquisar em fontes de informação de valor científico comprovado de maneira a fornecer uma resposta justificada⁽²⁴⁾.

No âmbito do meu estágio nos SF do CHCB, tive a oportunidade de desenvolver um trabalho de atualização de informações de medicamentos relativas à interconversão de mililitros em gotas de soluções orais, à composição de diversas dietas entéricas e suplementos, formulações de ácido valproico, insulinas disponíveis para prescrição e pós e granulados para administração oral ou retal.

De modo a incentivar a partilha de conhecimentos entre os diversos profissionais de saúde do CHCB, foi implementada a realização regular de sessões clínicas. Ao longo do meu estágio, pude assistir a várias sessões clínicas, por exemplo com temas relacionados com a terapia do carcinoma da próstata, a patofisiologia da hipotensão ortostática, a utilização de nanopartículas de ácido retinoico no acidente vascular cerebral e a implementação do cartão de medição, sendo esta última uma sessão clínica promovida pelos SF do CHCB.

2.9. Visitas clínicas

Por forma a melhorar os cuidados médicos fornecidos aos doentes e promover o uso racional dos medicamentos, os farmacêuticos dos SF do CHCB estão integrados em equipas multidisciplinares que fazem um acompanhamento próximo do doente, do seu estado clínico bem como da sua terapia farmacológica.

Diversos serviços clínicos do CHCB têm predefinida a realização de visitas ou reuniões clínicas semanais. Nestas, são revistos o historial clínico do doente e a respetiva terapêutica farmacológica, podendo o farmacêutico recorrer aos seus conhecimentos farmacológicos por forma a orientar para uma terapia mais adequada ao doente em questão. O farmacêutico alerta também para os regimes de antibioterapia instituídos e, quando os mesmos se aproximam do fim, notifica o médico responsável de forma a optar pela continuação ou interrupção do mesmo.

Durante o meu estágio, pude presenciar diversas visitas clínicas aos serviços, nomeadamente aos serviços de gastroenterologia, medicina 1, cirurgia 1, cirurgia 2 e unidade de acidente vascular cerebral.

2.10. Comissões técnicas

De forma a promover a qualidade dos serviços prestados aos doentes, todos os hospitais possuem na sua constituição diversas comissões técnicas. Estes órgãos são estruturas de carácter consultivo cuja principal função é a de apoiar o Conselho de Administração.

A existência de algumas comissões é obrigatória em todos os hospitais, como é o caso da Comissão de Controlo de Infeção, Comissão de Ética para a Saúde, CFT, Comissão da Qualidade e Segurança do doente. Nas três primeiras comissões referidas a presença de um farmacêutico constitui uma obrigatoriedade. Por outro lado, algumas comissões possuem um carácter facultativo como a Comissão de Antibióticos, Comissão de Nutrição, entre outras.

2.11. Conclusão

Neste estágio, pude contactar com uma outra vertente da profissão farmacêutica e considero que esta experiência contribuiu significativamente para o meu futuro como farmacêutico. Aqui, tive a oportunidade de participar nas atividades desenvolvidas nos SF do CHCB, ao passar por todos os seus setores onde pude aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo dos últimos cinco anos.

Presenciei, igualmente, o importante papel do farmacêutico, em ambiente hospitalar, na prestação de cuidados de saúde bem como na promoção do uso racional do medicamento.

Capítulo 3 - Estudos de Formulação de Nanoemulsões de Fenitoína

3.1. Introdução

É atualmente reconhecido que a entrega de fármacos ao Sistema Nervoso Central (SNC) dificulta o sucesso das terapias com fármacos de ação central, principalmente devido à dificuldade de alguns atravessarem a barreira hematoencefálica (BHE)⁽¹⁻³⁾. Esta é uma barreira altamente lipofílica que envolve o cérebro e que limita o acesso de compostos exógenos existentes na circulação sanguínea ao SNC. Contudo, a BHE não é completamente impermeável e, mesmo em pequenas quantidades, as substâncias chegam ao SNC. No entanto, as doses que seriam necessárias administrar para atingir o efeito terapêutico desejado originariam altíssimas concentrações sistêmicas e, conseqüentemente, efeitos adversos inaceitáveis⁽⁴⁾.

A via de administração oral (VO) apresenta-se como a mais popular e mais bem aceita pela população. No entanto, a VO apresenta algumas desvantagens que podem contribuir para a ineficácia das terapias centrais. Por exemplo, existe a possibilidade de ocorrer o efeito metabólico de primeira passagem, a necessidade do fármaco atravessar a BHE, a ligação do fármaco a proteínas plasmáticas limitando a quantidade de fármaco livre disponível para difusão, assim como possíveis interações causadas pela coadministração de outros medicamentos^(2,4). O início de ação terapêutica após administração oral é também demasiado prolongado, o que é indesejável nos casos em que a situação requeira uma resolução rápida⁽²⁾.

A via de administração intranasal (IN) tem vindo a ganhar proeminência como uma alternativa passível de ser usada para fármacos de ação central, tendo a primeira patente de uma formulação com vista à entrega de fármacos diretamente ao SNC sido concedida no ano de 1997⁽⁵⁾. Esta via foi então proposta como uma possível solução face aos obstáculos da VO referidos anteriormente. Desta forma, são-lhe geralmente associadas diversas vantagens: contorno do efeito metabólico de primeira passagem e redução da exposição sistêmica ao fármaco, constituindo um modo de administração prático, conveniente, não invasivo e com um início de ação rápido^(2,4,6-8).

Com base na pesquisa da literatura reportando trabalho de investigação pré-clínica, é possível perceber que, para a administração intranasal de fármacos de baixo peso molecular e lipossolúveis, ou com baixa solubilidade aquosa, as nano- e microemulsões se destacam como estratégias de formulação. Isto porque, devido à sua natureza lipofílica, pequeno tamanho de gotícula e elevada área superficial, estas formulações permitem um transporte mais eficaz da substância ativa através da mucosa nasal em comparação com as macroemulsões e soluções simples^(8,9). As nano- e microemulsões possuem também a particularidade de incrementar a

capacidade de solubilização do fármaco no veículo através da sua solubilização na fase oleosa, mantendo a formulação as características da fase externa⁽¹⁰⁾.

Neste âmbito, o presente projeto de investigação teve como objetivo a formulação de nanoemulsões com vista à administração IN, usando a fenitoína como fármaco modelo de baixa solubilidade aquosa e ação central, com base em dados bibliográficos e experimentais.

Na restante secção introdutória são abordados com maior detalhe os aspetos respeitantes à via de administração IN, as propriedades características das nanoemulsões, assim como o interesse no desenvolvimento de uma nanoemulsão de fenitoína.

3.1.1. Administração Intranasal e vias de distribuição para o cérebro

Nos últimos anos, a via de administração IN tem emergido como uma possível alternativa às VO e intravenosa (IV) pois colmata alguns dos inconvenientes a elas associados. Para além das vantagens já indicadas comparativamente à VO, a via IN permite ainda obter uma absorção de fármaco mais rápida e extensa, bem como evitar o efeito metabólico de primeira passagem associado ao trato gastrointestinal, aumentando assim a disponibilidade de fármaco na biofase. A via IN possibilita igualmente um direcionamento dos fármacos administrados diretamente ao SNC, ao contornar a BHE, reduzindo a exposição sistémica ao fármaco o que, por sua vez, contribui para a redução dos efeitos adversos periféricos e permite a redução da dose administrada^(2,3). Relativamente à via IV, e principalmente em caso de terapias crónicas, a via IN elimina a necessidade das constantes injeções que muitas vezes contribuem para a falta de adesão dos doentes.

Dhuria *et al.* e Pardeshi *et al.* descrevem nas suas publicações diversas vias de acesso ao SNC a partir da cavidade nasal: os neurónios olfativos, os nervos trigémeos, o líquido cefalorraquidiano (LCR) e a corrente sanguínea, através da absorção pela vasculatura nasal e pelo sistema linfático. O epitélio olfativo encontra-se no terço superior da cavidade nasal ocupando, no Homem, cerca de 10% da sua área superficial. As células que o constituem podem ser divididas em três categorias: neurónios olfativos, células de suporte e células basais. Os neurónios olfativos prolongam-se até aos bulbos olfativos, onde têm origem, e ao contactar com substâncias exógenas na mucosa nasal podem promover o seu transporte até ao SNC. A partir dos bulbos olfativos existem várias projeções neuronais para diversas regiões do SNC, permitindo assim uma redistribuição do fármaco pelo SNC.

O nervo trigémeo, além do epitélio olfativo, inerva também o epitélio respiratório entrando no SNC ao nível da protuberância. Desta forma, esta via permite que fármacos distribuídos pelo nervo trigémeo atinjam áreas caudais e rostrais do cérebro. Assim, uma vez que o nervo trigémeo inerva não só a região respiratória como também o epitélio olfativo, é um desafio determinar se a concentração atingida nos bulbos olfativos é devida ao transporte do fármaco através dos neurónios olfativos ou se este se deveu ao nervo trigémeo.

A região respiratória, ao contrário do epitélio olfativo, possui na sua constituição quatro tipos distintos de células: células colunares ciliadas e não ciliadas, células secretoras de muco e células basais. As células ciliadas contribuem para o mecanismo de clearance mucociliar, promovendo a remoção de substâncias estranhas da camada mucosa e impulsionando-as para a nasofaringe para posteriormente serem deglutidas. Este mecanismo reduz o tempo de contacto da formulação com a mucosa nasal, o que por sua vez vai diminuir a quantidade de fármaco absorvido^(3,4).

O transporte de uma substância ativa através do epitélio olfativo pode ocorrer por um de três caminhos: transcelular, paracelular ou intraneuronal⁽³⁾.

- A via transcelular ocorre, mais provavelmente, por endocitose mediada por recetores, pinocitose ou difusão passiva. É um mecanismo de transporte rápido, sendo mais favorável a fármacos lipofílicos (Fig. 3.1, I).
- No percurso paracelular, o fármaco atravessa os espaços intercelulares através das *tight junctions* das células de suporte. As moléculas hidrofílicas (não endocitadas ou pinocitadas) são preferencialmente transportadas paracelularmente mas este transporte é demorado e passivo (Fig. 3.1, II).
- Pela via intraneuronal, os fármacos são incorporados nas células neuronais por endocitose ou pinocitose e transportados até aos bulbos olfativos por transporte axonal (Fig. 3.1, III).

A absorção pelas vias transcelular e paracelular coloca o fármaco na lâmina própria, de onde pode atingir o SNC através de espaços perineuronais e espaços perivasculares de vasos sanguíneos e linfáticos aí presentes⁽⁴⁾ (Fig. 3.1, IV).

Como já referido, uma substância também pode aceder ao SNC através da irrigação sanguínea nasal. Esta vasta rede de capilares sanguíneos é mais densa no epitélio respiratório do que no epitélio olfativo. O fármaco é, desta forma, absorvido para a circulação sistémica, sendo por isso sujeito ao efeito metabólico de órgãos eliminadores e, paralelamente, transportado até ao cérebro, sendo porém obrigado a atravessar a BHE para poder atingir o SNC. Por outro lado, foi teorizado que o fármaco pode ser absorvido a partir da cavidade nasal para o sangue venoso, sendo posteriormente transferido para o fluxo da artéria carótida que irriga o cérebro e a medula espinal, evitando assim o efeito metabólico referido. No entanto, este trajeto ainda não está completamente elucidado.

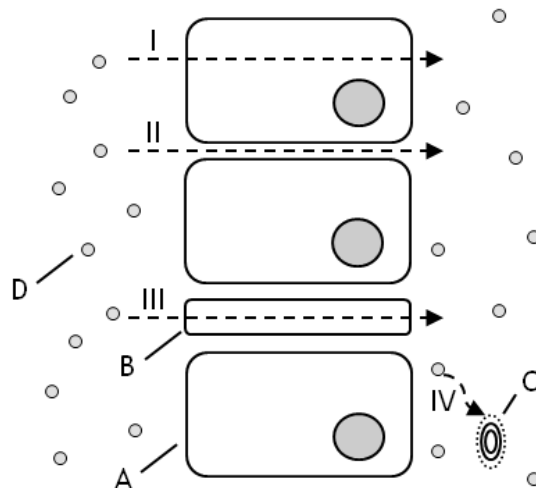


Figura 3.1 Representação esquemática das vias de transporte de fármacos na mucosa nasal olfativa.

Via transcelular (I), via paracelular (II), via intraneuronal (III) e via perivascular (IV). A - célula de suporte; B - Axônio neuronal; C - canal perivascular; D - molécula de fármaco.

Existem outros percursos que permitem o acesso de substâncias ativas ao SNC, nomeadamente o LCR e o sistema linfático. Os fármacos atingem o SNC após administração IN, visto que conseguem chegar ao LCR, distribuindo-se posteriormente por todo o cérebro e medula espinal através dos espaços intersticiais cerebrais e dos espaços perivasculares. Estas vias são contudo dependentes da lipofilicidade, peso molecular e grau de ionização dos fármacos.

É um desafio compreender as contribuições individuais que cada uma destas vias tem na absorção IN de substâncias ativas. Possivelmente, o transporte de um fármaco a partir da cavidade nasal ocorre por várias vias simultaneamente, embora uma deva predominar sobre as outras.

Apesar de todos os seus benefícios, a via IN também apresenta algumas desvantagens^(3,4):

- mecanismos de clearance mucociliar que removem as preparações da mucosa nasal, diminuindo assim o tempo de contacto com esta e, consequentemente, a absorção;
- proteínas de efluxo existentes no epitélio nasal, como a glicoproteína P, que limitam a absorção do fármaco;
- enzimas metabolizadoras nasais que podem, em certos casos, diminuir a biodisponibilidade da substância administrada intranasalmente;
- vasculatura nasal que, apesar de poder contribuir para a chegada do fármaco ao SNC através da BHE, também pode encaminhar os fármacos para órgãos metabolizadores ou eliminadores, como o fígado ou os rins;
- condições patológicas, como uma constipação ou alergia, podem alterar a eficácia desta via.

De forma a contrabalançar estas desvantagens da via IN, devem ser feitos esforços no sentido de formular um veículo adequado a esta via de administração, como as nanoemulsões. Como já referido, estas formulações têm a capacidade de solubilizar o fármaco na sua fase interna protegendo-o assim das adversidades do ambiente externo. Estas emulsões são também facilmente manipuláveis, pelo que é possível utilizar um dispositivo de administração para as direcionar para o epitélio olfativo, evitando assim a absorção no epitélio respiratório e consequente absorção sistémica.

3.1.2. Nanoemulsões

Uma emulsão é composta por duas fases imiscíveis ou parcialmente miscíveis, geralmente denominadas de fase aquosa e fase oleosa, encontrando-se uma destas dispersa no interior da outra na forma de gotículas estabilizadas por agentes emulsivos⁽¹¹⁾.

As emulsões podem ser de dois tipos: gotículas de fase oleosa dispersas numa fase aquosa compõem uma emulsão óleo em água (O/A), enquanto que quando as gotículas de fase aquosa estão distribuídas numa fase oleosa formam uma emulsão água em óleo (A/O)⁽¹¹⁾. Para a administração de fármacos ao SNC, as emulsões O/A têm principal importância visto permitirem a inclusão de um fármaco de baixa solubilidade aquosa, como a fenitoína, no interior de gotículas oleosas dispersas num veículo aquoso, o que facilita a sua manipulação e administração.

O tipo de emulsão formada depende de vários fatores incluindo a proporção entre as fases aquosa e oleosa, a natureza dos surfactantes utilizados e o método de preparação^(11,12). Quando as duas fases são emulsificadas ambas formam gotículas, sendo que aquelas que se encontrarem em maior quantidade têm mais facilidade em se reunirem e formarem a fase contínua. No entanto, na presença de um agente emulsivo, é necessário ter também em consideração a sua solubilidade em ambas as fases uma vez que a fase na qual o agente tensoativo é mais solúvel geralmente constitui a fase externa. A solubilidade relativa dos surfactantes pode ser classificada quantitativamente pela escala de equilíbrio hidrofílico-lipofílico (EHL) uma vez que cada substância tem um valor de EHL que lhe é inerente e que pode ser usado para a seleção do agente emulsivo que vai dar origem ao tipo de emulsão pretendido. Quanto mais elevado for o valor de EHL mais hidrofílico será o agente emulsivo, enquanto que valores mais reduzidos correspondem a surfactantes mais lipofílicos⁽¹¹⁾. Geralmente, tensoativos com um valor de EHL na gama de 8 a 16 promovem a formação de emulsões O/A sendo que o inverso acontece para valores entre 3 e 9⁽¹³⁾.

Quando duas fases não miscíveis entram em contacto mantêm-se separadas uma vez que as emulsões não são, por natureza, termodinamicamente estáveis, necessitando por isso de ser fornecida energia ao sistema, por exemplo na forma de agitação, para que a emulsão se forme. Este fenómeno aumenta a área de contacto entre as fases, o que leva ao aumento da energia livre de superfície do sistema. No entanto, como os sistemas têm tendência a evoluir

para o estado de energia livre mínimo, finda a agitação, as fases rapidamente retornam ao seu estado imiscível inicial, diminuindo assim a área interfacial e conseqüentemente a energia livre de superfície.

Por forma a controlar a estabilidade das emulsões, pode ser adicionado um agente emulsivo que auxilia na manutenção do estado disperso das gotículas de fase interna ao formar um filme na camada interfacial. Esta camada atua como barreira mecânica ou eletrostática, caso o agente emulsivo seja provido de carga, aumentando a repulsão entre as gotículas e impedindo a sua junção^(9,11).

A utilização de agentes tensioativos não iônicos é preferível à de agentes tensioativos iônicos uma vez que os primeiros apresentam um perfil de toxicidade mais ligeiro e são menos influenciados por alterações no pH e força iônica do sistema⁽¹⁰⁻¹²⁾. É igualmente favorável a complementação com um co-surfactante ou co-solvente visto que estes contribuem para a estabilização das emulsões, permitindo assim o uso de menores quantidades de surfactantes e levando a uma diminuição da toxicidade da formulação⁽¹⁴⁾.

Apesar da estabilização fornecida pelos agentes emulsivos, a fase interna da emulsão permanece sujeita a quatro mecanismos que, podendo ocorrer em simultâneo, contribuem para a sua separação: formação de creme, floculação, coalescência e maturação ou envelhecimento de Ostwald (Fig. 3.2)^(9,11).

As nanoemulsões podem então ser definidas como uma mistura adequada de uma fase oleosa, de uma fase aquosa e de surfactantes⁽⁷⁾, apresentando-se como sistemas transparentes ou translúcidos com gotículas de fase interna de dimensões muito reduzidas (geralmente entre 50-200 nm), o que lhes confere uma cinética de desestabilização extremamente lenta^(9,11). Estas formulações têm a capacidade de aumentar a solubilidade da substância terapêutica no veículo e de reduzir os mecanismos de clearance mucociliar e de degradação enzimática, contribuindo assim para um aumento da absorção de fármaco no epitélio nasal e, por conseguinte, da sua biodisponibilidade^(4,10,12). Para este efeito também contribui a elevada área superficial proporcionada pelo reduzido tamanho de gotícula^(4,11,12,15). Neste âmbito, surge o interesse de utilizar nanoemulsões para a via de administração IN.

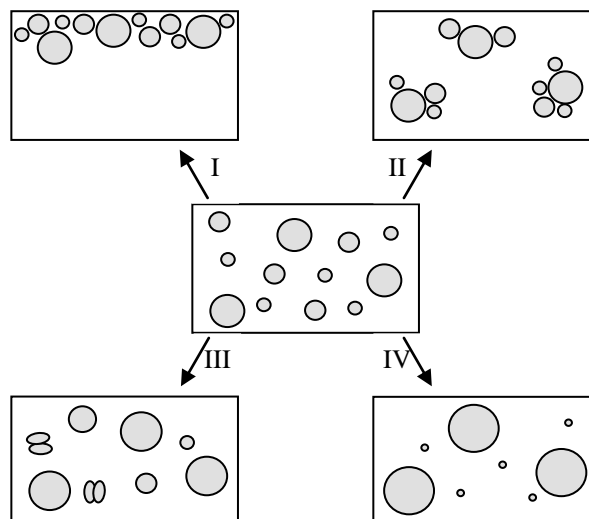


Figura 3.2 Mecanismos de desestabilização de nanoemulsões.

