



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Desenvolvimento de uma formulação contendo
um anti-inflamatório e ciclodextrinas
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária e Investigação**

Catarina Daniela Martins Coelho

Relatório de estágio para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
Ciclo de Estudos Integrado

Orientador: Professora Doutora Ana Rita Figueiras
Co-orientador: Doutora Susana Sousa

Covilhã, Junho de 2012

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer à minha família, especialmente à minha mãe e ao meu irmão que estiveram presentes em todos os altos e baixos, sempre com uma palavra amiga, de consolo e apoio. Ao longo destes anos acompanharam todas as minhas conquistas, mas também todos os sacrifícios realizados, certamente sem o apoio deles não conseguiria ter alcançado estas vitórias.

Aos meus colegas de curso que, também como eu, batalharam e venceram, e quer nos momentos de euforia e divertimento, quer nos momentos de revolta estivemos unidos para que pudéssemos crescer, amadurecer e aprender com tudo o que passamos.

Aos meus amigos de sempre que, mesmo nas minhas inúmeras ausências me compreenderam e sempre que precisei estiveram lá de braços abertos à minha espera.

Aos Professores que sempre se mostraram disponíveis para esclarecer as minhas dúvidas e a quem devo muitos dos conhecimentos que adquiri.

A todos os elementos da Farmácia Sitália em Coimbra, Dr. João Reis, Dra. Susana Sousa, Dra. Cristina Monteiro, D. Célia, um muito obrigado por me terem recebido e por todos os ensinamentos, bons momentos que me proporcionaram e por todo o carinho e apoio. Às minhas colegas estagiárias, Sofia Guerra e Marta Ribeiro, por todo o apoio e convívio nos momentos passados na farmácia.

Queria agradecer também à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, a todos que me receberam e se disponibilizaram a ajudar na realização deste trabalho experimental. Em particular à USQFarma pela aquisição dos espectros de FTIR.

Á minha orientadora, Prof. Dra Ana Rita Figueiras, por toda a paciência, disponibilidade e orientação, pois sem ela este projecto não teria sentido, nem teria sido conseguido.

Resumo

O Capítulo I aborda o desenvolvimento de uma formulação contendo Meloxicam e metil-beta-ciclodextrina. O meloxicam é um anti-inflamatório não esteroide, utilizado no tratamento da artrite reumatóide e osteoartrite. É praticamente insolúvel em água e a sua administração oral em situações crónicas está associada à incidência de efeitos adversos, tais como perfurações gastrointestinais, ulceração e sangramento, bem como uma elevada metabolização hepática, responsáveis pela sua baixa biodisponibilidade. O principal objectivo do presente trabalho prende-se com a utilização de estratégias que promovam a melhoria da biodisponibilidade do meloxicam. A primeira estratégia utilizada consistiu na formação de complexos de inclusão entre o meloxicam e a metil-beta-ciclodextrina em solução aquosa e no estado sólido. Posteriormente, os complexos obtidos no estado sólido foram caracterizados por diversas técnicas. Outra estratégia utilizada foi o desenvolvimento e caracterização de hidrogéis de polaxâmeros para administração transdérmica do fármaco complexado, de forma a evitar o efeito de primeira passagem hepático associado à administração oral. Para tal, os complexos de inclusão contendo o fármaco foram incorporados em hidrogéis de polaxâmeros. O comportamento reológico dos hidrogéis e a libertação do meloxicam a partir dos sistemas foi avaliado através da difusão em células de Franz. Os principais modelos matemáticos foram utilizados para prever o mecanismo de libertação do fármaco a partir dos hidrogéis. Os resultados obtidos indicaram a formação de complexos de inclusão entre o meloxicam e a metil-beta-ciclodextrina, verificando-se um aumento da solubilidade aquosa do fármaco. Vários testes de desenvolvimento e caracterização reológica, facilmente adaptáveis a outras formulações semelhantes, foram realizados e demonstraram que os hidrogéis contendo polaxâmeros podem constituir uma plataforma adequada para promover a libertação transdérmica adequada de fármaco e consequentemente melhorar a sua biodisponibilidade e efeito terapêutico desejado.