(I) Formação de creme: processo reversível que ocorre devido à diferença de densidades entre fases em emulsões com gotículas de grandes dimensões. Uma emulsão com creme regressa ao seu estado inicial após ser ligeiramente agitada, mas se a agitação não for a suficiente pode levar à administração de doses inadequadas. (II) Floculação: processo reversível de associação entre as gotículas da fase dispersa formando flóculos na fase contínua. Esta agregação catalisa a formação de creme e, similarmente, os flóculos podem ser redispersos com leve agitação. (III) Coalescência: processo irreversível em que as gotículas dispersas colidem, se deformam e se unem para dar origem a gotículas de tamanho superior. Este processo mantém-se até ocorrer separação de fases. (IV) Maturação ou envelhecimento de Ostwald: processo irreversível que, à semelhança da coalescência, leva à formação de gotículas de fase dispersa de maiores dimensões. Porém, o mecanismo pelo qual ocorre difere, sendo que neste caso a fase dispersa deve apresentar solubilidade na fase contínua e à medida que as gotículas mais pequenas se dissolvem na fase contínua, as suas moléculas difundem-se e são englobadas pelas gotículas de maior tamanho.

As microemulsões são muito semelhantes às nanoemulsões em termos visuais e estruturais, diferindo, no entanto, em alguns aspetos que se encontram resumidos na Tabela 3.1⁽¹⁵⁾.

Tabela 3.1 Propriedades diferenciadoras entre micro- e nanoemulsões.

Propriedade	Microemulsão	Nanoemulsão	Referência(s)
Estabilidade	Termodinamicamente estável	Estabilidade cinética (eventual separação de fases devido a maturação ou envelhecimento de Ostwald)	(9-11,15)
Efeito da diluição e variação de temperatura	Tamanho das gotículas é fortemente influenciado	Tamanho das gotículas não é afetado	(15)
Ordem de adição dos constituintes	A sua formação é independente da ordem de adição dos seus componentes	São apenas formadas se os surfactantes forem primeiro misturados com a fase oleosa, sendo posteriormente adicionada a fase aquosa	(15)

As microemulsões podem apresentar gotículas com propriedades muito similares às de nanoemulsões (neste caso normalmente inferiores a 100 nm de diâmetro), embora possam originar também gotículas mais pequenas e sejam também designadas por “micelas intumescidas” (*swollen micelles*). Estas estruturas surgem quando o surfactante está presente numa proporção geralmente elevada em comparação com a fase oleosa, dando assim origem a micelas que têm a capacidade de solubilizar a fase oleosa no seu núcleo hidrofóbico. As micelas intumescidas podem possuir um tamanho apenas ligeiramente superior às micelas simples⁽¹⁵⁾.

Devido à sua natureza lipofílica, ao seu pequeno tamanho de gotícula e à sua grande área superficial, estas formulações permitem um transporte mais eficaz da substância ativa através da mucosa nasal^(8,9). Outra característica pertinente destes sistemas é a sua baixa viscosidade, que permite uma fácil manipulação, acondicionamento e administração⁽⁸⁾.

De maneira a obter os melhores resultados, é necessário desenvolver a fórmula de maneira a otimizar a solubilidade do fármaco, assim como garantir a promoção da sua absorção e, ao mesmo tempo, a segurança para a mucosa nasal. Para fármacos de baixa solubilidade aquosa, como é o caso da fenitoína, a sua dissolução ocorre preferencialmente na fase oleosa da nanoemulsão pelo que, de forma a se obter a máxima solubilidade possível, se deve proceder à dissolução da substância ativa em várias fases oleosas de forma a constatar em qual o fármaco se dissolve melhor. A presença de surfactantes e co-solventes (ou co-surfactantes) é igualmente importante uma vez que influencia a quantidade de fase oleosa que pode ser misturada com a fase aquosa para formar uma nanoemulsão estável. A utilização de altas concentrações destes componentes é desaconselhada uma vez que podem dar origem a irritação e toxicidade nasal⁽¹⁴⁾, sendo portanto essencial obter um bom equilíbrio entre a dissolução ideal de fase oleosa na aquosa e o mínimo de efeitos secundários possível.

Uma estratégia que prolonga a absorção do fármaco na mucosa nasal advém do aumento do tempo de contacto entre a formulação e a mucosa nasal. Este objetivo pode ser alcançado pelo uso de uma substância mucoadesiva que retarda o mecanismo de clearance mucociliar, retendo assim a formulação na cavidade nasal⁽⁸⁾. Esta estratégia permite ainda um maior transporte de fármaco pelas vias já descritas até ao SNC, assim como uma redistribuição mais ampla no mesmo^(4,7). Porém, deve-se ter um especial cuidado para garantir que não ocorre uma obstrução permanente dos mecanismos de clearance mucociliar pois, sendo um mecanismo de defesa natural do ser humano, protege-o contra infeções do trato respiratório⁽⁷⁾. Uma outra forma de prolongar o tempo de contacto da formulação com o epitélio nasal é pelo aumento da sua viscosidade, todavia se a mesma for excessivamente incrementada pode levar a que a administração se torne problemática^(7,16).

O uso de nanoemulsões juntamente com substâncias mucoadesivas tem revelado o maior potencial para melhorar a entrega intranasal de fármacos diretamente ao SNC⁽⁴⁾. Desta forma,

com o aumento da biodisponibilidade do fármaco, quer pelo aumento da absorção, quer pelo contorno do efeito metabólico de primeira passagem, é plausível o uso de doses inferiores, reduzindo assim o potencial para efeitos secundários dose-dependentes^(7,12).

3.1.3. Interesse no desenvolvimento de uma formulação nasal de fenitoína

A fenitoína é um fármaco com características anticonvulsivantes sendo por isso usada no tratamento de vários tipos de estados epiléticos. O seu efeito terapêutico advém da sua capacidade de estabilizar a configuração inativa que os canais de sódio dependentes de voltagem adquirem após despolarização da membrana, prolongando assim o seu período refratário e impedindo uma nova despolarização^(17,18). Apresenta, mais frequentemente, efeitos adversos no SNC de natureza dependente da dose, manifestando-se acima do limite superior terapêutico^(17,19).

Esta substância ativa possui utilidade contra crises parciais ou do tipo tónico-clónicas⁽¹⁹⁾. Neste sentido, é usada como primeira linha nas crises focais e como segunda linha nas crises tónico-clónicas de início generalizado⁽²⁰⁾. Em situações de *status epilepticus*, a fenitoína é administrada concomitantemente com uma benzodiazepina por via IV^(20,21).

Em Portugal, a fenitoína encontra-se atualmente comercializada, como sal sódico, na forma de comprimidos revestidos e soluções injetáveis⁽²²⁾. Pela VO, a fenitoína é absorvida de forma errática e, apesar de possuir uma biodisponibilidade de cerca de 90%, apresenta uma variabilidade inter- e intraindividual acentuada. A concentração plasmática máxima é atingida 4-8 horas após a ingestão do medicamento o que, aliado à ligação proteica de 90%, pode prolongar o início de ação deste fármaco. Para a via IV, é necessário uma especial atenção na formulação do medicamento devido à baixa solubilidade aquosa da fenitoína (100 µg/mL) e tendo em mente que este deverá ser administrado na forma de infusão lenta. Por esta via, é atingida a concentração máxima na biofase passados 15 minutos da administração, sendo de ressaltar que se trata de uma via de administração invasiva^(18,19).

A utilização da fenitoína como agente antiepilético requer um cuidado especial devido à sua pequena janela terapêutica (10-20 µg/mL) e cinética de eliminação saturável. Por outro lado, este fármaco é indutor do citocromo P450, o mesmo complexo enzimático que o metaboliza (CYP2C9 e CYP2C19)^(18,19).

Como já referido na secção 3.1.2., a administração IN possibilita a entrega direta do fármaco ao SNC, onde este rapidamente exerce a sua ação, permitindo também a diminuição da dose administrada. Esta redução da dose resulta, no caso da fenitoína, na diminuição dos efeitos secundários dependentes da dose bem como numa menor probabilidade de saturação das vias de eliminação. Esta via é passível de ser utilizada para auto-administração sendo que, em regimes crónicos, devido às diferentes velocidades de distribuição da substância ativa a partir da mucosa nasal pode favorecer um efeito terapêutico prolongado. A utilização IN de fenitoí-

na pode também ter aplicabilidade na resolução de casos urgentes, como o *status epilepticus* convulsivo. Neste caso, os cuidadores dos doentes podem proceder à administração IN visto que se trata duma via não invasiva e à qual conseguem aceder, encurtando assim o tempo entre o início das crises convulsivas e o seu tratamento, uma vez que este período de tempo é de extrema importância para a resolução bem-sucedida destes episódios⁽²¹⁾.

3.2. Objetivos

No presente projeto de investigação pretendeu-se o desenvolvimento e caracterização de uma nanoemulsão de fenitoína para administração IN que, pelas razões já referidas na secção anterior, poderá vir a ter aplicabilidade na prática clínica. Os atributos-alvo pretendidos para a formulação desenvolvida encontram-se descritos na Tabela 3.2.

Tabela 3.2 Lista de atributos-alvo da nanoemulsão de fenitoína.

Propriedade	Alvo	Justificação
Tipo de emulsão	O/A	Permite o aumento da carga do fármaco, mantendo as características da fase externa
Tamanho médio de gotículas	< 200 nm	Este valor é o limite superior de tamanho médio considerado para nanoemulsões
Índice de polidispersão	Minimização	Um baixo índice de polidispersão confere uma maior estabilidade à nanoemulsão
Potencial zeta	< -25 ou > 25 mV ⁽²³⁾	Um elevado valor modular de potencial zeta confere uma maior estabilidade à nanoemulsão
pH	4,5 - 6,5 ⁽²⁴⁾	Um pH próximo do da mucosa nasal permite reduzir possíveis efeitos irritantes causados pela formulação
Solubilização de fenitoína	Maximizar	Necessidade de administração de um pequeno volume de nanoemulsão

Adicionalmente, numa primeira fase, pretendeu-se identificar na literatura outros atributos críticos de formulação na promoção da entrega cerebral.

3.3. Materiais e métodos

3.3.1. Pesquisa bibliográfica sistemática da avaliação pré-clínica de nano- e microemulsões

Foi realizada uma pesquisa na base de dados PubMed, usando a combinação de palavras-chave (*nanoemulsion OR microemulsion OR nanoemulsions OR microemulsions OR submicron emulsion OR submicron emulsions OR nanostructured carriers*) AND (*intranasal OR nasal*).

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão para este estudo: a administração de moléculas farmacêuticas definidas quimicamente, a administração intranasal de nano- ou microemulsões, a presença de dados farmacocinéticos sanguíneos ou plasmáticos e cerebrais, a caracterização da formulação administrada e publicações escritas em inglês. Como critérios

de exclusão consideraram-se a administração de vacinas ou de formulações com vista à imunização bem como publicações de revisão.

3.3.2. Análise dos dados da bibliografia

A partir dos artigos incluídos foram calculados índices de direcionamento cerebral nomeadamente *Drug Targeting Efficiency* (DTE%), *brain drug Direct Transport Percentage* (DTP%) e a biodisponibilidade cerebral relativa (BDr%) da via IN recorrendo às equações 1, 2 e 3, respetivamente^(23,25-35).

$$DTE\% = \frac{(AUC_{cer} / AUC_{san})_{in}}{(AUC_{cer} / AUC_{san})_{iv}} \times 100 \quad (1)$$

$$DTP\% = \frac{C_{in} - C_x}{C_{in}} \times 100, C_x = \frac{C_{iv}}{S_{iv}} \times S_{in} \quad (2)$$

$$BDr\% = \frac{(AUC_{cer})_{in}}{(AUC_{cer})_{iv}} \times 100 \quad (3)$$

onde AUC_{cer} e AUC_{san} representam a área debaixo da curva de concentração obtidas em amostras cerebrais e sanguíneas ou plasmáticas, respetivamente; C_x representa a fração de fármaco que atinge o SNC através da circulação sistémica após absorção intranasal; C_{in} representa a AUC_{cer} após administração IN; C_{iv} representa a AUC_{cer} após administração IV; S_{in} representa a AUC_{san} após administração IN; S_{iv} representa a AUC_{san} após administração IV.

Foram também recolhidos e analisados os dados relativos às composições qualitativas e quantitativas das formulações reportadas tendo-se também efetuado o levantamento dos fármacos nelas incorporados. As propriedades de tamanho médio e potencial zeta das gotículas foi igualmente analisado assim como a duração dos estudos de biodistribuição.

3.3.3. Reagentes

O oleato de decilo (Cetiol V), span 80, triglicéridos cápricos/caprílicos (Miglyol 812), tween 80, tween 20, polietilenoglicol 400 (PEG400), propilenoglicol e quitosano foram adquiridos à Acofarma[®] (Terrassa, Barcelona, Espanha). Os produtos 5,5-difenil-hidantoína sódica (fenitoína sódica, >99%), 10,11-di-hidrocarbamazepina (>99%), ricinoleato de macroglicol 35 (Kolliphor[®] EL), polietilenoglicol 300 (PEG300), éter monoetílico de dietilenoglicol (transcutol) foram comprados à Sigma-Adrich, Inc. (St. Louis, Missouri, Estados Unidos da América). O mono-oleato de glicerol (Imwitor 948) gentilmente oferecido pela Cremer Oleo GmbH & Co. KG (Witten, Alemanha). 5,5-difenil-hidantoína (Fenitoína ácida, >99%) e 7,7,8,8-tetracianoquinodimetano (TCNQ) foram comprados à Acros Organics (Geel, Bélgica). O hidroxistearato de macroglicol 40 (Kolliphor[®] RH 40) foi adquirido à BASF (Ludwigshafen, Alemanha). A água ultrapura foi obtida através de um sistema de purificação Milli-Q. O fosfato de sódio anidro foi obtido à Pancreac Química S.A.U. (Castellar del Vallès, Barcelona, Espanha).

O metanol (grau de HPLC) e trietilamina (grau de laboratório) foram comprados à Fischer Scientific UK (Loughborough, Leicestershire, Reino Unido). O acetonitrilo (Super Gradiente) foi adquirido à BDH Probalo® VWR Chemicals (Carnaxide, Portugal). O carbopol 971P e carbopol 974P foram gentilmente oferecidos pela Lubrizol (Bruxelas, Bélgica).

3.3.4. Equipamentos

Foi usado um sistema de cromatografia líquida de eficiência ultra-alta (UHPLC; 1290 Infinity Binary LC System) acoplado a um detetor de arranjo de diodos (DAD; 1260 Infinity DAD; G4212B) controlado pelo *software* ChemStation, da Agilent Technologies (Santa Clara, Califórnia, Estados Unidos da América). Recorreu-se ao Zetasizer Nano ZS da Malvern (Malvern, Reino Unido) acoplado ao Zetasizer *software* (versão 7.10). Utilizaram-se dois espectrofotômetros: Pharmacia Biotech Ultrospec 300 da Scintech Instruments (Centerville, Virginia, Estados Unidos da América) e Evolution™ 201 da ThermoFisher Scientific (Waltham, Massachusetts, Estados Unidos da América). Para obtenção de água ultrapura foi usado um sistema de purificação Milli-Q, com um filtro Millipak® Express 40 com poro de 0,22 µm, da Merck Millipore (Billerica, Massachusetts, Estados Unidos da América). Para a determinação da viscosidade, foi utilizado um reómetro *Brookfield DV3TRVCP* com geometria cone-prato, acoplado a um cone *CPA-40z*, sendo controlado pelo *software* Rheocalc T, versão 1.1.13. Foi utilizado o medidor de pH digital Orion Star A211 da ThermoFisher Scientific (Waltham, Massachusetts, Estados Unidos da América).

3.3.5. Doseamento de fenitoína

3.3.5.1. Método espectrofotométrico

A quantificação de fenitoína, sob a forma de sal sódico, foi previamente descrita por Saleh através de um método espectrofotométrico, recorrendo a uma reação colorimétrica com TCNQ⁽³⁶⁾. A interferência dos excipientes na reação colorimétrica foi determinada com amostras brancas preparadas como descrito na Fig. 3.3, I. A determinação das percentagens de recuperação da fenitoína a partir de cada um dos excipientes foi feita em triplicado com amostras fortificadas (Fig. 3.3, II), sendo as mesmas calculadas de acordo com a equação 4.

$$\text{Rec}\%_{\text{exc}} = \frac{\text{média}(A_{\text{exc}})}{\text{média}(A_{100\%})} \times 100 \quad (4)$$

onde A_{exc} e $A_{100\%}$ representam o valor de absorvância obtido para as amostras de excipiente e amostras fortificadas, respetivamente.

Foram feitas retas de calibração na presença de cada excipiente. Os padrões de cada reta de calibração (fenitoína sódica entre 2 e 20 µg/mL) foram preparados em duplicado conforme a Fig. 3.3, III.

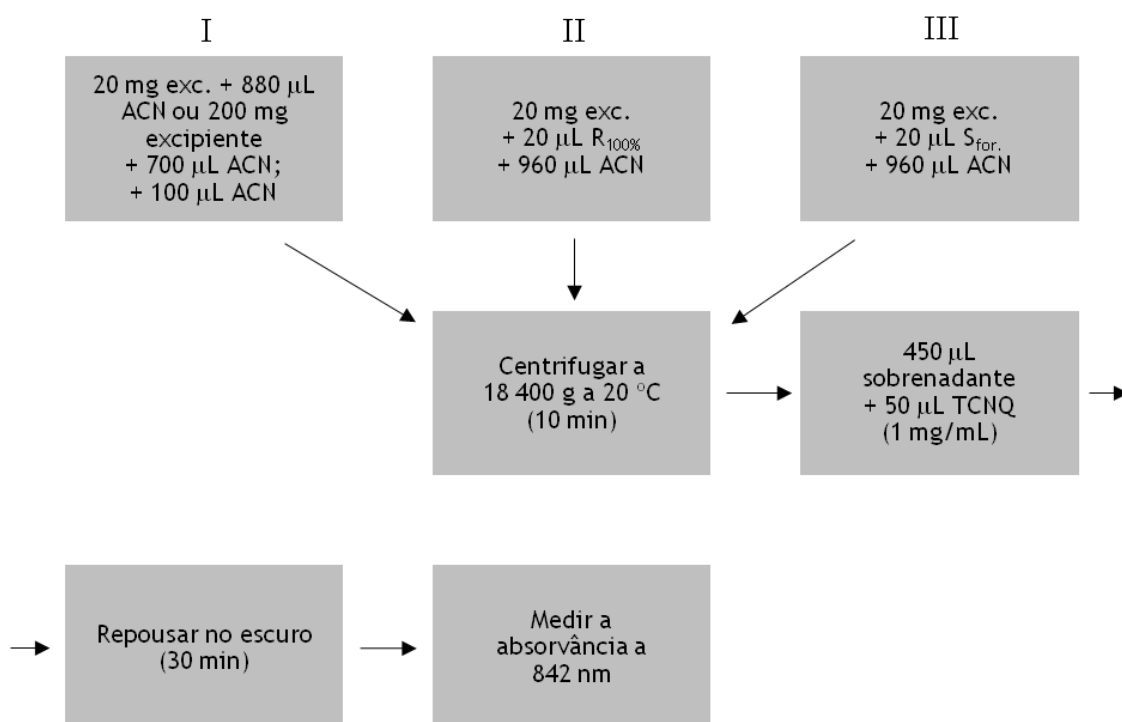


Figura 3.3 Procedimento seguido na preparação das amostras da técnica espectrofotométrica.

Ensaio para detecção de interferência entre os excipientes e a técnica analítica (I); ensaio para determinação das percentagens de recuperação da fenitoína a partir de cada excipiente (II); ensaio para construção de retas de calibração para cada excipiente (III). exc. - excipiente; ACN - acetoneitrilo; R_{100%} - solução de fortificação de concentração 20 µg/mL; S_{for.} - soluções de fortificação de concentração 2,5, 5, 10, 15 e 20 µg/mL; TCNQ - 7,7,8,8-tetracianoquinodimetano.