No Capítulo II é abordado o estágio realizado em Farmácia Comunitária. A integração e articulação de todos os serviços e de todas as funções e responsabilidades do farmacêutico centrado no doente, que estão directamente relacionadas com o conceito de Cuidados Farmacêuticos. O farmacêutico não é só a entidade que cede os medicamentos, é muitas vezes também uma pessoa na qual o utente pode confiar e que, por isso mesmo, os profissionais devem continuar a lutar pela importância que a profissão tem na sociedade, uma vez que reconhecimento do público do seu mérito trará certamente vantagens ao sistema de saúde no geral.

Palavras-chave

Meloxicam, metil-beta-ciclodextrina, polaxâmeros, hidrogéis, farmácia comunitária, farmacêutico.

Abstract

In Chapter I is discussed the development of a formulation containing an anti-inflammatory drug (meloxicam) and cyclodextrins (methyl-beta-cyclodextrin). Meloxicam is a non-steroidal anti-inflammatory drug, used in the treatment of rheumatoid and osteoarthritis diseases. It is practically insoluble in water and its prolonged oral administration is associated with the incidence of side effects like gastrointestinal perforations, ulcerations and bleeding. On the other hand, meloxicam shows high hepatic first effect after oral administration. Therefore, an attempt has been made in order to improve meloxicam bioavailability. For this purpose inclusion complexes between meloxicam and methyl-beta-cyclodextrin were performed in aqueous solution by phase solubility studies and in solid state by freeze-dried method. The complexes obtained in solid state were characterized by differential scanning calorimetry (DSC), infrared spectroscopy (FTIR) and solubility studies. To avoid first hepatic effect, the inclusion complexes containing the drug were incorporated in poloxamer hydrogels for transdermal delivery. The rheological behavior of the hydrogels and meloxicam release were evaluated by Franz diffusion cells. Some mathematical models were used to predict the mechanism of drug delivery from the hydrogels. The results indicated the formation of inclusion complexes between meloxicam and methyl-beta-cyclodextrin in solution and in solid state and that these complexes formed can increase drug solubility. A set of studies, which can easily be adapted to similar systems, were performed showing that poloxamers hydrogels can provide a suitable platform for transdermal meloxicam delivery as a novel strategy to increase drug bioavailability.

In Chapter II is discussed the stage in Community Pharmacy. The integration and coordination of all services and all duties and responsibilities of patient-oriented pharmacist is directly related to the concept of Pharmaceutical Care. The pharmacist is able for all the information and advice, ranging from drug interactions, contra-indications, dosages, modes of administration and conservation of medical products, among others. The pharmacist is not only the person that gives up the drugs is also often a person in whom people trust and therefore, professionals must continue to fight for the importance that the pharmacist has in the society, since his recognized merit brings benefits to the health system in general.

Keywords

Meloxicam, methyl-beta-cyclodextrin, poloxamers, hydrogels, community pharmacy, pharmacist.

Índice

Agradecimentos	III
Resumo	V
Abstract	VII
Lista de Figuras.....	XIII
Lista de Tabelas	XV
Lista de Acrónimos	XVII
Capítulo I - Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.....	1
1. Introdução.....	3
1.1. Ciclodextrinas	3
1.1.1. Estrutura e Propriedades	3
1.1.2. Formação e caracterização de complexos de inclusão	6
1.1.3. Aplicação das ciclodextrinas na via de administração transdérmica de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)	9
1.2. Meloxicam (ME)	10
1.3. Hidrogéis	11
2. Objectivos do trabalho experimental	14
3. Materiais e Métodos	15
3.1. Materiais	15
3.2. Métodos	15
3.2.1. Estudos de solubilidade de fases, determinação da constante de complexação (K_C) e estequiometria dos complexos formados em solução	15
3.2.2. Preparação dos complexos de inclusão no estado sólido	16
3.2.2.1. Mistura binária física (MF)	16
3.2.2.2. Liofilização dos sistemas binários	16
3.2.3. Caracterização dos complexos de inclusão no estado sólido	16
3.2.3.1. Calorimetria diferencial de varrimento (DSC)	16
3.2.3.2. Espectroscopia de Infra-Vermelho (FTIR)	16
3.2.3.3. Estudo da solubilidade aquosa do ME no estado livre e complexado com MBCD.....	17
3.2.3.3.1. Análise estatística dos dados obtidos	17
3.2.4. Preparação dos hidrogéis	17
3.2.4.1. Caracterização reológica dos hidrogéis preparados.....	18
3.2.4.1.1. Análise estatística dos dados obtidos	20
3.2.4.2. Avaliação <i>in vitro</i> do perfil de libertação do fármaco dos hidrogéis preparados utilizando o sistema de células de Franz modificadas.....	20