3.3.5.2. Método cromatográfico

As condições cromatográficas foram selecionadas com base num método analítico previamente desenvolvido e validado por membros da equipa (resultados não publicados), sendo as seguintes:

- Coluna: LiChroCART® Purospher® Star C18 (55 mm × 4 mm × 3 µm) da Merck KGaA (Darmstadt, Alemanha)
- Temperatura da coluna: 30°C
- Fase móvel: solução de tampão fosfato (10 mM) com 0,25% trietilamina (pH 3,0) - metanol (64:36, v/v)
- Tipo de eluição: isocrática
- Fluxo de fase móvel: 1 mL/min
- Detecção: DAD a 215 nm
- Tempo de corrida: 16 min
- Volume de injeção: 20 µL

As amostras dos estudos de interferência dos excipientes oleosos com a técnica cromatográfica nos tempos de retenção da fenitoína e padrão interno (PI) foram preparadas de acordo com a Fig. 3.4, I. As percentagens de recuperação de fenitoína a partir de cada excipiente

foram calculadas em amostras preparadas como descrito na Fig. 3.4, II de acordo com a equação (5).

$$\text{Rec}\%_{\text{exc}} = \text{m\u00e9dia} \left(\frac{(\text{Sinal}_{\text{FNT}} / \text{Sinal}_{\text{PI}})_{\text{exc}}}{(\text{Sinal}_{\text{FNT}} / \text{Sinal}_{\text{PI}})_{100\%}} \times 100 \right) \quad (5)$$

Sinal_{FNT} - valor do sinal obtido no tempo de reten\u00e7\u00e3o de fenito\u00edna; Sinal_{PI} - valor do sinal obtido no tempo de reten\u00e7\u00e3o do padr\u00e3o interno; exc - amostra de excipiente fortificada com fenito\u00edna; 100% - solu\u00e7\u00e3o de fortifica\u00e7\u00e3o usada como padr\u00e3o de recupera\u00e7\u00e3o de 100%

Para a constru\u00e7\u00e3o das retas de calibra\u00e7\u00e3o, foi usada 10,11-dihidrocarbamazepina como PI e solu\u00e7\u00f5es de fortifica\u00e7\u00e3o para concentra\u00e7\u00f5es finais entre 0,125 $\mu\text{g}/\text{mL}$, e 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de fenito\u00edna, tendo as amostras sido preparadas como descrito na Fig. 3.4, III.

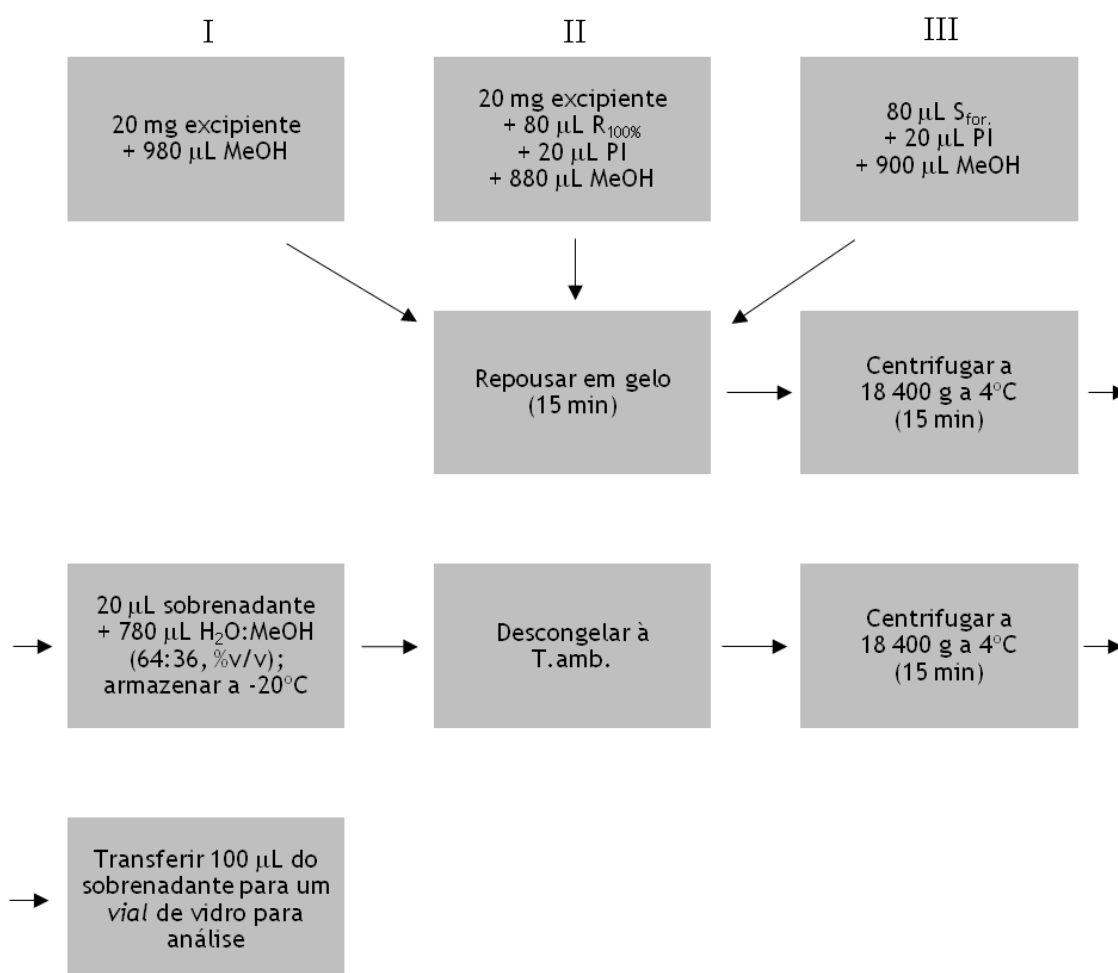


Figura 3.4 Procedimento seguido na prepara\u00e7\u00e3o das amostras da t\u00e9cnica cromatogr\u00e1fica.

Ensaio para detec\u00e7\u00e3o de interfer\u00eancia entre os excipientes e a t\u00e9cnica anal\u00edtica (I); ensaio para determina\u00e7\u00e3o das percentagens de recupera\u00e7\u00e3o da fenito\u00edna a partir de cada excipiente (II); ensaio para constru\u00e7\u00e3o de retas de calibra\u00e7\u00e3o para cada excipiente (III). exc. - excipiente; MeOH - metanol; R_{100%} - solu\u00e7\u00e3o de fortifica\u00e7\u00e3o de concentra\u00e7\u00e3o 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$; PI - padr\u00e3o interno; S_{for.} - solu\u00e7\u00f5es de fortifica\u00e7\u00e3o de concentra\u00e7\u00e3o 0,125, 0,25, 1, 3, 10, 20 e 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$; H₂O - \u00e1gua ultrapura.

3.3.6. Ensaio de solubilidade

Foram preparadas, em triplicado, soluções saturadas de fenitoína ácida nos excipientes em teste (Fig. 3.5, I). A cada tempo de colheita (4, 24 e 48 horas), foram recolhidas amostras tendo estas sido imediatamente processadas para posterior análise (Fig. 3.5, II). Adicionalmente, foi também preparada uma amostra branca de cada excipiente.

A quantificação de fenitoína foi feita pelo método cromatográfico previamente descrito. Nos cálculos da concentração de fenitoína foram tidas em conta as percentagens de recuperação do analito a partir de cada excipiente e as quantidades reais pesadas de cada alíquota (teoricamente 20 mg). Para o cálculo do limite de quantificação deste ensaio considerou-se a diluição a que as amostras foram sujeitas bem como as percentagens de recuperação obtidas.

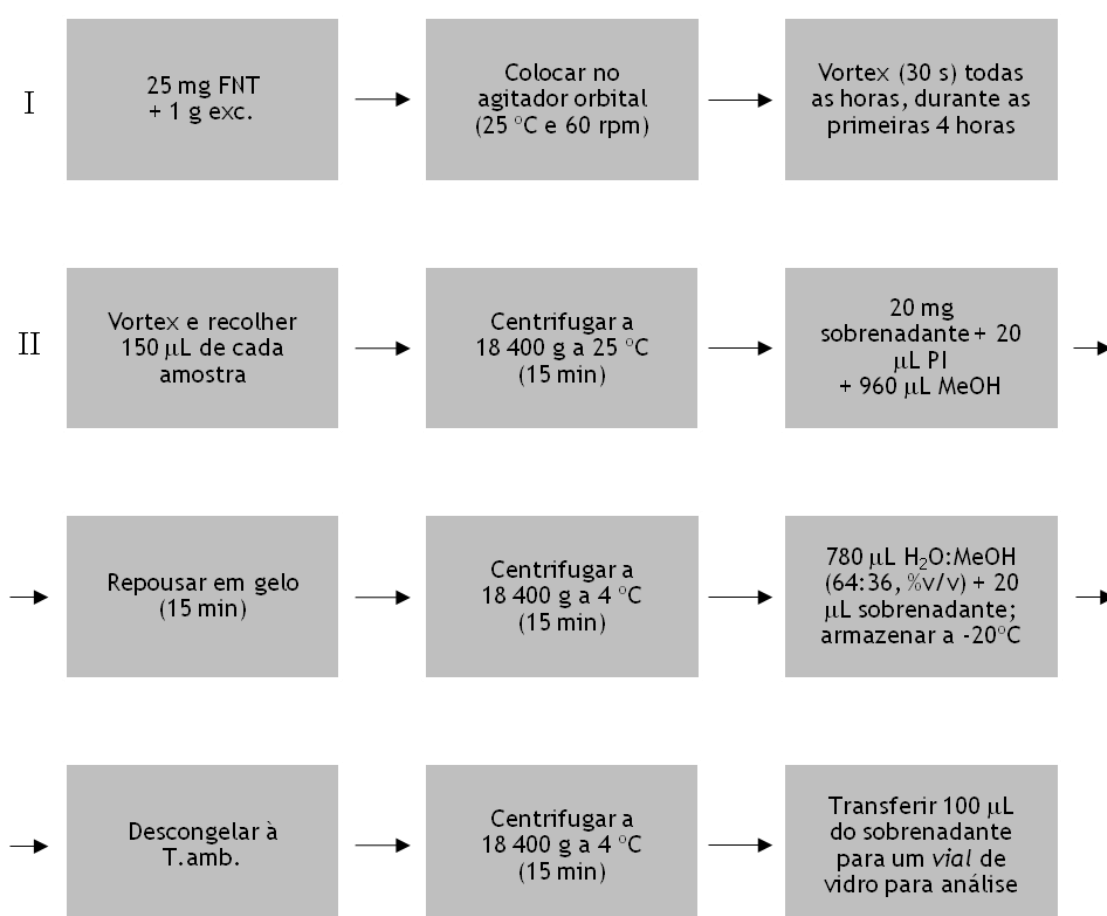


Figura 3.5 Procedimento seguido na realização do ensaio de solubilidade.

Procedimento para preparação de soluções saturadas de fenitoína nos excipientes oleosos (I); procedimento de processamento das amostras (II). FNT - fenitoína; exc. - excipiente; PI - padrão interno; MeOH - metanol; H₂O - água ultrapura.

3.3.7. Preparação das nanoemulsões

O surfactante e co-surfactante foram adicionados ao excipiente oleoso e agitados, caso necessário com aquecimento a 37 °C, até obtenção de uma solução anidra límpida. Esta foi

misturada com água na proporção de 1:1,5 de maneira a originar uma nanoemulsão com 60% de água.

A adição de água foi realizada a dois tempos, acompanhada de agitação em vortex, por forma a se obter primeiro uma emulsão primária A/O com 30% de água e em seguida provocar a inversão de fases, com a consequente formação da nanoemulsão O/A.

Na preparação de nanoemulsões mucoadesivas, o quitosano, o carbopol 971P e o carbopol 974P foram adicionados ao veículo contendo 60% de água na concentração final de 0,5 % (%m/m) e agitados durante (tempo). O quitosano também foi adicionado com passo final, na mesma proporção, a uma formulação contendo fenitoína.

3.3.8. Tamanho de gotícula, índice de polidispersão e potencial zeta

As amostras na proporção de solução-anidra:água de 1:5 e 1:250 foram preparadas a partir das emulsões iniciais (contendo 60% de água) por diluições sucessivas. O tamanho e índice de polidispersão das gotículas e potencial zeta foram determinados, nas diluições de 1:250, pela técnica de espalhamento de luz dinâmico no Zetasizer Nano ZS à temperatura de 25°C, sendo esses os valores reportados na secção de Resultados e discussão. Foram assumidos um índice de refração da fase dispersa de 1,459 e, como viscosidade da fase dispersante, a viscosidade da água (0,8872 cP) ou, no caso da diluição 1:5, o valor de viscosidade determinado experimentalmente.

3.3.9. Avaliação da solubilidade da fenitoína nas formulações

Numa primeira fase, a 50 mg de fenitoína ácida adicionou-se 1 g de solução anidra em estudo com agitação em vortex a cada 3 minutos. A cada 15 minutos, foram adicionados 0,2 g da respetiva solução anidra a cada amostra, até completa solubilização da fenitoína. Em seguida, foram preparadas emulsões de cada formulação para caracterização.

A solubilidade da fenitoína na formulação 8.6 foi determinada, em triplicado, pela preparação de emulsões de concentrações finais 3,33, 5 e 7,5 mg/mL.

3.3.10. Caracterização da viscosidade e propriedades de fluxo das nanoemulsões

A viscosidade das diluições 1:5 e 1:250 foi determinada, em triplicado, no reómetro *Brookfield DV3TRVCP* termostaticado a 25°C, sendo a tensão de cisalhamento elevada gradualmente (2,6-6,7 Pa) num intervalo de torque de 10 - 100%.

3.3.11. Análise estatística

Foram realizados testes de correlação e testes *t* de Student emparelhados para comparações entre duas variáveis e testes *two-way* ANOVA com pós-teste de Tukey para a comparação de

grupos de dados. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas para valores de $p < 0,05$. Todos os resultados estão apresentados na forma de média \pm desvio-padrão (DP).

3.4. Resultados e discussão

3.4.1. Pesquisa bibliográfica

Da pesquisa bibliográfica efetuada pela última vez em julho de 2015, foram obtidos 99 artigos que foram individualmente analisados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão indicados na secção 3.3.3, resultando num número final de 17. Dos vários artigos foram colhidos dados de forma a comparar as características da formulação com o seu desempenho *in vivo* de maneira a se avaliar a existência de correlações significativas entre variáveis da formulação e a eficácia de entrega direta ao cérebro. Parte destes dados encontram-se sumariados na Tabela 3.3. Foi mantida a terminologia de “nanoemulsão” ou “microemulsão” conforme utilizada pelos autores devido à falta de informação referente a este assunto nos artigos que poderia facultar esta elucidação. Neste sentido, no total dos 17 artigos foram reportadas 18 microemulsões e 5 nanoemulsões avaliadas *in vivo*, das quais 12 e 2, respetivamente, foram duplicadas adicionando um agente mucoadesivo para efeito de estudos comparativos. A maioria destes estudos foi efetuada em ratos (76,5%), no entanto foram também usados murganhos (17,6%) e um estudo recorreu a duas espécies, ratos e coelhos (5,9%). No que diz respeito a métodos analíticos, foram utilizadas principalmente quantificações por técnicas radioativas (70,6%) e, numa menor proporção, por HPLC (29,4%).

Tabela 3.3 Tabela de dados recolhidos dos artigos analisados. (versão resumida; versão completa fornecida como anexo digital)

Forma Farmacêutica	Fármaco	t (h)	Tamanho médio (nm)	Potencial zeta (mV)	DTE%	DTP%	BDr%	Composição da solução anidra (O:S:Co-S, %m/m)	Água (%m/m)	Agente mucoadesivo (%m/m)	Outros excipientes (% m/m)	Referência
Microemulsão	Bupirona.HCl	24	36	-2,4	691,3	85,5	109,4	5:30:15	50	0	–	
Microemulsão mucoadesiva	Bupirona.HCl	24	36	5,4	766,2	87,0	181,5	5:30:15	50	0,1	–	(26)
Microemulsão mucoadesiva	Bupirona.HCl	24	36	5,4	766,2	87,0	181,5	5:30:15	50	0,1	HP-β-CD (1%)	
Microemulsão	Cabergolina	4	32	-7,9	600,0	83,3	216,9	4,4:24:6	0	0	Tampão acetato, pH 5,0 (65,6%)	(32)
Microemulsão mucoadesiva	Cabergolina	4	30	10,8	1762,0	94,3	332,3	4,4:24:6	0	0,5	Tampão acetato, pH 5,0 (65,6%)	
Microemulsão	Clobazam	24	16	-8,5	1058,5	90,6	158,6	5:30:0	65	0	–	(37)
Microemulsão mucoadesiva	Clobazam	24	20	-15,2	1139,8	91,2	195,7	5:30:0	65	0,5	–	
Microemulsão	Clonazepam	8	21	–	469,2	78,7	395,4	10:35:5	50	0	–	
Microemulsão	Clonazepam	8	51	–	459,3	78,2	440,2	23:30,7:23,15	23,15	0	–	(25)
Microemulsão	Clonazepam	8	62	–	757,8	86,8	502,8	16,2:41,66:25	16,66	0	–	
Microemulsão	Clonazepam	8	15	-29,9	125,6	20,3	94,3	10:40:50	0	0	–	(34)
Microemulsão mucoadesiva	Clonazepam	8	11	-39,1	177,5	43,7	179,6	10:40:50	0	0,5	–	

Forma Farmacêutica	Fármaco	t (h)	Tamanho médio (nm)	Potencial zeta (mV)	DTE%	DTP%	BDr%	Composição da solução anidra (O:S:Co-S, %m/m)	Água (%m/m)	Agente mucoadesivo (%m/m)	Outros excipientes (% m/m)	Referência
Microemulsão	Diazepam	1	48	-	89,1	-12,3	91,9	15:25:50	10	0	-	(38)
Microemulsão	Diazepam	1	48	-	99,0	-1,0	135,5	15:25:50	10	0	-	
Microemulsão	Nimodipina	6	27	-	288,7	65,4	93,4	8:22,5:7,5	62	0	-	(39)
Nanoemulsão	Olanzapina	8	20	-8,4	791,5	87,4	102,4	15:35:17,5	32,5	0	-	(27)
Nanoemulsão mucoadesiva	Olanzapina	8	24	-5,5	887,1	88,7	152,9	15:35:17,5	32,5	0,5	-	
Nanoemulsão	Risperidona	8	16	-12,0	240,6	58,4	65,6	8:29,33:14,66	48	0	-	(28)
Nanoemulsão mucoadesiva	Risperidona	8	17	-9,2	482,8	79,3	146,9	8:29,33:14,66	48	0,5	-	
Microemulsão	Sumatriptano	8	30,0	-38,9	170,7	41,4	152,0	20:13,75:26,25	40	0	-	
Microemulsão mucoadesiva	Sumatriptano	8	30,2	-48,7	188,0	46,8	186,1	20:13,75:26,25	40	0,5	-	(35)
Microemulsão	Sucinato de sumatriptano	8	38,5	-39,1	391,0	74,4	110,8	20:13,75:26,25	40	0	-	
Microemulsão mucoadesiva	Sucinato de sumatriptano	8	34,5	-51,2	320,3	68,8	94,6	20:13,75:26,25	40	0,5	-	
Microemulsão	Tacrina.HCl	8	24	-20,5	242,8	58,8	218,7	15:41,25:13,74	30	0	-	(23)
Microemulsão mucoadesiva	Tacrina.HCl	8	26	-34,3	295,9	66,2	287,1	15:41,25:13,74	30	0,5	-	
Microemulsão	Zolmitriptano	8	31,6	-38,9	256,2	61,0	143,4	20:27,5:12,5	40	0	-	(33)
Microemulsão mucoadesiva	Zolmitriptano	8	34,8	-51,9	534,7	81,3	385,8	20:27,5:12,5	40	0,5	-	

Forma Farmacêutica	Fármaco	t (h)	Tamanho médio (nm)	Potencial zeta (mV)	DTE%	DTP%	BDr%	Composição da solução anidra (O:S:Co-S, %m/m)	Água (%m/m)	Agente mucoadesivo (%m/m)	Outros excipientes (% m/m)	Referência
Nanoemulsão	Zolmitriptano	8	153,5	-31,4	204,5	51,1	172,3	20:4,4:2,55	72,5	0	EDTA.2Na (0,05) e brometo de benzalcônio (0,01)	(40)
Nanoemulsão	Zolmitriptano	8	170,5	42,3	171,4	41,6	145,6	20:0,4:7	72,5	0	EDTA.2Na (0,05) e brometo de benzalcônio (0,01)	
Microemulsão	Carbamazepina	8	34,1	-36,3	187,9	46,8	123,4	6:8:24	62	0	–	(30)
Microemulsão mucoadesiva	Carbamazepina	8	40,6	-48,6	241,3	58,6	208,6	6:8:24	62	0,5	–	
Microemulsão	Olanzapina	8	23,9	-35,1	397,1	74,8	179,4	4:24:8	64	0	–	(29)
Microemulsão mucoadesiva	Olanzapina	8	31,7	-42,2	502,8	80,1	374,7	4:24:8	64	0,5	–	
Microemulsão	Paliperidona	8	20,0	0,1	262,7	61,9	120,7	4:22,5:7,5	66	0	–	(31)
Microemulsão mucoadesiva	Paliperidona	8	27,3	0,2	320,7	68,8	206,3	4:22,5:7,5	66	0,5	–	
Microemulsão	Tramadol	48	16,7	-9,0	5040,2	98,0	333,3	6:30:0	64	0	–	(41)
Nanoemulsão	Tramadol	48	136,3	-17,3	5147,3	98,0	303,5	17,5:2:2	78,5	0	–	

t - duração do estudo de biodistribuição; DTE% - drug targeting efficiency; DTP% - brain drug direct transport percentage; BDr% - biodisponibilidade cerebral relativa; O - óleo; S - surfactante; Co-S - co-surfactante; Bupiriona.HCl - cloridrato de bupiriona ; Tacrina.HCl - cloridrato de tacrina; HP-β-CD - hidroxipropil-β-ciclodextrina.