4. Resultados e discussão	21
4.1. Estudo de solubilidade de fases e determinação da constante de complexação (K_C)	21
4.2. Caracterização dos complexos de inclusão no estado sólido	22
4.2.1. Calorimetria diferencial de varrimento (DSC)	23
4.2.2. Espectroscopia de Infra-Vermelho (FTIR)	24
4.2.3. Estudo da solubilidade aquosa do ME no estado livre e complexado com MBCD.....	25
4.3. Desenvolvimento e preparação de um hidrogel contendo polaxâmeros	26
4.3.1. Caracterização reológica das formulações	26
4.4. Desenvolvimento e caracterização de hidrogéis contendo Meloxicam	30
4.4.1. Caracterização reológica das formulações	30
4.4.2. Avaliação <i>in vitro</i> do perfil de libertação do fármaco dos hidrogéis preparados utilizando o sistema de células de Franz modificadas.....	34
5. Conclusões	36
6. Perspectivas futuras	37
Capítulo II - Estágio em Farmácia Comunitária.....	39
Introdução	41
1. Organização da Farmácia	41
1.1. Recursos Humanos: Funções e Responsabilidades	41
1.2. Instalações gerais.....	42
1.3. Sistema Informático.....	43
1.4. Horário de Atendimento.....	44
2. Informação e Documentação Científica.....	44
3. Medicamentos e outros Produtos de Saúde.....	45
4. Aprovisionamento e Armazenamento	46
4.1. Aprovisionamento.....	46
4.2. Criação de Encomendas	47
4.3. Recepção de Encomendas.....	47
4.4. Marcação de Preços	48
4.5. Armazenamento.....	48
4.6. Devoluções.....	48
5. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	49
6. Dispensa de Medicamentos	50
6.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM).....	51
6.2. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)	53
6.3. Cedência de um MSRM em Urgência.....	53
6.4. Cedência de medicamentos em Indicação Farmacêutica.....	54
6.5. Dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes	54
6.6. Subsistemas de saúde e entidades participadoras	54
6.7. Patologias e Medicamentos abrangidos por regime especial de participação	55
6.8.	

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

6.9. Conferência de Receituário.....	55
7. Automedicação	55
8. Aconselhamento e dispensa de outros Produtos de Saúde.....	56
8.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene.....	56
8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial	57
8.3. Produtos dietéticos Infantis e Produtos de Puericultura	57
8.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)	58
8.5. Medicamentos de Uso Veterinário	58
8.6. Dispositivos Médicos.....	58
9. Outros cuidados de Saúde prestados na Farmácia	59
9.1. Monitorização da Pressão Arterial	59
9.2. Medição do Peso, Altura, Perímetro Abdominal e Índice de Massa Corporal (IMC)	60
9.3. Determinação e Monitorização dos Parâmetros Bioquímicos	60
9.4. Administração de Vacinas e Injectáveis	62
9.5. Campanhas de educação para a Saúde e prevenção da doença.....	62
10. Preparação de Manipulados	63
10.1. Exemplo de um manipulado preparado durante o período de estágio	64
10.1.1. Cálculo do preço do medicamento manipulado	64
10.1.2. Matérias-primas	65
10.1.3. Ficha de preparação de manipulados.....	65
10.1.4. Prazo de validade	65
10.1.5. Comparticipação	65
11. Casos Práticos	65
11.1. Problemas do Sistema Digestivo.....	65
11.2. Constipações e estados gripais	66
11.3. Contraceção Oral de emergência.....	67
11.4. Protecção Solar.....	68
12. Conclusão.....	68
Referências bibliográficas	69
Anexos.....	75
Anexo I - Validação da recta de calibração do meloxicam	77
1.1. Validação do método espectrofotométrico UV-Vis.....	77
Anexo II - Análise estatística dos resultados de solubilidade aquosa e caracterização reológica	79
Anexo III - Folheto Informativo sobre a Insónia	85
Anexo IV - Folheto Informativo sobre Protecção Solar	89
Anexo V - Pósteres sobre a temática “Maio - O Mês do Coração”	93

Lista de Figuras

Figura 1	Estrutura química das CDs naturais e representação de uma unidade de glucose	4
Figura 2	Regiões hidrofóbicas e hidrofílicas da βCD.....	5
Figura 3	Representação esquemática da formação de complexos de inclusão	7
Figura 4	Representação dos diferentes tipos de diagramas de solubilidade de fases	9
Figura 5	Representação da estrutura molecular do Meloxicam	10
Figura 6	Estrutura química base dos polaxâmeros.....	14
Figura 7	<i>TTC Spreadability Ring</i>	19
Figura 8	<i>Back Extrusion Ring</i>	19
Figura 9	Representação esquemática da célula de Franz modificada	21
Figura 10	Diagrama de solubilidade de fases do ME com a MBCD	22
Figura 11	Termogramas obtidos por DSC do Meloxicam, MBCD, da Mistura Física entre o ME e a MBCD (MF) e do complexo de inclusão ME:MBCD na estequiometria 1:1 (CI).....	23
Figura 12	FTIR dos sistemas binários. Meloxicam, MBCD, Mistura Física (MF) entre o ME e a MBCD e complexo de inclusão ME:MBCD (CI)	24
Figura 13	Solubilidade aquosa do ME no estado livre e complexado com MBCD.....	26
Figura 14	Aspecto das diferentes formulações de hidrogéis contendo polaxâmeros	26
Figura 15	Representação gráfica do teste de espalhabilidade realizado.	27
Figura 16	Gráficos ilustrativos do grau de firmeza e força de cisalhamento das formulações F1, F2, F3 e F4.....	28
Figura 17	Representação de um gráfico do teste de extrusão realizado.....	29
Figura 18	Gráficos ilustrativos dos parâmetros coesividade e consistência das formulações F1, F2, F3 e F4.....	30
Figura 19	Aspecto de diferentes formulações de hidrogéis contendo ME no estado livre e complexado com MBCD	31
Figura 20	Gráficos ilustrativos do Grau de Firmeza e Força de Cisalhamento das formulações F5, F6, F7 e F8	32
Figura 21	Gráficos ilustrativos dos parâmetros coesividade e consistência das formulações F5, F6, F7 e F8.....	33
Figura 22	Representação gráfica dos perfis de libertação das diferentes formulações	35

Lista de Tabelas

Tabela 1	Características das três principais CDs	5
Tabela 2	Estrutura geral (diferentes graus de substituição nas posições 2,3 e 6) e propriedades físico-químicas da BCD e MBCD	6
Tabela 3	Classificação dos géis segundo vários critérios	12
Tabela 4	Exemplos de agentes gelificantes utilizados na preparação de hidrogéis	13
Tabela 5	Constituição das diferentes formulações dos hidrogéis.....	17
Tabela 6	Tabela resumo do estudo de solubilidade de fases.....	22
Tabela 7	Valores da viscosidade (mmPa/s) obtidos à temperatura de 25°C e de 32°C	27
Tabela 8	Valores correspondentes à firmeza e força de cisalhamento das diferentes formulações	28
Tabela 9	Valores correspondentes à firmeza, consistência, coesividade e índice de viscosidade das diferentes formulações	29
Tabela 10	Valores da viscosidade (mmPa/s) obtidos à temperatura de 25°C e de 32°C	31
Tabela 11	Valores correspondentes à firmeza e força de cisalhamento das diferentes formulações	32
Tabela 12	Valores correspondentes à firmeza, consistência, coesividade e índice de viscosidade das diferentes formulações	33
Tabela 13	Modelos matemáticos utilizados para descrever as curvas de dissolução.....	34
Tabela 14	Determinação do coeficiente de correlação R^2 para as diferentes formulações segundo uma cinética de ordem zero e o modelo de <i>Higushi</i>	35
Tabela 15	Valores de concentração máxima de fármaco no ensaio de libertação realizado ($t_{máx}=6h$).....	36
Tabela 16	Classificação da Pressão Arterial	59
Tabela 17	Classificação de excesso de peso e obesidade através do IMC	60
Tabela 18	Categorização dos valores de Glicémia.....	61
Tabela 19	Classificação dos níveis de Colesterol LDL, Total e HDL e Triglicéridos	61