Nos artigos selecionados foi relatada a realização de estudos de biodistribuição *in vivo*, das formulações administradas por via IN, com uma duração variável, entre 1 e 48 horas. Como já referido na secção 3.1.2., as moléculas de fármaco podem ser absorvidas a partir da mucosa nasal por vários mecanismos de diferentes velocidades. Por esse motivo, os dados obtidos em estudos de curta duração poderão evidenciar vias de absorção mais rápidas sendo os mecanismos mais lentos negligenciados. Para perceber se os resultados de biodistribuição são de facto influenciados pela duração do estudo, efetuou-se uma análise de correlação no conjunto de dados relativos às microemulsões não mucoadesivas (maioria das formulações). Esta análise demonstra que os valores obtidos dos índices de direcionamento cerebral (DTE% e DTP%) aumentam quando os estudos de biodistribuição são realizados ao longo de uma maior janela temporal (Tabela 3.4.). Curiosamente, não há correlação entre a duração dos ensaios e a BDr%. Contudo, sendo o DTP% um indicador da entrega direta de fármaco ao SNC, e uma vez que demonstrou ser menos influenciado pelo desenho experimental comparativamente ao DTE%, foi escolhido para as análises de correlação com os fatores de formulação. De realçar que estas correlações foram testadas usando apenas o subgrupo de microemulsões não mucoadesivas.

Tabela 3.4 Resultados da correlação entre os índices de direcionamento cerebral e a duração dos ensaios de biodistribuição *in vivo* realizados com microemulsões não mucoadesivas.

	DTE% vs t (h)	DTP% vs t (h)	BDr% vs t (h)
Coefficiente de Pearson	0,9052	0,5486	0,1871
r^2	0,8194	0,3009	0,03499
p	< 0,0001	0,0184	0,4573
n	18	18	18

t - duração do estudo de biodistribuição; DTE% - *drug targeting efficiency*; DTP% - *brain drug direct transport percentage*; BDr% - biodisponibilidade cerebral relativa. Foi realizado um teste de correlação entre a duração dos estudos de biodistribuição e os índices de direcionamento cerebral tendo sido considerado um valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

Nas formulações examinadas, foram usados, como fase interna das emulsões, um total de oito excipientes oleosos diferentes. Estas substâncias foram classificadas de acordo com a família química a que pertencem, nomeadamente ésteres de mono-álcoois, triglicéridos, monoglicéridos, glicéridos de macrogol ou ácidos gordos, sendo que a frequência com que foram utilizadas nos artigos incluídos está descrita na Fig. 3.6.

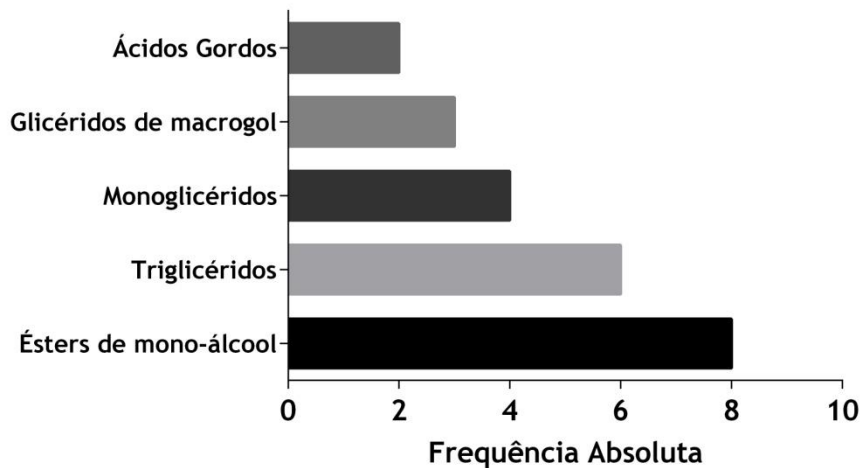


Figura 3.6 Frequência de utilização das famílias químicas dos excipientes oleosos.

Estes excipientes foram utilizados nas proporções de 4-23% nas formulações analisadas (Tabela 3.3) não se tendo verificado uma correlação entre este parâmetro e o DTP% nas microemulsões não mucoadesivas (Tabela 3.5).

No que diz respeito aos surfactantes, estes foram usados em percentagens que variaram entre 0,4-41,7% (Tabela 3.3) que também não se correlacionaram com o DTP%. Foram constatadas, no entanto, pequenas correlações positivas entre o DTP% e a percentagem de surfactante na solução anidra e a razão S:Co-S. (Tabela 3.5)

De forma importante, relativamente aos co-surfactantes (Co-S), usados em proporções entre 0-50% (Tabela 3.3), este tipo de análise revelou uma correlação negativa bastante forte e significativa entre o DTP% e a percentagem de Co-S, bem como uma correlação negativa entre o DTP% e a proporção de Co-S na solução anidra (Tabela 3.5). Isto indica que o aumento excessivo da percentagem de Co-S pode ser contraproducente em termos de entrega direta ao cérebro.

Em contraste, quando a percentagem de água, que nas formulações analisadas variou entre 0-78,5% (Tabela 3.3), foi analisada, esta demonstrou uma correlação positiva com o DTP%. Este resultado evidencia o benefício que uma elevada quantidade de água na formulação tem no transporte direto de fármacos ao SNC (Tabela 3.5).

Tabela 3.5 Resultados da correlação entre o DTP% e a composição em surfactantes e co-surfactantes das microemulsões não mucoadesivas.

DTP% vs	Coefficiente de Pearson	r^2	p	n
%O	-0,2714	0,07367	0,2759	18
%S	0,1599	0,02557	0,5262	18
%Co-S	-0,8533	0,7281	< 0,0001	18
%A	0,6403	0,4100	0,0042	18
S:solução anidra	0,6695	0,4482	0,0024	18
Co-S:solução anidra	-0,7661	0,5870	0,0002	18
Razão S:Co-S	0,5227	0,2732	0,0378	16

DTP% - *brain drug direct transport percentage*; O - óleo; S - surfactante; Co-S - co-surfactante; A - água. Foi realizado um teste de correlação entre a duração dos estudos de biodistribuição e os fatores de formulação tendo sido considerado um valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

Nesta análise de dados bibliográficos foi também possível verificar o benefício da adição de um agente mucoadesivo no desempenho *in vivo* das formulações. Em média, as formulações mucoadesivas apresentam valores superiores de DTE%, DTP% e BDr%. Isso pode ser verificado na representação dos aumentos relativos na DTE%, %DTP% e BDr% (Fig. 3.7), apresentados na forma de razão entre o valor da formulação mucoadesiva e o valor correspondente da formulação não mucoadesiva. Em média esta razão foi diferente de 1 para os 3 parâmetros: DTE%, DTP%, BDr% ($p=0,0184$; $p=0,0375$ e $p=0,0003$, respetivamente, teste t de amostra única de Student).

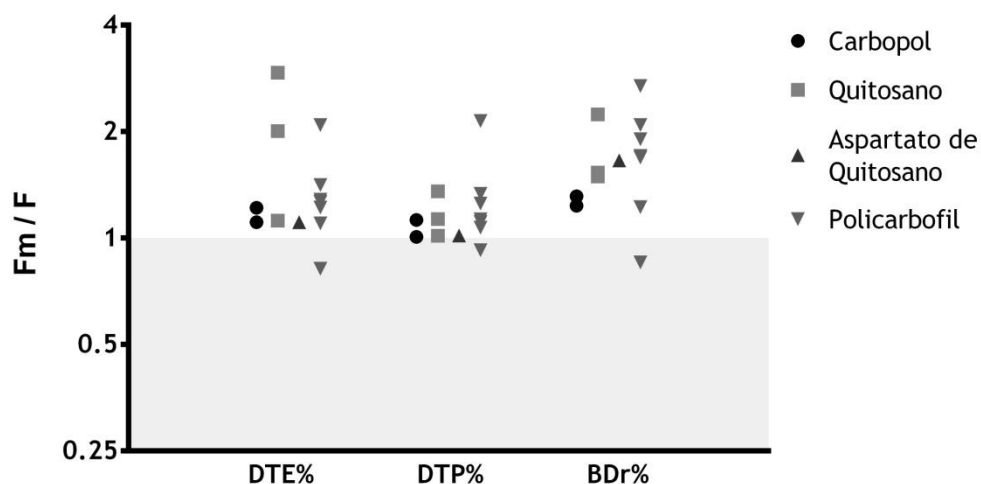


Figura 3.7 Comparação do efeito da adição do agente mucoadesivo nos índices DTE%, DTP% e BDr% das várias formulações.

Os resultados estão apresentados na forma de razão de valores entre a formulação mucoadesiva (Fm) e não-mucoadesiva (F). DTE% - *drug targeting efficiency*; DTP% - *brain drug direct transport percentage*; BDr% - biodisponibilidade cerebral relativa.

A inclusão de agentes mucoadesivos também influenciou o potencial zeta das formulações examinadas, cujo valor em módulo aumentou (em média). Isto traduz-se numa razão de potencial zeta modular entre as formulações mucoadesiva e a não-mucoadesiva superior a 1 (Fig. 3.8) ($p=0,0065$, teste *t* de Student para média de uma amostra), promovendo assim diretamente a sua estabilidade. Neste caso, é importante ressaltar que tanto pode ser benéfico um aumento no potencial zeta como a sua diminuição, desde que se verifique uma variação modular positiva.

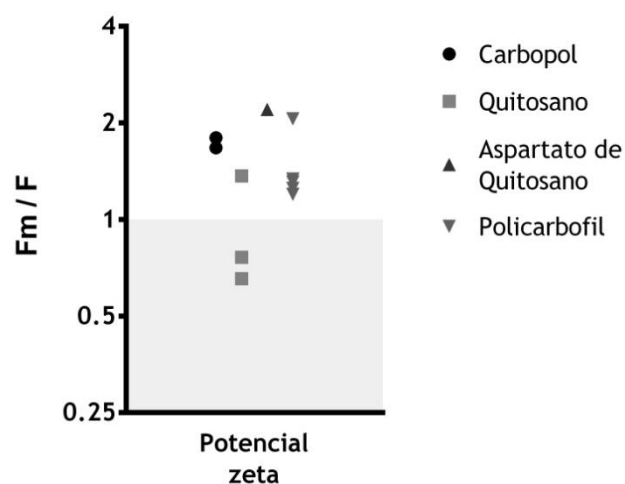


Figura 3.8 Comparação do efeito da adição do agente mucoadesivo no valor do potencial zeta modular das várias formulações.

Os resultados estão apresentados na forma de razão de valores entre a formulação mucoadesiva (Fm) e não-mucoadesiva (F)

Como se pode verificar, em apenas dois casos o valor modular do potencial zeta da formulação mucoadesiva foi inferior ao da formulação não mucoadesiva ($p=0,0065$). No entanto, este facto pode ser explicado por um pequeníssimo efeito da adição de um mucoadesivo de carga oposta à da formulação inicial, aproximando assim da neutralidade o potencial zeta da formulação mucoadesiva. Este fenómeno foi o sucedido nestes dois casos, nomeadamente devido à adição de quitosano, detentor de carga positiva, a uma formulação com potencial zeta inicial negativo. Porém, no terceiro estudo em que foi utilizado quitosano como agente mucoadesivo, e no qual se verificou uma variação de potencial zeta de cerca de 19 unidades (de -7,9 para 10,8), não foi utilizada água como fase externa mas sim tampão acetato de pH 5,0⁽³²⁾. Está reportado na literatura que o quitosano possui uma melhor solubilidade aquosa em pH mais ácido, nomeadamente em ácido acético⁽⁴²⁾, e pode ser esta a razão pela qual neste estudo o quitosano demonstrou exercer um efeito mais marcado sobre o valor de potencial zeta.

Desta análise à bibliografia, foi possível identificar três atributos críticos adicionais aos já referidos na secção 3.2 a ter em conta aquando da realização do trabalho experimental, nomeadamente: quantidade de água, quantidade de Co-S e a presença ou não de um agente mucoadesivo. Assim, foi definido como alvo para estes atributos a utilização de quantidades moderadas de Co-S, água em quantidade igual ou superior a 60%, e a adição de um agente mucoadesivo à formulação.

3.4.2. Escolha da fase oleosa com base na capacidade de solubilização da fenitoína

A seleção do excipiente oleoso a utilizar baseou-se na sua capacidade de solubilizar fenitoína, dada a restrição de apenas se poder administrar um pequeno volume de formulação por via IN. Foram escolhidos para o teste quatro excipientes representativos de cada família química representada na Fig. 3.6 (exceto ácidos gordos), nomeadamente: Cetiol V (éster de mono-álcool), Miglyol 812 (triglicérido de cadeia média) Imwitor 948 (mistura de monoglicéridos) e Span 80 (glicérido de macrogol). Os resultados do doseamento de fenitoína pelos dois métodos analíticos testados estão relatados em seguida.

3.4.2.1. Escolha do método de doseamento

Dos quatro excipientes testados, o Span 80 evidenciou interferir com o método de quantificação espectrofotométrico, pelo que foi excluído dos ensaios de determinação das percentagens de recuperação de fenitoína e da construção de retas de calibração com este fármaco. Os resultados obtidos para os restantes excipientes estão sumariados na Tabela 3.6. Como se pode constatar, os três excipientes apresentaram percentagens de recuperação de fenitoína razoáveis, mas as suas retas de calibração são pouco lineares na gama de concentrações entre 2,5 e 20 $\mu\text{g/mL}$.

Tabela 3.6 Percentagens de recuperação de fenitoína e retas de calibração dos excipientes oleosos obtidas pelo método espectrofotométrico.

Excipiente	Percentagem de recuperação (média ± DP, n=3)	Reta de calibração (r^2)
Miglyol 812	105,29 ± 0,05	$y = 0,0815x + 0,1077$ (0,9573)
Imwitor 948	75,19 ± 0,15	$y = 0,0662x + 0,0497$ (0,9685)
Cetiol V	91,43 ± 0,07	$y = 0,0679x + 0,0781$ (0,9491)

Quanto ao método cromatográfico, também não foi possível analisar amostras contendo Span 80. No que diz respeito aos restantes excipientes, nenhum interferiu nos tempos de retenção de fenitoína e do PI (10,11-dihidrocarbamazepina), como demonstrado na Fig. 3.9. As percentagens de recuperação de fenitoína a partir de cada excipiente e a reta de calibração obtidas estão discriminadas na Tabela 3.7.

Tabela 3.7 Percentagens de recuperação e reta de calibração dos excipientes oleosos obtidas pelo método cromatográfico.

Excipiente	Percentagem de recuperação (média ± DP, n=3)	Reta de calibração (r^2)
Miglyol 812	96,32 ± 17,80	
Imwitor 948	90,51 ± 1,65	$y = 0,3131x + 0,0421$ (0,9998)
Cetiol V	90,08 ± 6,73	

Verificou-se que com este método é possível obter percentagens de recuperação bastante comparáveis nos três excipientes testados e que a reta de calibração obtida é linear numa gama de concentrações mais alargada (0,125 - 30 µg/mL) comparativamente ao método espectrofotométrico. Por estas razões, o método cromatográfico foi selecionado para a quantificação de fenitoína no ensaio de solubilidade.

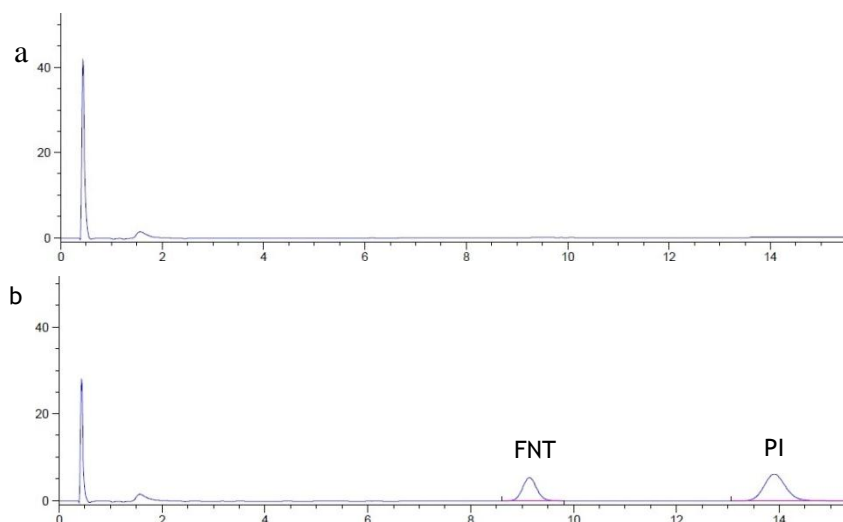


Figura 3.9 Cromatogramas obtidos para o excipiente Imwitor 948 pela técnica cromatográfica.

Cromatograma de uma amostra branca de Imwitor 948 (a); Cromatograma de uma amostra de Imwitor 948 fortificada com fenitoína (15 µg/mL) e padrão interno (2,5 µg/mL) (b). FNT - fenitoína; PI - padrão interno.

3.4.2.2. Ensaio de solubilidade

Como se pode observar na Fig. 3.10, a fenitoína ácida dissolveu-se numa extensão significativamente superior no Imwitor 948 em comparação com o Cetiol V e Miglyol 812 ($p < 0,0001$). De realçar que os valores obtidos para o Cetiol V aos tempos de 24 e 48 horas do ensaio de estabilidade mostraram estar abaixo do limite de quantificação do método analítico (29 mg/g_{exc}).

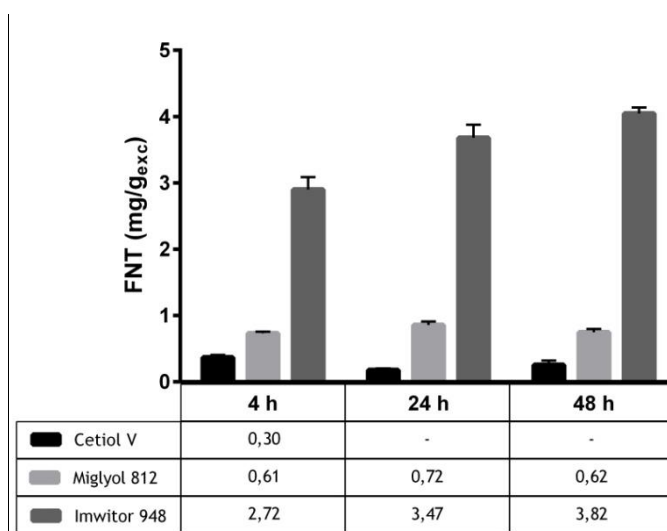


Figura 3.10 Quantidade de fenitoína ácida dissolvida pelos excipientes em cada tempo de amostragem. FNT - fenitoína; exc. - excipiente.

Estes resultados apontam para uma melhor solubilidade da fenitoína em excipientes oleosos com maior polaridade relativa, como o Imwitor 948 ($XLogP3=6,5$)⁽⁴³⁾, em comparação aos outros excipientes testados, Cetiol V ($XLogP3=12,1$)⁽⁴⁴⁾ e Miglyol 812 ($XLogP3=8,9-12,2$)^(45,46). Assim, o Imwitor 948 foi escolhido como fase oleosa para os estudos de formulação. Os resul-

tados deste ensaio, assim como alguns referentes à análise bibliográfica foram divulgados numa comunicação em painel no X Annual CICS-UBI Symposium 2015 (Anexo 3.1).