Lista de Acrónimos

a	Interseção com o eixo dos yy
ADSE	Direção-Geral de Proteção Social aos Trabalhadores em Funções Públicas
ADM	Assistência na Doença aos Militares
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
b	Declive da recta de calibração
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
C	Carbono
CD	Ciclodextrina
CDs	Ciclodextrinas
CGTase	Ciclodextrina-glicosil-transferase
CH	Carbonilo
CI	Complexo de inclusão
CIM	Centro de Informação de Medicamentos da Ordem dos Farmacêuticos
CIMI	Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde
cm	Centímetro
COX	Ciclooxigenase
Da	Dalton
DCI	Denominação Comum Internacional
DCU	Cedência de Urgência
DS	Média do grau de substituição
DSC	Calorimetria Diferencial de Varrimento
ESPGHAN	<i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>
FPS	Factor de Protecção Solar
FTIR	Espectroscopia de Infra-Vermelho
g	Grama
h	Hora
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde
IMC	Índice de Massa Corporal
IV	Infra-Vermelho
K_c	Constante de complexação
K_0	Constante de Libertação de ordem zero
K_H	Constante de dissolução de <i>Higushi</i>
kg	Quilograma
M^{-1}	Molar ⁻¹
ME	Meloxicam
min	Minuto
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mM	Mili-molar
mmPa	Mili-Pascal
MNSRM	Medicamento não sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
MBCD	Metil-beta-ciclodextrina

ME:MBCD	Complexo meloxicam-metil-beta-ciclodextrina
MF	Mistura Binária Física
NaCl	Cloreto de sódio
NH	Grupo amida
nm	Nanómetro
n°	Número
O	Oxigénio
OH	Hidroxilo
PEO	Polímeros de óxido de etileno
PG	Prostaglandina
PM	Peso Molecular
PPO	Polímeros de óxido de propileno
Q _t	Quantidade de fármaco dissolvido no tempo t
Q ₀	Quantidade inicial de fármaco na solução
R ²	Coeficiente de correlação
rpm	Rotações por minuto
s	Segundo
S ₀	Solubilidade intrínseca do fármaco
S _t	Solubilidade do meloxicam na presença de MBCD
SAD/PSP	Serviços Sociais da Policia de Segurança Pública
SAMS	Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários do Centro
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central
T	Temperatura
t	tempo
TxA2	Tromboxano-A2
UV-vis	Ultravioleta-visível
μL	Microlitro
μm	Micrómetro
μg	Micrograma
°C	Grau Celsius
αCD	Alfa-ciclodextrina
BCD	Beta-ciclodextrina
γCD	Gama-ciclodextrina
λ	Comprimento de onda