3.4.3. Seleção do surfactante e co-surfactante

Uma vez selecionada a fase oleosa a usar, foi necessário determinar qual a combinação de surfactante e co-surfactante para integrar a composição da nanoemulsão. Neste sentido, e de acordo com a sua disponibilidade, foram testados quatro surfactantes com valor de EHL entre 12 e 17 por forma a induzir a formação de uma emulsão O/A: Kolliphor® EL (EHL = 12-14), Kolliphor® RH 40 (EHL = 14-16), Tween 80 (EHL = 15) e Tween 20 (EHL = 16,7). Como já referido, a introdução de um co-surfactante no sistema auxilia na estabilização de emulsões⁽¹¹⁾. Neste sentido, foram testados os seguintes co-surfactantes: PEG300, PEG400, Propilenoglicol e Transcutol. Foram selecionados excipientes pertencentes à categoria de tensioativos não-iônicos visto que estes possuem uma menor propensão a originar toxicidade quando comparados com agentes tensioativos iónicos, sendo também menos influenciados pelos fatores de formulação.

Os oito excipientes referidos foram combinados por forma a originarem dezasseis soluções anidras diferentes, conforme ilustrado na Tabela 3.8. Estas foram preparadas na razão de 1:4,67:2,33 de óleo:surfactante:co-surfactante (O:S:Co-S), ao que se seguiu a dispersão em água conforme descrito acima para a preparação das nanoemulsões. Como resultado, obtiveram-se percentagens de excipientes de 5:23,33:11,67:60 (formulações da série 1, representadas como n.1) de óleo:surfactante:co-surfactante:água (O:S:Co-S:A; %m/m), seguindo-se a determinação do grau de turbidez das preparações por medição da transmitância a 600 nm (Fig 3.11).

Tabela 3.8 Composição das soluções anidras a testar.

Formulação	Óleo	Surfactante	Co-surfactante
1.1			PEG300
2.1		Kolliphor® EL	PEG400
3.1			Propilenoglicol
4.1			Transcutol
5.1			PEG300
6.1		Kolliphor® RH 40	PEG400
7.1			Propilenoglicol
8.1			Transcutol
9.1	Imwitor 948		
10.1			PEG400
11.1		Tween 80	Propilenoglicol
12.1			Transcutol
13.1			PEG300
14.1		Tween 20	PEG400
15.1			Propilenoglicol
16.1			Transcutol

As emulsões preparadas apresentaram-se, na sua generalidade, fluidas e com um aspeto branco opaco à exceção das formulações 4.1 e 8.1, que se revelaram transparentes, e das formulações 5.1, 6.1, 7.1 e 15.1 que foram classificadas como opalescentes. As emulsões que possuíam Tween 80 ou Tween 20 na sua constituição exibiram também bastante espuma após preparação. Esta observação subjetiva foi corroborada pela avaliação da percentagem de Transmitância das diversas formulações a 600 nm (Fig. 3.11), onde os valores mais elevados, 101,39% e 96,16%, são relativos às formulações 4 e 8, respetivamente. Assim, as formulações 4, 7 e 8 foram escolhidas para a fase de otimização da fórmula.

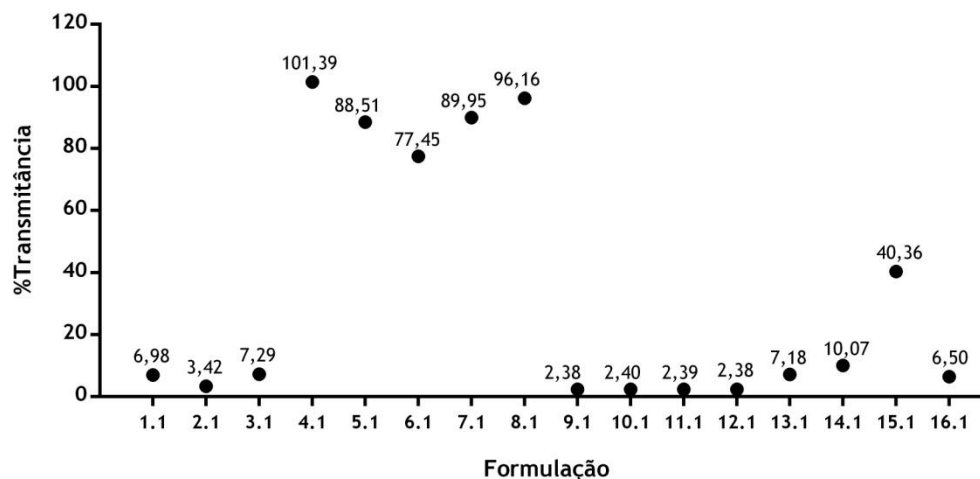


Figura 3.11 Transmitância das formulações da série 1 a 600 nm.

3.4.4. Otimização das formulações com base no tamanho médio de gotícula

O valor do tamanho médio de gotícula e do índice de polidispersão (I.Pd.) de cada emulsão resultantes da alteração da percentagem de excipientes de 5:23,33:11,67:60 para 10:20:10:60 (O:S:Co-S:A, %m/m; formulações da série 2) nas formulações 4, 7 e 8 estão descritos na Fig. 3.12. Como previsto, o aumento da percentagem da fase oleosa, mantendo a razão surfactante:co-surfactante (S:Co-S), resultou no aumento do tamanho médio de gotícula dispersa o que causou a sua aparência leitosa, mantendo contudo a sua fluidez.

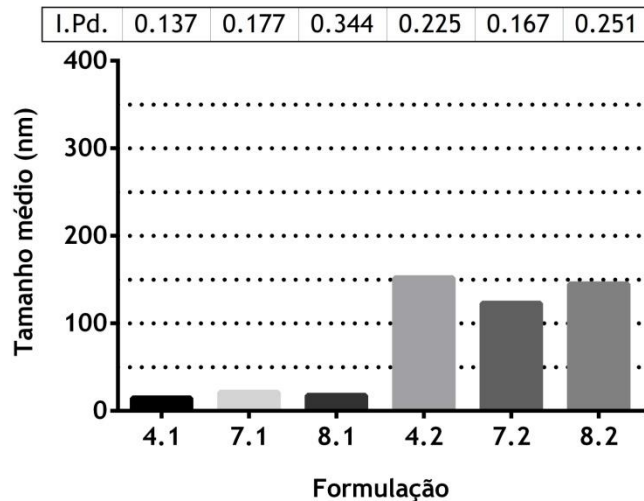


Figura 3.12 Efeito da variação da razão de excipientes no tamanho médio e I.Pd. das formulações 4.1, 7.1 e 8.1 (5:23,33:11,67:60, %m/m) para as 4.2, 7.2 e 8.2 (10:20:10:60; O:S:Co-S:A, %m/m).

I.Pd. - índice de polidispersão; O - óleo; S - surfactante; Co-S - co-surfactante; A - água.

Os resultados da variação da razão S:Co-S entre 2:1 (formulações da série 2), 1:1 (formulações da série 3) ou 1:2 (formulações da série 4), nas formulações 7 e 8, encontram-se representados na Fig. 3.13. A formulação 7.4 foi classificada como instável tendo demonstrado separação de fases pouco tempo após a sua preparação, não tendo sido por isso caracterizada. Como se pode verificar, a superioridade da quantidade de surfactante em relação ao co-surfactante resultou em gotículas de tamanho mais reduzido, o que vai de encontro ao reportado na literatura.

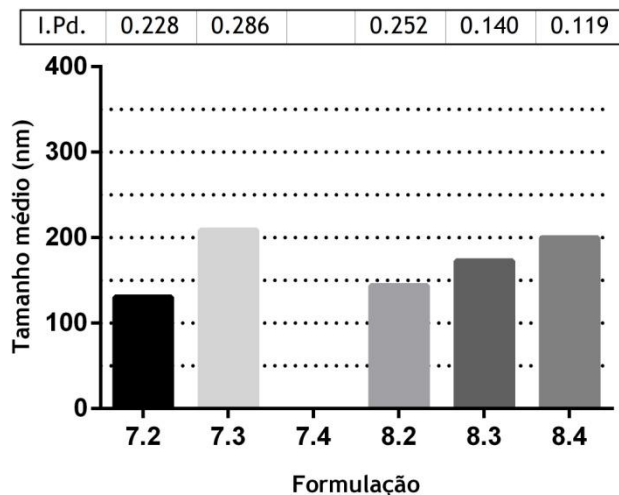


Figura 3.13 Efeito da variação da razão S:Co-S no tamanho médio e I.Pd. das formulações 7.2 e 8.2 (10:20:10:60, %m/m) para as 7.3 ou 8.3 (10:15:15:60, %m/m) e 7.4 ou 8.4 (10:10:20:60; O:S:Co-S:A, %m/m)

I.Pd. - índice de polidispersão; O - óleo; S - surfactante; Co-S - co-surfactante; A - água.

Na formulação 7.2, a variação da razão da mistura de surfactantes de 2:1 para 1:1 resultou num marcado incremento do tamanho médio de gotícula. Em comparação, na formulação 8, o

aumento da quantidade de co-surfactante relativamente à de surfactante originou um aumento mais moderado das dimensões das gotículas dispersas. Por esta razão, e com base na premissa da capacidade do co-surfactante contribuir para o aumento da solubilidade do fármaco, foi testada ainda uma composição diferente das formulações 4 e 8, onde foi usada uma proporção intermédia de fase oleosa, mantendo a razão óleo:surfactante de 1:2, sendo a razão final S:Co-S fixada em 1:1,5 (6,67:13,33:20:60; O:S:Co-S:A, %m/m, designadas de 4.5 e 8.5). Esta formulação apresentou um tamanho médio de gotícula de 131 nm e um índice de polidispersão de 0,213 que, comparativamente aos resultados obtidos com as formulações 8.2, 8.3 e 8.4, sugerem uma melhor capacidade em ser absorvida.

3.4.5. Solubilidade da fenitoína nas formulações

Tendo conhecimento dos efeitos da variação dos fatores de formulação nas propriedades da mesma, foi averiguada a quantidade de fenitoína passível de ser incorporada nas formulações. A formulação 8.5 apresentou uma clara superioridade em relação à formulação 4.5 e 7.2 tendo conseguido dissolver toda a fenitoína em 1,4 g de solução anidra, enquanto que as outras formulações necessitaram de 2 g da respetiva solução anidra. Estas soluções anidras foram de seguida emulsificadas e os seus tamanhos médios e I.Pd. foram imediatamente determinados. A incorporação de fenitoína resultou num aumento considerável de tamanho médio de gotícula na formulação 4.5. Por outro lado, as dimensões das gotículas das formulações 7.2 e 8.5 apresentaram apenas uma ligeira variação como resultado da adição de fenitoína (Fig. 3.14).

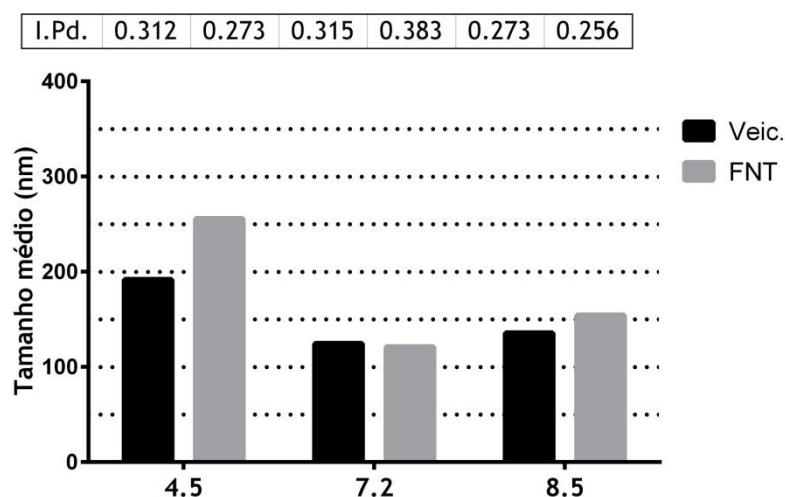


Figura 3.14 Efeito da incorporação de fenitoína no tamanho médio e I.Pd. das formulações 4.5 (6,67:13,33:20:60, %m/m), 7.2 (10:20:10:60, %m/m) e 8.5 (6,67:13,33:20:60; O:S:Co-S:A, %m/m).

Veic. - veículo; FNT - formulação com fenitoína; I.Pd. - índice de polidispersão; O - óleo; S - surfactante; Co-S - co-surfactante; A - água.

Contudo, constatou-se que, após algumas horas, estas três formulações apresentavam precipitados de fenitoína. Visto que a composição da formulação 8.5 anidra demonstrou possuir a maior capacidade de solubilização de fenitoína, foram preparadas emulsões com concentra-

ções inferiores de fármaco (5 e 7,5 mg/mL). No entanto, também nestas se verificou o aparecimento de precipitado na forma de agulhas. Este facto deveu-se, possivelmente, à diminuição do poder solubilizador do co-surfactante após a mistura com água. Neste sentido, retomou-se a razão S:Co-S de 2:1 e preparou-se uma nova formulação 8 (8.6) de percentagem de excipientes 8:21,33:10,67:60 (O:S:Co-S:A, %m/m) que apresentou um aspeto transparente (Fig3.15a). Após incorporação de fenitoína, estas emulsões tinham um aspeto translúcido, sendo que as de concentração 5 e 7,5 mg/mL revelaram precipitação de fenitoína no dia seguinte à sua preparação (Fig3.15b), mas não a de concentração 3,33 mg/mL.

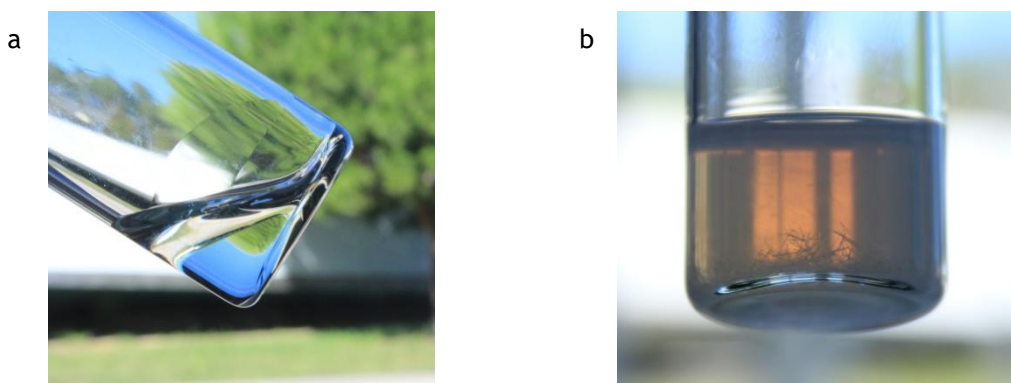


Figura 3.15 Fotografias da formulação 8.6 (8:21,33:10,67:60; O:S:Co-S:A, %m/m).

(a) veículo emulsionado; (b) visualização de fenitoína precipitada na nanoemulsão de concentração 7,5 mg/mL; O - óleo; S - surfactante; Co-S - co-surfactante; A - água

A formulação 8.6 (veículo) apresentou um tamanho médio de gotícula de $86 \pm 0,38$ nm (n=3) e um índice de polidispersão de $0,274 \pm 0,003$ (n=3), sendo que após a inclusão de fenitoína os valores foram de $94 \pm 0,70$ (n=3) e $0,257 \pm 0,003$ (n=3), respetivamente (Fig.3.16). Este incremento nas dimensões de fase interna, apesar de estatisticamente significativo ($p=0,0347$), não terá uma influência marcada no desempenho da formulação visto se tratar de uma diferença tão reduzida.

3.4.6. Seleção e verificação do efeito da adição de um agente mucoadesivo à formulação 8.6

Dos polímeros mucoadesivos testados, tanto o Carbopol 971P como o Carbopol 974P formaram géis semissólidos impossíveis de manipular e caracterizar, mesmo sem se proceder ao ajuste do pH. O quitosano não se dispersou completamente, tendo dado origem a uma suspensão que rapidamente sedimentou, sendo necessário um passo de filtração entre a adição de quitosano à emulsão e a sua caracterização.

Após a incorporação de quitosano verificou-se uma diminuição do tamanho médio da fase dispersa, tanto no veículo como na formulação com fenitoína ($p=0,0017$ e $p=0,0023$, respetivamente) (Fig.3.16). Contudo, este efeito está provavelmente associado à filtração das emulsões e não à adição de quitosano.

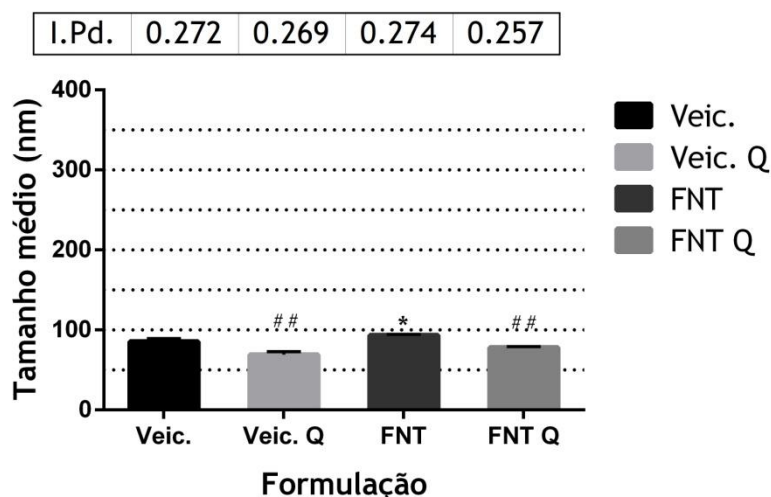


Figura 3.16 Efeito da incorporação de fenitoína e quitosano no tamanho médio e I.Pd. da formulação 8.6 (8:21,33:10,67:60; O:S:Co-S:A, %m/m).

Veic. - veículo; Veic. Q - veículo com quitosano; FNT - formulação com fenitoína; FNT Q - formulação com fenitoína e quitosano; O - óleo; S - surfactante; Co-S - co-surfactante; A - água; I.Pd. - índice de polidispersão; * indica uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) causada pela incorporação de fenitoína; # indica uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) causada pela incorporação de quitosano.

Os resultados de potencial zeta obtidos após adição de fenitoína e/ou quitosano à formulação 8.6 estão representados na Fig.3.17. Estes valores mostraram-se próximos da neutralidade, o que pode ser explicado pela natureza dos excipientes utilizados visto que, sendo eles não iónicos, não têm tendência a apresentar carga elétrica e, como tal, não contribuem para o valor do potencial zeta.

A inclusão de fenitoína não alterou o valor de potencial zeta ($p=0,5623$), o que se deveu provavelmente à inexistência de fenitoína ionizada. Similarmente, e ao contrário do que seria de esperar uma vez que as moléculas de quitosano apresentam carga positiva, a sua inclusão tanto no veículo como na formulação que contém fenitoína não resultou num aumento do potencial zeta, ($p=0,9557$ e $p=0,2471$, respetivamente).

O facto de não se ter verificado uma elevação do potencial zeta com a adição de quitosano pode também ser devido à incompleta ou inexistente dispersão aquosa do quitosano, que deverá ter sido removido no passo de filtração. De facto, em duas das três publicações analisadas, os autores não referiram a utilização de algum tampão em particular na dispersão do quitosano, mencionando apenas a adição deste polímero à formulação^(27,28). Contudo, a necessidade de se utilizar uma solução de características ácidas de modo a facilitar a solubilização de quitosano está documentada⁽⁴²⁾, tendo sido utilizada uma solução tampão de ácido acético (pH 5,0) para este fim pelos autores Sharma *et al.* no seu trabalho⁽³²⁾. No entanto, no presente trabalho, este aspeto não chegou a ser testado.

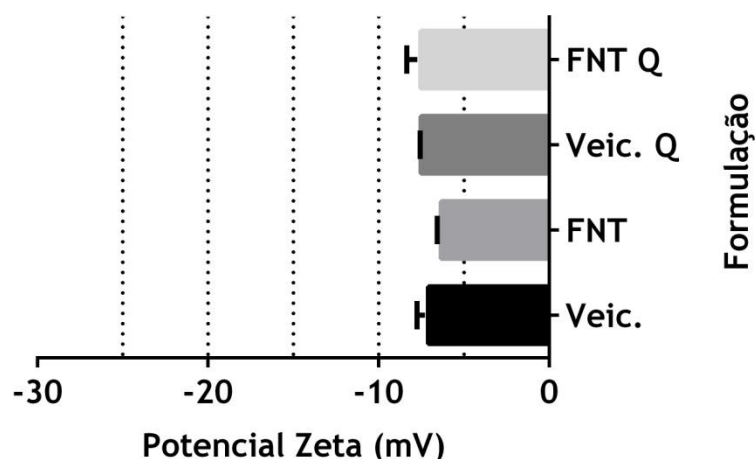


Figura 3.17 Efeito da incorporação de fenitoína e quitosano no potencial zeta da formulação 8.6 (8:21,33:10,67:60; O:S:Co-S:A, %m/m).

Veic. - veículo; FNT - formulação com fenitoína; Veic. Q - veículo com quitosano; FNT Q - formulação com fenitoína e quitosano; O - óleo; S - surfactante; Co-S - co-surfactante; A - água.

3.4.7. Caracterização da nanoemulsão 8.6

A viscosidade da diluição 1:5 do veículo revelou ser $3,49 \text{ mPa} \pm 0,068$ ($n=3$) e a da emulsão com fenitoína foi de $3,47 \text{ mPa} \pm 0,079$ ($n=3$), medida à velocidade máxima de 250 rpm, que deu origem a valores de torque de $26,7\% \pm 0,529$ ($n=3$) e $26,5\% \pm 0,586$ ($n=3$), respetivamente. As dimensões médias das gotículas das diluições 1:5 antes e após correção do valor de viscosidade na análise, e das diluições 1:250 são descritas na Fig.3.18. As diluições 1:250 apresentam tamanhos médios de gotículas ligeiramente superiores aos das diluições 1:5, após correção do valor de viscosidade. Este facto tanto pode ser explicado pela incapacidade do reómetro determinar a viscosidade das diluições 1:250 como pela menor exatidão nas determinações da viscosidade das emulsões devido aos valores de torque serem relativamente baixos. Para além disso, estes valores influenciam muito a correção dos valores dimensionais, sendo que uma ligeira variação no valor da viscosidade introduzido no *software* tem um grande efeito no valor corrigido do tamanho (cerca de 92 nm/mPa). Neste sentido, os tamanhos de gotícula das duas amostras foram considerados semelhantes, não se verificando portanto uma variação com o aumento do fator de diluição, pelo que esta formulação é provavelmente uma nanoemulsão.

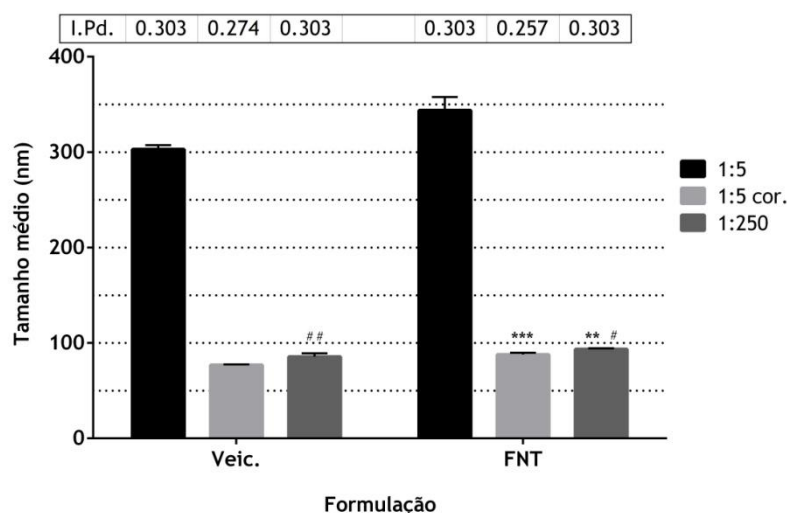


Figura 3.18 Comparação dos tamanhos médios da formulação 8.6 (8:21,33:10,67:60; O:S:Co-S:A, %m/m) nas diluições de 1:5, 1:5 após correção (1:5 cor.) e 1:250.

Veic. - veículo; FNT - formulação com fenitoína; O - óleo; S - surfactante; Co-S - co-surfactante; A - água; I.Pd. - índice de polidispersão; * indica uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) causada pela incorporação de fenitoína; # indica uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) causada pela diluição.

Na análise de distribuição, as nanoemulsões testadas apresentaram duas populações de tamanhos bem definidos: uma na gama de 102-122 nm (População 1) e outra entre 20 e 23 nm (População 2) (Fig.3.19). Como se pode observar, a população de dimensões mais reduzidas está presente numa quantidade 6-11 vezes superior, pelo que estas nanoemulsões deverão apresentar um perfil de absorção favorável.

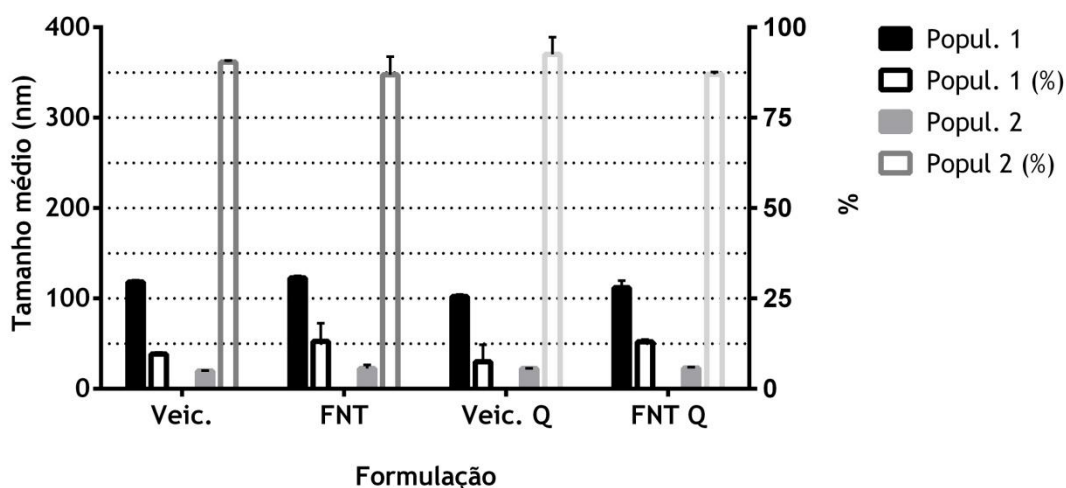


Figura 3.19 Caracterização das populações existentes na nanoemulsão 8.6 (8:21,33:10,67:60; O:S:Co-S:A, %m/m) após adição de fenitoína e/ou quitosano.

Veic. - veículo; FNT - formulação com fenitoína; Veic. Q - veículo com quitosano; FNT Q - formulação com fenitoína e quitosano; O - óleo; S - surfactante; Co-S - co-surfactante; A - água.

Esta formulação apresentou uma diminuição de viscosidade em função do aumento da tensão de cisalhamento, sendo por isso considerada como um fluido não newtoniano com caracterís-

ticas pseudoplásticas (Fig3.20). Esta característica pode ser considerada como uma vantagem pois, numa administração por pulverização, a viscosidade diminui em consequência da tensão de cisalhamento a que a formulação é sujeita, facilitando assim a sua administração. Por outro lado, na mucosa nasal, essa pressão já não exerce o seu efeito e a nanoemulsão poderá retornar à sua viscosidade inicial, contrapondo-se assim ao mecanismo de clearance mucociliar e, portanto, aumentar o tempo de contacto com a mucosa nasal e a absorção do fármaco.

A incorporação de fenitoína não revelou um efeito considerável na viscosidade, ao contrário do que aconteceu com a adição de quitosano. No entanto, é altamente provável que a redução na viscosidade aparente reportada deverá ter tido origem na filtração efetuada, tendo ficado retidas não só as partículas de quitosano mas também gotículas de maiores dimensões presentes nas amostras não filtradas.

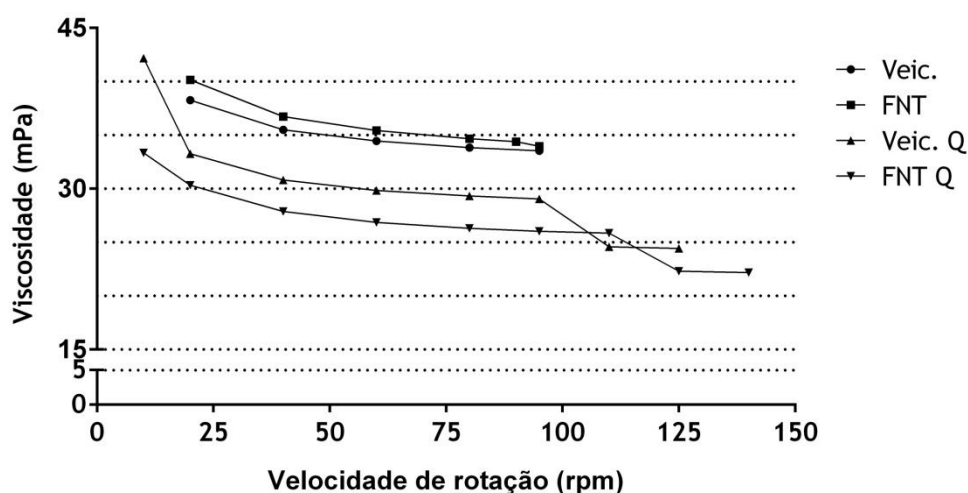


Figura 3.20 Variação da viscosidade da nanoemulsão 8.6 (8:21,33:10,67:60; O:S:Co-S:A, %m/m) após adição de fenitoína e/ou quitosano.

Veic. - veículo; FNT - formulação com fenitoína; Veic. Q - veículo com quitosano; FNT Q - formulação com fenitoína e quitosano; O - óleo; S - surfactante; Co-S - co-surfactante; A - água.

Os valores de pH obtidos das nanoemulsões 8.6 na presença de quitosano, sem e com fenitoína foram $6,97 \pm 0,06$ e $6,93 \pm 0,04$, respetivamente ($p=0,5185$). Apesar destes resultados estarem levemente acima da gama de pH reportada para a mucosa nasal (4,5-6,5)⁽²⁴⁾, não será de esperar que este fator origine uma reação adversa.

3.5. Conclusão

No presente projeto, visou-se o desenvolvimento e otimização de uma nanoemulsão para administração intranasal, usando fenitoína como fármaco modelo.

A partir da análise da literatura, nomeadamente do grupo mais representativo de microemulsões não mucoadesivas, foi possível evidenciar uma correlação entre o desenho dos estudos de biodistribuição (t (h)) e os resultados de entrega direcionada ao cérebro (DTE% e DTP%).

Quanto mais prolongado fosse o estudo mais elevados eram os valores destes índices. Apesar do possível enviesamento resultante da correlação referida, foi possível verificar que o DTP% se mostrou negativamente influenciado pelo aumento da proporção de Co-S na formulação. Adicionalmente, a adição de um agente mucoadesivo é um importante fator a considerar na formulação de nanoemulsões, uma vez que, em média, melhora tanto a entrega direcionada como a biodisponibilidade cerebral relativa.

Quanto ao trabalho experimental, foi possível concluir que a fenitoína, apesar de ter baixa solubilidade aquosa, não apresenta um logP muito elevado, ($XLogP3 = 2,5^{(47)}$), sendo melhor solubilizada em fases oleosas de maior polaridade relativa, como o Imwitor 948. Foi possível emulsionar esta fase oleosa na concentração de 8%, em 60% de água, com 32% de uma mistura de Kolliphor® RH 40 e Transcutol, na razão de 2:1, originando assim uma nanoemulsão O/A com um baixo tamanho médio de gotícula, correspondendo a duas populações distintas de 118 nm (9,6%) e 20 nm (90,4%). Este veículo demonstrou um comportamento típico de um fluido não newtoniano do tipo pseudoplástico e viscosidade $36,3 \pm 0,6$ mPa à velocidade de cisalhamento de 23 Pa, que são características favoráveis à administração nasal. Enquanto que o tamanho nanométrico e o comportamento pseudoplástico e relativamente viscoso da preparação são favoráveis à estabilidade física da formulação, a falta de homogeneidade de tamanhos e potencial zeta próximo da neutralidade não são.

Um facto importante é que, neste veículo, apenas foi possível incorporar um máximo de 3,33 mg/mL de fenitoína, o que se revela uma concentração bastante baixa, que pode pôr em causa a sua aplicabilidade na prática clínica. Desta forma, deverão ser feitos esforços no sentido de aumentar a carga desta substância ativa na formulação, por exemplo pela procura de uma fase oleosa com maior capacidade de solubilização de fenitoína, visto se ter constatado que a apresentada pelo excipiente oleoso utilizado era relativamente baixa (3,82 mg/g). Por outro lado, uma outra estratégia a aplicar poderá ser uma nova fase de otimização da formulação de maneira a aumentar a incorporação de Imwitor nesta nanoemulsão, incrementando assim a quantidade de fenitoína passível de ser solubilizada.

Um outro inconveniente que emergiu neste estudo de formulação foi a baixa dissolução de quitosano na nanoemulsão. Contudo, o mesmo poderá ser ultrapassado com recurso a um tampão com características acídicas, favorável também pela compatibilidade com o pH fisiológico da mucosa nasal.

Uma vez ultrapassados estes obstáculos, as perspetivas de trabalho futuro incluem a realização de ensaios *in vitro* de modo a averiguar a capacidade de libertação da fenitoína e de permeação da mucosa nasal, avaliação da sua estabilidade, assim como a avaliação de possíveis efeitos tóxicos que este sistema poderá provocar. Posteriormente, dever-se-á considerar a possibilidade de realizar ensaios de biodistribuição *in vivo* em modelos animais, de modo a

constatar o real efeito que a formulação pode ter no direcionamento cerebral da fenitoína por via intranasal.

Bibliografia

Capítulo 1

1. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto de 2007. Legislação Farmacêutica Compilada; 2007
2. Ordem dos Farmacêuticos. *Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos*. Disponível em:
http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/NORMATIVO/NACIONAL/CodigoDeontologico_OF.pdf (acedido em abril de 2015)
3. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto de 2006. Legislação Farmacêutica Compilada; 2006
4. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro de 2008. Legislação Farmacêutica Compilada; 2008
5. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.. Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro de 2008. Legislação Farmacêutica Compilada; 2008
6. Ordem dos Farmacêuticos. *Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária*. 3ª Edição (2009)
7. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.. Decreto-Lei n.º 15/93, de 23 de janeiro de 1993. Legislação Farmacêutica Compilada; 1993
8. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.; “Margens de Comercialização em Portugal”. Disponível em:
https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/APROVACAO_PRECOS/PEDIDOS_APROV_GENERICOS/C5D09EFBEAB3F70FE040A8C041290DB2 (acedido em abril de 2015)
9. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho de 2008. Legislação Farmacêutica Compilada; 2008
10. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Disponível em:
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/PRESCRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/Normas_dispensa.pdf (acedido em abril de 2015)
11. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. Disponível em:

[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/PRES
CRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/Normas_prescricao.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/PRES
CRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/Normas_prescricao.pdf) (acedido em abril de 2015)

12. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.. Despacho n.º 13020/2011, de 20 de setembro de 2011. Legislação Farmacêutica Compilada; 2011
13. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.. Deliberação n.º 70/CD/2012. Legislação Farmacêutica Compilada; 2012
14. Resumo das Características do Medicamento do medicamento Cordarone 200 mg aprovado pelo INFARMED. 2014
15. Resumo das Características do Medicamento do medicamento Lanoxin 0,25 mg aprovado pelo INFARMED. 2011
16. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.. Portaria n.º 594/2004, de 02 de junho de 2004. Legislação Farmacêutica Compilada; 2004
17. Formulário Galénico Português. Monografia A.II.1. (2001)
18. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril de 2004. Legislação Farmacêutica Compilada; 2004
19. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.. Portaria n.º 769/2004, de 01 de julho de 2004. Legislação Farmacêutica Compilada; 2004
20. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.. Portaria n.º 1427/2007, de 02 de novembro de 2004. Legislação Farmacêutica Compilada; 2004
21. Norma da Direção-Geral de Saúde sobre Hipertensão Arterial. 2013
22. Norma da Direção-Geral de Saúde sobre a Abordagem Terapêutica das Dislipidemias. 2013
23. www.valormed.pt (acedido em abril de 2015)

Capítulo 2

1. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E.; Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.10, Conferência de medicamentos/outras produtos farmacêuticos entrados nos Serviços Farmacêuticos; 2ª Edição (2ª Revisão)
2. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Manual da Farmácia Hospitalar: Ministério da Saúde; Março 2005
3. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E.; Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.22, Conferência da entradas de medicamentos; 1ª Edição
4. Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar. Boas Práticas de Farmácia Hospitalar: Ordem dos Farmacêuticos; 1999

5. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E.; Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.08, Armazenamento e Distribuição - atividades desenvolvidas; 1ª Edição (1ª Revisão)
6. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E.; Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.11, Controlo dos stocks e validades dos armazéns dos Serviços Farmacêuticos; 2ª Edição (2ª Revisão)
7. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E.; Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.28, Distribuição semiautomática (Pyxis™); 2ª Edição (1ª Revisão)
8. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E.; Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.08, Distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos; 4ª Edição (1ª Revisão)
9. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E.; Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.04, Dispensa de medicamentos em ambulatório; 4ª Edição (1ª Revisão)
10. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.. Despacho n.º 18419/2010, de 02 de dezembro de 2010. Legislação Farmacêutica Compilada; 2010
11. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.. Decreto-Lei n.º 15/93, de 23 de janeiro de 1993. Legislação Farmacêutica Compilada; 1993
12. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E.; Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.26, Circuito de estupefacientes e psicotrópicos; 3ª Edição (1ª Revisão)
13. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.. Despacho n.º 1051/2000, de 14 de setembro de 2000. Legislação Farmacêutica Compilada; 2000
14. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E.; Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.05, Circuito de medicamentos hemoderivados; 1ª Edição (2ª Revisão)
15. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E.; Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.13, Dispensa da Talidomida; 1ª Edição (1ª Revisão)
16. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E.; Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.25, Processo de farmacotecnia; 1ª Edição (1ª Revisão)
17. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.. Decreto-Lei n.º 90/2004, de 20 de abril de 2004. Legislação Farmacêutica Compilada; 2004
18. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril de 2004. Legislação Farmacêutica Compilada; 2004
19. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.. Portaria n.º 594/2004, de 02 de junho de 2004. Legislação Farmacêutica Compilada; 2004
20. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E.; Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.30, Processo de farmacocinética clínica; 1ª Edição (1ª Revisão)

21. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.. Lei n.º 21/2014, de 16 de abril de 2014. Legislação Farmacêutica Compilada; 2014
22. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E.; Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.30, Processo de ensaios clínicos; 2ª Edição
23. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.. Decreto-Lei n.º 242/2002, de 05 de novembro de 2002. Legislação Farmacêutica Compilada; 2002
24. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E.; Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.06, Processo de informação de medicamentos; 1ª Edição (2ª Revisão)

Capítulo 3

1. Illum L. Transport of drugs from the nasal cavity to the central nervous system. *Eur J Pharm Sci.* 2000;11(1):1-18.
2. Chapman CD, Frey II WH, Craft S, Danielyan L, Hallschmid M, Schiöth HB, et al. Intranasal treatment of central nervous system dysfunction in humans. *Pharm Res.* 2013;30:2475-84.
3. Pardeshi CV, Belgamwar VS. Direct nose to brain drug delivery via integrated nerve pathways bypassing the blood-brain barrier: an excellent platform for brain targeting. *Expert Opin Drug Deliv.* 2013;9:57-72.
4. Dhuria S V., Hanson LR, Frey II WH. Intranasal Delivery to the Centrous Nervous System: Mechanisms and Experimental Considerations. *J Pharm Sci.* 2010;99(4):4215-27.
5. Jogani V, Jinturkar K, Vyas T, Misra A. Recent patents review on intranasal administration for CNS drug delivery. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* 2008;2(1):25-40.
6. Jain N, Akhter S, Jain GK, Khan ZI, Khar RK, Ahmad FJ. Antiepileptic Intranasal Amiloride Loaded Mucoadhesive Nanoemulsion: Development and Safety Assessment. *J Biomed Nanotechnol.* 2011;7(1):142-3.
7. Carvalho FC, Barbi MS, Sarmiento VH V, Chiavacci L a, Netto FM, Gremião MPD. Surfactant systems for nasal zidovudine delivery: structural, rheological and mucoadhesive properties. *J Pharm Pharmacol.* 2010;62:430-9.
8. Kumar M, Pathak K, Misra A. Formulation and Characterization of Nanoemulsion-Based Drug Delivery System of Risperidone. *Drug Dev Ind Pharm.* 2009;35(4):387-95.
9. Tadros T, Izquierdo P, Esquena J, Solans C. Formation and stability of nano-emulsions. *Adv Colloid Interface Sci.* 2004;108-109:303-18.
10. Gibaud S, Attivi D. Microemulsions for oral administration and their therapeutic applications. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012;9(8):937-51.