Capítulo I

**Desenvolvimento de uma formulação
contendo um anti-inflamatório e
ciclodextrinas.**

1. Introdução

1.1. Ciclodextrinas

1.1.1. Estrutura e Propriedades

A primeira descrição que está relacionada com o isolamento das Ciclodextrinas (CDs) data de 1891 e foi realizada por Villier, que isolou uma pequena quantidade de um composto cristalino obtido a partir de um meio de cultura de *Bacillus amylobacter*, contendo amido. A este composto, pela sua semelhança com a celulose, intitulou “cellulosine” [1]. Posteriormente, Sharding, entre 1903 e 1911, caracterizou a substância cristalina isolada de Villier como sendo uma mistura de dois oligossacarídeos cíclicos, tendo descrito detalhadamente a preparação e isolamento destes oligossacarídeos cíclicos. Devido a este facto as CDs são também conhecidas por dextrinas de Sharding, cicloamiloses ou cicloglucanos [2, 3]. A primeira patente registada com CDs e os seus complexos de inclusão data de 1953. No entanto, até 1970 as CDs eram produzidas com baixo grau de pureza, em pequenas quantidades e com elevados custos de produção, fazendo com que não fossem aplicadas de forma generalizada a nível industrial. Contudo, os avanços biotecnológicos das últimas décadas permitiram uma melhoria significativa na obtenção de CDs naturais e seus derivados, possibilitando uma maior expansão na sua utilização no sector farmacêutico [4]. Na indústria farmacêutica, as CDs têm sido utilizadas devido às suas propriedades complexantes que permitem um aumento da solubilidade e dissolução de fármacos insolúveis, um aumento da biodisponibilidade e estabilidade, uma diminuição, por exemplo, da irritação gástrica causada por certos fármacos, uma diminuição ou eliminação de sabor ou odores desagradáveis, prevenção de interações entre diferentes fármacos ou entre fármacos e excipientes e ainda a conversão de fármacos líquidos em pós amorfos [5].

As CDs são obtidas a partir da degradação enzimática do amido, o qual é constituído por unidades de glucose, por acção da enzima ciclodextrina-glicosil-transferase (CGTase), a qual pode ser produzida por diferentes microrganismos, nomeadamente do género *Bacillus*. A enzima CGTase promove a hidrólise de determinadas ligações glicosídicas do amido, originando misturas de dextrinas e ciclização de fragmentos oligossacarídeos. As CDs naturais que se obtêm em maior percentagem são a α -ciclodextrina (α CD), a β -ciclodextrina (β CD) e a γ -ciclodextrina (γ CD) [1, 6].

Devido a factores estéricos, não existem CDs com menos de seis unidades de glucose. Assim, os subtipos de CDs mais comumente utilizados são a α CD, β CD e γ CD, as quais são constituídas por seis, sete e oito unidades de glucose, respectivamente [7, 8] (Figura 1).

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

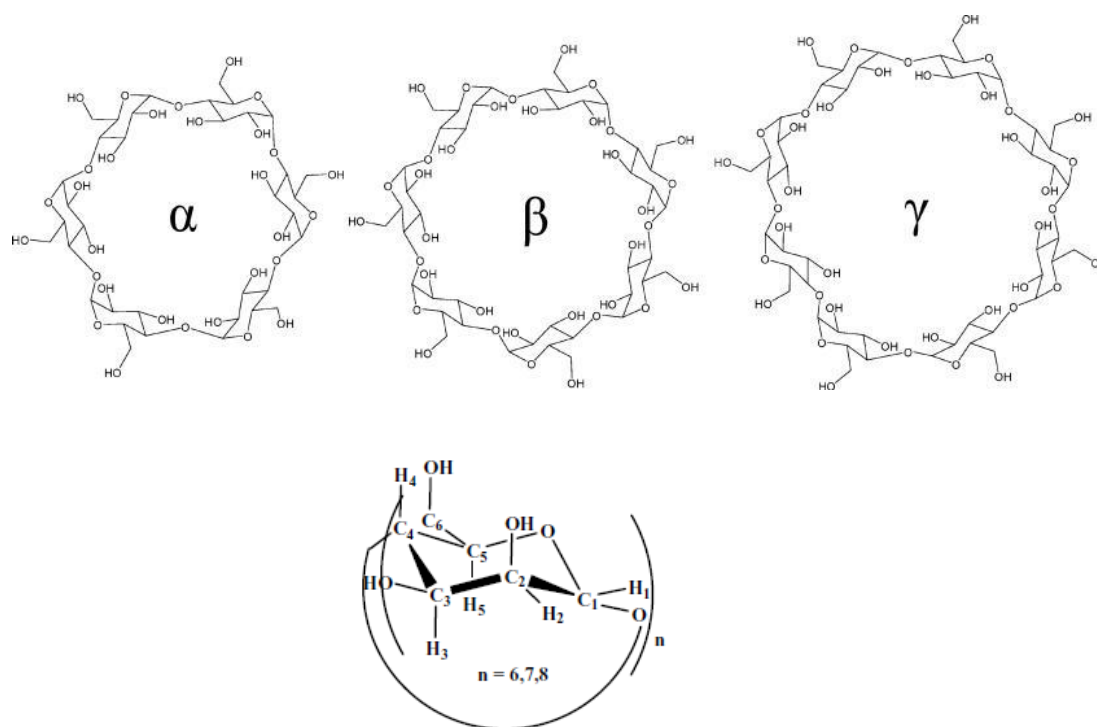


Figura 1 - Estrutura química das CDs naturais e representação de uma unidade de glucose. Adaptado de [7, 28].