11. Aulton ME, Taylor KMG. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 4th ed. Churchill Livingstone - Elsevier; 2013.
12. Formariz TP, Urban MCC, Júnior AADS, Gremião MPD, Oliveira AG De. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos. Rev Bras Ciências Farm. 2005;41(03):301-13.
13. Prista LN, Alves AC, Morgado R, Lobo JS. Tecnologia Farmacêutica - Volume I. 8ª ed. Fundação Calouste Gulbenkian; 2011.
14. Azeem A, Rizwan M, Ahmad FJ, Iqbal Z, Khar RK, Aqil M, et al. Nanoemulsion components screening and selection: a technical note. AAPS PharmSciTech. 2009;10(1):69-76.
15. Anton N, Vandamme TF. Nano-emulsions and micro-emulsions: Clarifications of the critical differences. Pharm Res. 2011;28(5):978-85.
16. Jain R, Patravale VB. Development and Evaluation of Nitrendipine Nanoemulsion for Intranasal Delivery. J Biomed Nanotechnol. 2009;5(1):62-8.
17. Foye WO, Lemke TL, Williams DA. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
18. Vajda FJE, Eadie MJ. The clinical pharmacology of traditional antiepileptic drugs. Epileptic Disord. 2014;16(4):395-408.
19. Atef E, Belmonte A a. Formulation and in vitro and in vivo characterization of a phenytoin self-emulsifying drug delivery system (SEDDS). Eur J Pharm Sci. 2008;35(4):257-63.
20. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. McGraw Hill Education; 2015.
21. Al-Mufti F, Claassen J. Neurocritical Care: Status Epilepticus Review. Crit Care Clin. Elsevier Inc; 2014;30(4):751-64.
22. <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>. (acedido em setembro de 2015)
23. Jogani V V, Shah PJ, Mishra P, Mishra AK, Misra AR. Intranasal Mucoadhesive Microemulsion of Tacrine to Improve Brain Targeting. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2008;22(2):116-24.
24. Shah BM, Misra M, Shishoo CJ, Padh H. Nose to brain microemulsion-based drug delivery system of rivastigmine: formulation and ex-vivo characterization. Drug Deliv. 2014;1-13.
25. Abdel-Bar HM, Abdel-Reheem AY, Awad GAS, Mortada ND. Evaluation of Brain Targeting and Mucosal Integrity of Nasally Administrated Nanostructured Carriers of a CNS Active Drug , Clonazepam. J Pharm Pharm Sci. 2013;16(3):456-69.
26. Bshara H, Osman R, Mansour S, El-Shamy AEH a. Chitosan and cyclodextrin in intranasal microemulsion for improved brain buspirone hydrochloride pharmacokinetics in rats. Carbohydr Polym. Elsevier Ltd.; 2014;99:297-305.

27. Kumar M, Misra A, Mishra AK, Mishra P, Pathak K. Mucoadhesive nanoemulsion-based intranasal drug delivery system of olanzapine for brain targeting. *J Drug Target.* 2008;16(10):806-14.
28. Kumar M, Misra A, Babbar a. K, Mishra a. K, Mishra P, Pathak K. Intranasal nanoemulsion based brain targeting drug delivery system of risperidone. *Int J Pharm.* 2008;358(1-2):285-91.
29. Patel RB, Patel MR, Bhatt KK, Patel BG, Gaikwad R V. Evaluation of brain targeting efficiency of intranasal microemulsion containing olanzapine: pharmacodynamic and pharmacokinetic consideration. *Drug Deliv.* 2014;1-9.
30. Patel RB, Patel MR, Bhatt KK, Patel BG, Gaikwad R V. Microemulsion-based drug delivery system for transnasal delivery of Carbamazepine: preliminary brain-targeting study. *Drug Deliv.* 2014;1-7.
31. Patel MR, Patel RB, Bhatt KK, Patel BG, Gaikwad R V. Paliperidone microemulsion for nose-to-brain targeted drug delivery system: pharmacodynamic and pharmacokinetic evaluation. *Drug Deliv.* 2014;1-9.
32. Sharma G, Mishra AK, Mishra P, Misra A. Intranasal Cabergoline: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Studies. *AAPS PharmSciTech.* 2009;10(4):1321-30.
33. Vyas TK, Babbar AK, Sharma RK, Misra A. Intranasal mucoadhesive microemulsions of zolmitriptan: Preliminary studies on brain-targeting. *J Drug Target.* 2005;13(5):317-24.
34. Vyas TK, Babbar AK, Sharma RK, Singh S, Misra A. Intranasal Mucoadhesive Microemulsions of Clonazepam: Preliminary Studies on Brain Targeting. *J Pharm Sci.* 2006;95(3):570-80.
35. Vyas TK, Babbar AK, Sharma RK, Singh S, Misra A. Preliminary Brain-targeting Studies on Intranasal Mucoadhesive Microemulsions of Sumatriptan. *AAPS PharmSciTech.* 2006;7(1):E1-9.
36. Saleh G a. Charge-transfer complexes of barbiturates and phenytoin. *Talanta.* 1998;46(1):111-21.
37. Florence K, Manisha L, Kumar BA, Ankur K, Kumar MA, Ambikanandan M. Intranasal Clobazam Delivery in the Treatment of Status Epilepticus. *J Pharm Sci.* 2011;100(2):4215-27.
38. Kaur P, Kim K. Pharmacokinetics and brain uptake of diazepam after intravenous and intranasal administration in rats and rabbits. *Int J Pharm.* 2008;364(1):27-35.
39. Zhang Q, Jiang X, Jiang W, Lu W, Su L, Shi Z. Preparation of nimodipine-loaded microemulsion for intranasal delivery and evaluation on the targeting efficiency to the brain. *Int J Pharm.* 2004;275(1-2):85-96.
40. Yu C, Gu P, Zhang W, Cai C, He H, Tang X. Evaluation of submicron emulsion as vehicles for rapid-onset intranasal delivery and improvement in brain targeting of zolmitriptan. *Drug Deliv.* 2011;18(8):578-85.

41. Lalani J, Baradia D, Lalani R, Misra A. Brain targeted intranasal delivery of tramadol: comparative study of microemulsion and nanoemulsion. *Pharm Dev Technol.* 2014;1-10.
42. Pillai CKS, Paul W, Sharma CP. Chitin and chitosan polymers: Chemistry, solubility and fiber formation. *Prog Polym Sci.* 2009;34(7):641-78.
43. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5283468#section=Chemical-and-Physical-Properties>. (acedido em setembro de 2015)
44. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5363234#section=Chemical-and-Physical-Properties>. (acedido em setembro de 2015)
45. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10850#section=Chemical-and-Physical-Properties>. (acedido em setembro de 2015)
46. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/69310#section=Chemical-and-Physical-Properties>. (acedido em setembro de 2015)
47. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1775#section=Chemical-and-Physical-Properties>. (acedido em setembro de 2015)

Anexos

Anexo 1.1.

Modelo da ficha de preparação de medicamentos manipulados.



Ficha de Preparação

Medicamento: _____

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contém _____ g (ml) de _____

Forma farmacêutica: _____ Data de preparação: _____

Número do lote: _____ Quantidade a preparar: _____

Matérias-primas	Lote nº	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (ou ml, ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data

Preparação

Rubrica do Operador

1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	

Rubrica do Director Técnico

Data

Anexo 2.2.

Modelo de requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados

Número de série _____

VIAFARMÁCIA

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO (Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos ^(*))

HOSPITAL _____ SERVIÇO _____

Médico _____ (Nome legível)	Identificação do doente (nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)	Quadro A
N.º Mec. _____ ou Vinheta		
Assinatura _____		
Data ___/___/___		
<i>Apor etiqueta autocolante ctsógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas</i>		
REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (A preencher pelo médico)		
Hemoderivado _____		Quadro B
(Nome, forma farmacêutica, via de administração)		
Dose/Frequência _____	Duração do tratamento _____	
Diagnóstico/Justificação Clínica _____		

REGISTO de DISTRIBUIÇÃO N.º ___/___/___ (*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)				Quadro C
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado ___/___/___ Farmacêutico _____				N.º Mec. _____

(*) Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivado no serviço de Imunohemoterapia

Recebido ___/___/___ Serviço requisitante _____ N.º Mec. _____
(Assinatura)

I. Instruções relativas à documentação: A requisição, constituída por 2 vias (VIAFARMÁCIA E VIASERVIÇO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos. VIASERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente. VIAFARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. <u>Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da viafarmácia, poderá ser feito pelos serviços de imunohemoterapia.</u>
II. Instruções relativas ao produto medicamentoso: a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante. b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Conforme o estipulado no Despacho n.º 1051/2000, de 14 de setembro.

Anexo 2.3.

Protocolos de quimioterapia iniciados durante o meu estágio no setor de farmacotecnia no CHCB.

Data	Serviço	Nome do protocolo	Composição do protocolo	Diagnóstico
04 de maio	Quimioterapia	Paclitaxel / Carboplatina (AUC6)	Ranitidina 50mg (endovenoso) Clemastina 2mg (endovenoso) Dexametasona 10mg (endovenoso - 15 minutos) Ondansetrom 8mg (endovenoso - 15 minutos) Paclitaxel 278.25mg diluído em 250mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 3 horas) Carboplatina 696.92mg diluída em 500mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 1 hora)	Neoplasia do Ovário
04 de maio	Quimioterapia	CMF-Mama	Dexametasona 5mg (endovenoso - 15 minutos) Ondansetrom 8mg (endovenoso - 15 minutos) Ciclofosfamida 1000mg diluída em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 15 minutos) Metotrexato 65mg diluído em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 15 minutos) Fluorouracilo 1000mg diluído em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 15 minutos)	Neoplasia da Mama

Data	Serviço	Nome do protocolo	Composição do protocolo	Diagnóstico
04 de maio	Quimioterapia	Gramont	<p>Ondansetrom 8mg diluído em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 15 minutos) - Dia 1 e Dia 2</p> <p>Levofolinato dissódico 182mg diluído em 250mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 30 minutos) - Dia 1 e Dia 2</p> <p>Fluorouracilo 728mg (bólus IV - 2 minutos) - Dia 1 e Dia 2</p> <p>Fluorouracilo 2184mg diluído em 52.32mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 48 horas) - Dia 1 e Dia 2</p>	Neoplasia Gástrica
04 de maio	Quimioterapia	Folfox 4 Na	<p>Dexametasona 10mg (endovenoso - 15 minutos) - Dia 1</p> <p>Ondansetrom 8mg (endovenoso - 15 minutos) - Dia 1</p> <p>Dexametasona 5mg (endovenoso - 15 minutos) - Dia 2</p> <p>Metoclopramida 10mg (endovenoso - 15 minutos) - Dia 2</p> <p>Oxaliplatina 155.55mg diluída em 500mL de Glucose 50mg/mL (endovenoso - 2 horas) - Dia 1</p> <p>Levofolinato dissódico 183mg diluído em 250mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 30 minutos) - Dia 1 e Dia 2</p> <p>Fluorouracilo 732mg - Dia 1 e Dia 2</p> <p>Fluorouracilo 2196mg diluído em 44.08mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 44 horas) - Dia 1</p>	Neoplasia do Cólon

Data	Serviço	Nome do protocolo	Composição do protocolo	Diagnóstico
04 de maio	Quimioterapia	Folfox 4 Na	<p>Dexametasona 10mg (endovenoso - 15 minutos) - Dia 1</p> <p>Ondansetrom 8mg (endovenoso - 15 minutos) - Dia 1</p> <p>Dexametasona 5mg (endovenoso - 15 minutos) - Dia 2</p> <p>Metoclopramida 10mg (endovenoso - 15 minutos) - Dia 2</p> <p>Oxaliplatina 151.3mg diluída em 500mL de Glucose 50mg/mL (endovenoso - 2 horas) - Dia 1</p> <p>Levofolinato dissódico 178mg diluído em 250mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 30 minutos) - Dia 1 e Dia 2</p> <p>Fluorouracilo 712mg - Dia 1 e Dia 2</p> <p>Fluorouracilo 2136mg diluído em 45.28mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 44 horas) - Dia 1 e Dia 2</p>	Neoplasia do Reto Metastizada
04 de maio	Quimioterapia	Folfox 6 Na	<p>Dexametasona 10mg (endovenoso - 15 minutos) - Dia 1</p> <p>Ondansetrom 8mg (endovenoso - 15 minutos) - Dia 1</p> <p>Oxaliplatina 201mg diluída em 500mL de Glucose 50mg/mL (endovenoso - 2 horas) - Dia 1</p> <p>Levofolinato dissódico 402mg diluído em 250mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 30 minutos) - Dia 1</p> <p>Fluorouracilo 804mg - Dia 1</p> <p>Fluorouracilo 4824mg diluído em 92mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 46 horas) - Dia 1 e Dia 2</p>	Neoplasia do Cólon Metastizada

Data	Serviço	Nome do protocolo	Composição do protocolo	Diagnóstico
05 de maio	Hematologia	COP 21 Dias	Ondansetrom 8mg (endovenoso) - Dia 1 Ciclofosfamida 1480mg diluída em 500mL de Glucose 50mg/mL (endovenoso - 1 hora) - Dia 1 Vincristina 2mg diluída em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 10 minutos) - Dia 1 Ranitidina 300mg (oral) - Dia 1 Prednisolona 120mg (oral) - Dia 2, Dia 3, Dia 4 e Dia 5	Linfoma não Hodgkin
05 de maio	Hematologia	R-COP 21 Dias	Paracetamol 1000mg (endovenoso) - Dia 1 Clemastina 2mg (endovenoso) - Dia 1 Rituximab 700mg diluído em 500mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 2.5 horas) - Dia 1 Ondansetrom 8mg (endovenoso) - Dia 1 Ciclofosfamida 1400mg diluída em 500mL de Glucose 50mg/mL (endovenoso - 1 hora) - Dia 1 Vincristina 2mg diluída em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 10 minutos) - Dia 1 Ranitidina 300mg (oral) - Dia 1 Prednisolona 120mg (oral) - Dia 2, Dia 3, Dia 4 e Dia 5	Leucemia Linfoide Crónica
05 de maio	Reumatologia	Metotrexato - Artrite Reumatoide	Metotrexato 15mg (subcutâneo)	Artrite Reumatoide

Data	Serviço	Nome do protocolo	Composição do protocolo	Diagnóstico
05 de maio	Quimioterapia	Trastuzumab	Clemastina 2mg (endovenoso) Ranitidina 50mg (endovenoso) Dexametasona 5mg (endovenoso) Trastuzumab 468mg diluído em 250mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 30 minutos)	Neoplasia da Mama
05 de maio	Quimioterapia	Trastuzumab	Clemastina 2mg (endovenoso) Ranitidina 50mg (endovenoso) Dexametasona 5mg (endovenoso) Trastuzumab 390mg diluído em 250mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 30 minutos)	Neoplasia da Mama
05 de maio	Quimioterapia	Trastuzumab	Clemastina 2mg (endovenoso) Ranitidina 50mg (endovenoso) Dexametasona 5mg (endovenoso) Trastuzumab 414mg diluído em 250mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 30 minutos)	Neoplasia da Mama
05 de maio	Oftalmologia	Bevacizumab	Bevacizumab 2mg (intravítreo)	Edema da mácula
05 de maio	Oftalmologia	Bevacizumab	Bevacizumab 2mg (intravítreo)	Edema da mácula
05 de maio	Oftalmologia	Bevacizumab	Bevacizumab 2mg (intravítreo)	Edema da mácula

Data	Serviço	Nome do protocolo	Composição do protocolo	Diagnóstico
05 de maio	Reumatologia	Metotrexato - Artrite Reumatoide	Metotrexato 15mg (subcutâneo)	Artrite Reumatoide
06 de maio	Pneumologia	Carboplatina / Etoposido	500 mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 30 minutos prévios à administração) - Dia 1, Dia 2 e Dia 3 Dexametasona 10mg diluída em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 30 minutos) - Dia 1, Dia 2 e Dia 3 Ondansetrom 8mg diluído em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 20 minutos) Ranitidina 50mg (endovenoso) - Dia 1, Dia 2 e Dia 3 Hidroxizina 50mg (intramuscular) - Dia 1, Dia 2 e Dia 3 Carboplatina 509.86mg diluída em 500mL de Glucose 50mg/mL (endovenoso - 30 minutos) - Dia 1 Etopósido 192mg diluído em 500mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 30 minutos) - Dia 1, Dia 2 e Dia 3	Carcinoma Pulmonar de Pequenas Células
06 de maio	Reumatologia	Metotrexato - Artrite Reumatoide	Metotrexato 25mg (subcutâneo)	Artrite Reumatoide
06 de maio	Pneumologia	Vinorelbine Oral (60mg/m ²)	Vinorelbina 93.6mg (oral)	Adenocarcinoma do Pulmão

Data	Serviço	Nome do protocolo	Composição do protocolo	Diagnóstico
06 de maio	Pneumologia	Carboplatina / Vinorelbina Oral	500mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 30 minutos antes da quimioterapia) - Dia 1 e Dia 8 Dexametasona 10mg (endovenoso) - Dia 1 e Dia 8 Ondansetrom 8mg diluído em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 20 minutos) - Dia 1 e Dia 8 Carboplatina 443.11mg diluída em 100mL de Glucose 50mg/mL (endovenoso - 30 minutos) - Dia 1 Vinorelbina 117.6mg (oral) - Dia 1 e Dia 8	Carcinoma Epidermoide do Pulmão
06 de maio	Pneumologia	Carboplatina / Vinorelbina Oral	500mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 30 minutos antes da quimioterapia) - Dia 1 e Dia 8 Dexametasona 10mg (endovenoso) - Dia 1 e Dia 8 Ondansetrom 8mg diluído em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 20 minutos) - Dia 1 e Dia 8 Carboplatina 377.4mg diluída em 100mL de Glucose 50mg/mL (endovenoso - 30 minutos) - Dia 1 Vinorelbina 94.2mg (oral) - Dia 1 e Dia 8	Carcinoma Epidermoide do Pulmão

Data	Serviço	Nome do protocolo	Composição do protocolo	Diagnóstico
06 de maio	Pneumologia	Carboplatina / Vinorelbina Oral	500mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 30 minutos antes da quimioterapia) - Dia 1 e Dia 8 Dexametasona 10mg (endovenoso) - Dia 1 e Dia 8 Ondansetrom 8mg diluído em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 20 minutos) - Dia 1 e Dia 8 Carboplatina 515.49mg diluída em 100mL de Glucose 50mg/mL (endovenoso - 30 minutos) - Dia 1 Vinorelbina 115.8mg (oral) - Dia 1 e Dia 8	Adenocarcinoma do Pulmão - estadio IV
06 de maio	Quimioterapia	Folfox 4 Na	Dexametasona 10mg (endovenoso - 15 minutos) - Dia 1 Ondansetrom 8mg (endovenoso - 15 minutos) - Dia 1 Dexametasona 5mg (endovenoso - 15 minutos) - Dia 2 Metoclopramida 10mg (endovenoso - 15 minutos) - Dia 2 Oxaliplatina 150mg diluída em 500mL de Glucose 50mg/mL (endovenoso - 2 horas) - Dia 1 Levofolinato dissódico 187mg diluído em 250mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 30 minutos) - Dia 1 e Dia 2 Fluorouracilo 748mg (endovenoso) - Dia 1 e Dia 2 Fluorouracilo 2244mg diluído em 43.12mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 44 horas) - Dia 1	Neoplasia do Cólon
07 de maio	Reumatologia	Metotrexato - Artrite Reumatoide	Metotrexato 25mg (subcutâneo)	Artrite Reumatoide

Data	Serviço	Nome do protocolo	Composição do protocolo	Diagnóstico
07 de maio	Reumatologia	Metotrexato - Artrite Reumatoide	Metotrexato 25mg (subcutâneo)	Artrite Reumatoide
07 de maio	Reumatologia	Metotrexato - Artrite Reumatoide	Metotrexato 25mg (subcutâneo)	Artrite Reumatoide
07 de maio	Neurologia	Alglucosidase Alfa	Alglucosidase Alfa 1320mg diluída em 250mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL	Doença de Pompe
07 de maio	Neurologia	Alglucosidase Alfa	Alglucosidase Alfa 720mg diluída em 250mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL	Doença de Pompe
07 de maio	Hematologia	Cybord (ciclos 3-4)	Bortezomib 2.3mg (subcutâneo) - Dia 1, Dia 8, Dia 15 e Dia 22 Ciclofosfamida 400mg (oral) - Dia 1, Dia 8, Dia 15 e Dia 22 Dexametasona 50mg (endovenoso) - Dia 1, Dia 8, Dia 15 e Dia 22	Mieloma Múltiplo
08 de maio	Urologia	Imuno BCG	Bacilo Calmette-Guerin 1U diluído em 50mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (intravesical)	Neoplasia maligna da bexiga
08 de maio	Urologia	Imuno BCG	Bacilo Calmette-Guerin 1U diluído em 50mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (intravesical)	Neoplasia maligna da bexiga
08 de maio	Reumatologia	Metotrexato - Artrite Reumatoide	Metotrexato 25mg (subcutâneo)	Artrite Reumatoide

Data	Serviço	Nome do protocolo	Composição do protocolo	Diagnóstico
11 de maio	Quimioterapia	ECF	<p>1000mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 2 horas)</p> <p>Dexametasona 10mg (endovenoso - 15 minutos)</p> <p>Ondansetrom 8mg (endovenoso - 15 minutos)</p> <p>Cisplatina 84.5mg diluída em 500mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 2 horas)</p> <p>250mL de Manitol 200mg/mL (endovenoso - 2 horas)</p> <p>Cloreto de Potássio 20mEq e Sulfato de Magnésio 2000mg diluídos em 1000mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 1 hora)</p> <p>Epirrubicina 84.5mg diluída em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 15 minutos)</p> <p>Fluorouracilo 338mg diluído em 5.24mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 504 horas)</p>	Neoplasia Gástrica
11 de maio	Quimioterapia	Folfox 6 Na	<p>Dexametasona 10mg (endovenoso - 15 minutos)</p> <p>Ondansetrom 8mg (endovenoso - 15 minutos)</p> <p>Oxaliplatina 150mg diluída em 500mL de Glucose 50mg/mL (endovenoso - 2 horas)</p> <p>Levofolinato dissódico 300 mg diluído em 250mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 30 minutos)</p> <p>Fluorouracilo 650mg (endovenoso)</p> <p>Fluorouracilo 4000mg diluído em 12mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 46 horas)</p>	Neoplasia do Reto Metastizada

Data	Serviço	Nome do protocolo	Composição do protocolo	Diagnóstico
11 de maio	Quimioterapia	Folfox 6 Na	Dexametasona 10mg (endovenoso - 15 minutos) Ondansetrom 8mg (endovenoso - 15 minutos) Oxaliplatina 180mg diluída em 500mL de Glucose 50mg/mL (endovenoso - 2 horas) Levofolinato dissódico 350 mg diluído em 250mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 30 minutos) Fluorouracilo 700mg (endovenoso) Fluorouracilo 4000mg diluído em 12mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 46 horas)	Neoplasia do Reto Metastizada
11 de maio	Quimioterapia	Cetuximab / Irinotecano	Clemastina 2mg (endovenoso) - Dia 1 e Dia 8 Dexametasona 10mg (endovenoso) - Dia 1 e Dia 8 Cetuximab 545mg diluído em 1000mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 90 minutos) - Dia 1 e Dia 8 Ondansetrom 8mg (endovenoso) - Dia 1 Atropina 0.25mg (subcutâneo) - Dia 1 Irinotecano 392.4mg diluído em 500mL de Glucose 50mg/mL (endovenoso - 30 minutos) - Dia 1	Neoplasia do Reto

Data	Serviço	Nome do protocolo	Composição do protocolo	Diagnóstico
11 de maio	Quimioterapia	Cetuximab / Irinotecano	Clemastina 2mg (endovenoso) - Dia 1 e Dia 8 Dexametasona 10mg (endovenoso) - Dia 1 e Dia 8 Cetuximab 407.5mg diluído em 1000mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 90 minutos) - Dia 1 e Dia 8 Ondansetrom 8mg (endovenoso) - Dia 1 Atropina 0.25mg (subcutâneo) - Dia 1 Irinotecano 293.4mg diluído em 500mL de Glucose 50mg/mL (endovenoso - 30 minutos) - Dia 1	Neoplasia do Reto Metastizada
11 de maio	Urologia	EP	500mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 60 minutos) - Dia 1 a Dia 5 10mL de Sulfato de Magnésio diluídos em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso) - Dia 1 Dexametasona 10mg diluída em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 15 minutos) - Dia 1 a Dia 5 Ondansetrom 8mg diluído em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 15 minutos) - Dia 1 a Dia 5 Cisplatina 27.2mg diluída em 250mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 60 minutos) - Dia 1 a Dia 5 50mL de Manitol 200mg/mL (endovenoso - 60 minutos) - Dia 1 a Dia 5 20mL de Cloreto de Potássio diluídos em 500mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 60 minutos) - Dia 1 a Dia 5 Etopósido 136mg diluído em 500mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 30 minutos) - Dia 1 a Dia 5	Neoplasia do Testículo

Data	Serviço	Nome do protocolo	Composição do protocolo	Diagnóstico
12 de maio	Hematologia	R-CHOP/21Dias	Clemastina 2mg (endovenoso) - Dia 1 Paracetamol 1000mg (endovenoso) - Dia 1 Rituximab 650mg diluído em 500mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 2.5 horas) - Dia 1 Ondansetrom 8mg - Dia 1 Ciclofosfamida 1200mg diluída em 500mL de Glucose 50mg/mL (endovenoso - 60 minutos) - Dia 1 Doxorrubicina 83mg diluída em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 30 minutos) - Dia 1 Vincristina 2mg diluída em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 10 minutos) - Dia 1 Ranitidina 300mg - Dia 1 Prednisolona 100mg (oral) - Dia 2, Dia 3, Dia 4 e Dia 5	Linfoma não Hodgkin

Data	Serviço	Nome do protocolo	Composição do protocolo	Diagnóstico
12 de maio	Hematologia	R-CHOP/21Dias	Clemastina 2mg (endovenoso) - Dia 1 Paracetamol 1000mg (endovenoso) - Dia 1 Rituximab 650mg diluído em 500mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 2.5 horas) - Dia 1 Ondansetrom 8mg - Dia 1 Ciclofosfamida 1295mg diluída em 500mL de Glucose 50mg/mL (endovenoso - 60 minutos) - Dia 1 Doxorrubicina 85mg diluída em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 30 minutos) - Dia 1 Vincristina 2mg diluída em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 10 minutos) - Dia 1 Ranitidina 300mg - Dia 1 Prednisolona 100mg (oral) - Dia 2, Dia 3, Dia 4 e Dia 5	Linfoma não Hodgkin
12 de maio	Reumatologia	Metotrexato - Artrite Reumatoide	Metotrexato 15mg (subcutâneo)	Artrite Reumatoide

Data	Serviço	Nome do protocolo	Composição do protocolo	Diagnóstico
12 de maio	Quimioterapia	CMF-Mama	Dexametasona 5mg (endovenoso - 15 minutos) Ondansetrom 8mg (endovenoso - 15 minutos) Ciclofosfamida 950mg diluída em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 15 minutos) Metotrexato 60mg diluído em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 15 minutos) Fluorouracilo 950mg diluído em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 15 minutos)	Neoplasia da Mama Metastizada
12 de maio	Quimioterapia	Xelox	Capecitabina 1000mg (oral) - Dia 1 a Dia 14 Dexametasona 10mg diluída em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 15 minutos) - Dia 1 Ondansetrom 8mg diluído em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 15 minutos) - Dia 1 Oxaliplatina 150mg diluída em 500mL de Glucose 50mg/mL (endovenoso - 2 horas) - Dia 1	Neoplasia do cólon
12 de maio	Oftalmologia	Bevacizumab	Bevacizumab 2mg (intravitreo)	Edema da mácula
12 de maio	Oftalmologia	Bevacizumab	Bevacizumab 2mg (intravitreo)	Edema da mácula
12 de maio	Oftalmologia	Bevacizumab	Bevacizumab 2mg (intravitreo)	Edema da mácula
12 de maio	Oftalmologia	Bevacizumab	Bevacizumab 2mg (intravitreo)	Edema da mácula

Data	Serviço	Nome do protocolo	Composição do protocolo	Diagnóstico
12 de maio	Oftalmologia	Bevacizumab	Bevacizumab 2mg (intraviteo)	Edema da mácula
13 de maio	Reumatologia	Metotrexato - Artrite Reumatoide	Metotrexato 25mg (subcutâneo)	Artrite Reumatoide
13 de maio	Pneumologia	Pemetrexedo / Carboplatina	500mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 30 minutos) Dexametasona 10mg (endovenoso - 30 minutos) Ondansetrom 8mg diluído em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 15 minutos) Pemetrexedo 865mg diluído em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 10 minutos) Carboplatina 542.21mg diluída em 100mL de Glucose 50mg/mL (endovenoso - 30 minutos)	Adenocarcinoma Primitivo do Pulmão
13 de maio	Pneumologia	Pemetrexedo / Carboplatina	500mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 30 minutos) Dexametasona 10mg (endovenoso - 30 minutos) Ondansetrom 8mg diluído em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 15 minutos) Pemetrexedo 720mg diluído em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 10 minutos) Carboplatina 419.29mg diluída em 100mL de Glucose 50mg/mL (endovenoso - 30 minutos)	Adenocarcinoma do Pulmão - estadio IV

Data	Serviço	Nome do protocolo	Composição do protocolo	Diagnóstico
13 de maio	Quimioterapia	Gemox	Metoclopramida 10mg (endovenoso) - Dia 1 Gemcitabina 1750mg diluída em 500mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 100 minutos) - Dia 1 Dexametasona 10mg (endovenoso - 15 minutos) - Dia 2 Ondansetrom 8mg (endovenoso - 15 minutos) - Dia 2 Oxaliplatina 150mg diluída em 500mL de Glucose 50mg/mL (endovenoso - 120 minutos) - Dia 2	Neoplasia do Pâncreas
13 de maio	Pediatria	Metotrexato	Metotrexato 48mg (intramuscular)	Leucemia Linfoblástica Aguda
14 de maio	Reumatologia	Metotrexato - Artrite Reumatoide	Metotrexato 25mg (subcutâneo)	Artrite Reumatoide
14 de maio	Reumatologia	Metotrexato - Artrite Reumatoide	Metotrexato 25mg (subcutâneo)	Artrite Reumatoide
14 de maio	Reumatologia	Metotrexato - Artrite Reumatoide	Metotrexato 25mg (subcutâneo)	Artrite Reumatoide
14 de maio	Hematologia	Cybord (ciclos 3-4)	Bortezomib 2.2mg (subcutâneo - 5 minutos) - Dia 1, Dia 8, Dia 15 e Dia 22 Ciclofosfamida 500mg (oral) - Dia 1, Dia 8, Dia 15 e Dia 22 Dexametasona 50mg (endovenoso) - Dia 1, Dia 8, Dia 15 e Dia 22	Mieloma Múltiplo

Data	Serviço	Nome do protocolo	Composição do protocolo	Diagnóstico
14 de maio	Oftalmologia	Bevacizumab	Bevacizumab 2mg (intraviteo)	Edema da mácula
14 de maio	Oftalmologia	Bevacizumab	Bevacizumab 2mg (intraviteo)	Edema da mácula
14 de maio	Oftalmologia	Bevacizumab	Bevacizumab 2mg (intraviteo)	Edema da mácula
14 de maio	Oftalmologia	Bevacizumab	Bevacizumab 2mg (intraviteo)	Edema da mácula
14 de maio	Oftalmologia	Bevacizumab	Bevacizumab 2mg (intraviteo)	Edema da mácula
14 de maio	Reumatologia	Metotrexato - Artrite Reumatoide	Metotrexato 25mg (subcutâneo)	Artrite Reumatoide
15 de maio	Urologia	Imuno BCG	Bacilo Calmette-Guerin 1U diluído em 50mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (intravesical)	Neoplasia maligna da bexiga
15 de maio	Urologia	Imuno BCG	Bacilo Calmette-Guerin 1U diluído em 50mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (intravesical)	Neoplasia maligna da bexiga
15 de maio	Reumatologia	Metotrexato - Artrite Reumatoide	Metotrexato 25mg (subcutâneo)	Artrite Reumatoide

Data	Serviço	Nome do protocolo	Composição do protocolo	Diagnóstico
15 de maio	Pneumologia	Pemetrexedo / Carboplatina	500mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 30 minutos) Dexametasona 10mg (endovenoso - 30 minutos) Ondansetrom 8mg diluído em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 15 minutos) Pemetrexedo 875mg diluído em 100mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 10 minutos) Carboplatina 613.44mg diluída em 100mL de Glucose 50mg/mL (endovenoso - 30 minutos)	Adenocarcinoma do Pulmão - estadio IV

Nota: Apenas foram incluídos os protocolos iniciados no próprio dia.

Anexo 2.4.

Classificação dos fármacos citotóxicos de acordo com a sua agressividade tecidual após extravasão.

Vesicantes	Irritantes	Neutros	Não classificados
<ul style="list-style-type: none">• Amsacrina• Cisplatina• Dactinomicina• Daunorrubicina• Doxorrubicina• Epirubicina• Idarrubicina• Mecloretamina• Mitomicina• Mitoxantrona• Paclitaxel• Vinblastina• Vincristina• Vindesina• Vinorelbina• Trabectedina	<ul style="list-style-type: none">• Bendamustina• Bleomicina• Carboplatina• Carmustina• Ciclofosfamida• Dacarbazina• Daunorrubicina lipossomal• Docetaxel• Doxorrubicina lipossomal• Etoposido• Fluorouracilo• Ifosfamida• Oxaliplatina• Raltitrexedo• Teniposido• Tiotepa	<ul style="list-style-type: none">• Asparaginase• Citarabina• Cladribina• Fludarabina• Gemcitabina• Irinotecano• Melfalano• Metotrexato• Pentostatina• Topotecano	<ul style="list-style-type: none">• Azacitidina• Bussulfano• Cloforabina• Pemetrexedo• Temozolomida

Anexo 3.1.

Comunicação em painel apresentada no X Annual CICS-UBI Symposium, Covilhã, 6 e 7 de julho de 2015



MADEIRA R.^{1,2}, ANTUNES VIEGAS D.^{1,2}, SANTOS A.O.^{1,2}

¹ CICS-UBI – Health Sciences Research Centre, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal ² FCS – Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

Introduction

Phenytoin (PHT), an antiepileptic drug, must reach the central nervous system to act. The oral administration route is the most common one but it is not an optimal option for PHT. This happens because this drug has low water solubility as well as an erratic gastrointestinal absorption profile [1]. Given the existence of a direct nasal-brain connection [2] and since nasal delivery presents itself as a non-invasive and convenient administration route with promising results, it can be explored for this type of drugs. The chosen pharmaceutical form was the nanoemulsion, since it may enhance PHT's solubility and absorption profile. As part of a rational formulation design process, an analysis of literature was used in order to choose the oil phase excipients and solubility studies were performed to determine the most promising one for the nanoemulsion formulation.

Methods

Bibliographic Analysis

A bibliographic search was conducted in the PubMed database. Studies describing the intranasal administration of nano/microemulsions and presenting pharmacokinetic data were selected for analysis.

$$\text{Drug Targeting Efficiency, DTE (\%)} = \frac{AUC_{\text{nasal}}/AUC_{\text{nasal}}}{AUC_{\text{nasal}}/AUC_{\text{nasal}}} \times 100 \quad (1)$$

$$\text{Bioavailability, BA (\%)} = \frac{AUC_{\text{nasal}}}{AUC_{\text{nasal}}} \times 100 \quad (3)$$

$$\text{Direct Transport Percentage, DTP (\%)} = \frac{B_{\text{u}}}{B_{\text{e}}} \times 100, \quad B_{\text{u}} = \frac{B_{\text{e}}}{P_{\text{u}}} \times P_{\text{u}} \quad (2)$$

Assay

For the determination of the solubilized PHT in the selected oil phase excipients, a spectrophotometric assay using 7,7,8,8-tetracyanoquinodimethane (TCNQ) and High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) were performed and compared. The TCNQ method is based on the formation of a charge-transfer colored complex whose absorbance can be measured at 842 nm [3]. The chromatographic conditions were:

- Column: LiChroCART Purospher® Star C18 (55 mm x 4 mm x 3 µm)
- Column temperature: 30°C
- Mobile phase: phosphate buffer (10 mM) with 0.25% triethylamine (pH 3.0) – methanol (64:36, V/V)
- Elution type: isocratic
- Flow rate: 1 mL/min
- Detection: DAD at 215 nm
- Run time: 16 min
- Injection volume: 20 µL

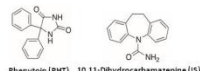
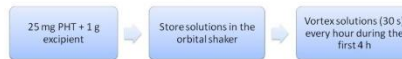


Fig. 1: Chemical structure of the analyte (PHT) and internal standard (10,11-Dihydrocarbamazepine).

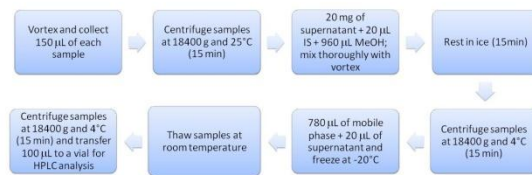
Solubility Study

In the PHT solubility study, the solutions were kept at 25°C with a constant agitation of 60 rpm and sampled at three time points (4, 24 and 48h).

Preparation of saturated PHT solutions at 25°C:



Sample preparation and analysis of PHT concentration by HPLC:



Results

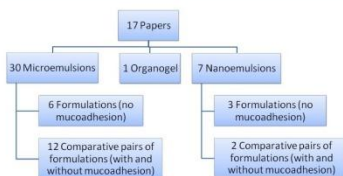


Fig. 2: Formulation distribution in the analyzed research papers.

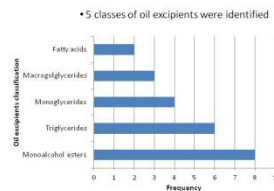


Fig. 3: Classification of the oil phases used in the included research papers.

- The mucoadhesive polymers enhanced the nano/microemulsion's Drug Targeting Efficiency (DTE), brain drug Direct Transport Percentage (DTP) and Bioavailability (BA) (p = 0,0184; p=0,0375 and p=0,0003, respectively).

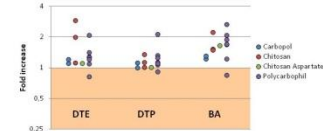


Fig. 4: Ratio of pharmacokinetic parameters (mucoadhesive/non-mucoadhesive formulations). The difference from 1 was evaluated by One-Sample t-test, on Prism 5.01 (GraphPad Software Inc.).

Table 1: Comparison of the quantification capacity of PHT by TCNQ and HPLC methods.

Method	Recovery (%) (mean ± SD)	Calibration curve	r ²	Concentration range (µg/mL)
TCNQ	Cetiol V	91 ± 4	0.0079x + 0.0798	0.0492
	Miglyol 812	105 ± 3	0.0025x + 0.1077	0.0572
	Imwitor 948	75 ± 9	0.0026x + 0.0407	0.0685
HPLC	Cetiol V	90 ± 7		
	Miglyol 812	56 ± 18	0.3113x + 0.0411	0.0508
	Imwitor 948	91 ± 2		

- A strong interference from Span 80 in the spectrophotometric assay was verified.
- HPLC was chosen for the solubility study on the basis of its higher linearity over a wider range of PHT concentrations.

- 4 oil phase candidates were tested: Cetiol V (monoalcohol ester), Miglyol 812 (triglyceride), Imwitor 948 (monoglyceride) and Span 80 (lipophilic surfactant).
- Span 80 was excluded due to a troublesome sample preparation.

- Solubility was significantly higher in Imwitor 948 (p<0,0001)



Fig. 5: PHT solubility in oils at 25°C (mg/g of excipient). Mean ± SD (n=3). * [PHT] below the limit of quantification. (statistical significance was evaluated by t-test on Prism 5.01 (GraphPad Software Inc.).

Conclusions

- The inclusion of a mucoadhesive polymer in the nanoemulsions is an important factor to consider.
- Imwitor 948 was selected as the oil excipient.
- The next stages of this study will be to select a combination of surfactant and co-surfactant/co-solvent and to characterize the resulting nanoemulsions in regard to their droplet size, polydispersity index and zeta potential.

Acknowledgements: Gilberto Alves, PhD, Márcio Rodrigues, PhD and FCT (Pest-OE/SAU/UI0709/2014)

References: [1] Atef E. et al. *Eur J Pharm Sci.* 2008, 35, 257-263. [2] Dhuria S. et al. *J Pharm Sci.* 2010, 99(4), 1654-1673. [3] Saleh G. *Talanta.* 1998, 46, 111-121.



Madeira R, Antunes Viegas D, Santos AO. Solubility studies in the development of phenytoin nanoemulsions for intranasal delivery, X Annual CICS-UBI Symposium, Covilhã, 6 e 7 de julho de 2015