Estas unidades de glucose estão ligadas entre si por ligações α -1,4 glicosídicas, e devido à conformação em cadeira destas unidades, as CDs apresentam a forma de um cone cilíndrico perfeito - forma tronco-cônica, cujo interior é hidrofóbico devido à presença de pontes éteres de oxigénio glicosídicas (O-4) e de dois anéis de ligações CH, enquanto a superfície externa é hidrofílica, devido à presença de grupos hidroxilo que se orientam para o exterior do cone [9, 10]. Nesta estrutura, os grupos hidroxilo secundários encontram-se localizados nos átomos C-2 e C-3 das unidades de glucose, na extremidade mais larga da cavidade, enquanto os grupos hidroxilo primários ligados aos átomos C-6 das unidades de glucose se localizam na extremidade oposta mais estreita. Esta disposição molecular deve-se à livre rotação dos grupos hidroxilo primários que reduz o diâmetro efectivo da cavidade na extremidade mais estreita da molécula, contrariamente aos grupos hidroxilo que não possuem este movimento de rotação [4]. O grupo C-2-OH de uma unidade glucopiranosídica pode formar uma ligação com o grupo C-3-OH da unidade glucopiranosídica adjacente. Por exemplo, na molécula de BCD, ligações de hidrogénio podem ser estabelecidas, o que faz com que a BCD possua uma estrutura mais rígida, podendo estas ligações intramoleculares que se formam explicar a razão pela qual a BCD é a ciclodextrina natural que possui menor solubilidade aquosa [8] (Figura 2). As características das três principais CDs naturais encontram-se descritas na Tabela 1.

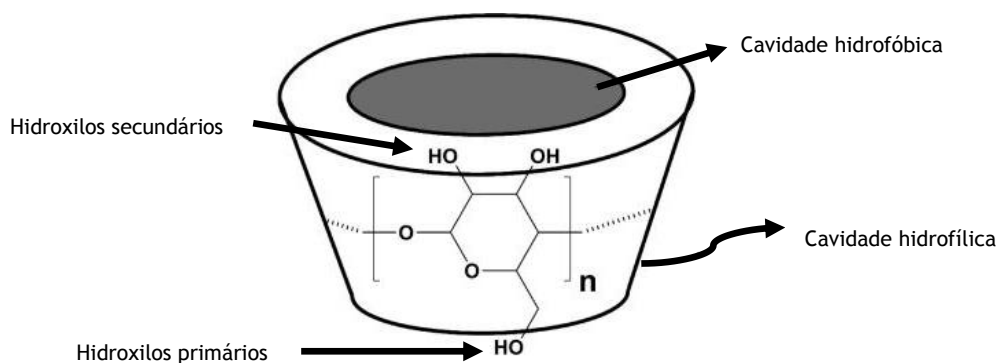


Figura 2 - Regiões hidrofóbicas e hidrofílicas da BCD. A BCD possui 21 grupos hidroxilo (7 grupos hidroxilo primários e 14 secundários). Adaptado de [7, 10].

Tabela 1 - Características das três principais CDs. Adaptado de [11, 13].

	α CD	BCD	γ CD
Número de Unidades de Glucose	6	7	8
Peso Molecular (g/mol)	972	1135	1297
Diâmetro da Cavidade (nm)	0,47-0,53	0,60-0,65	0,75-0,83
Solubilidade aquosa 25°C (g/100mL)	14,5	1,85	23,2
Dimensões: altura, diâmetro externo, diâmetro interno (nm)	0,78; 1,37; 0,57	0,78; 1,53; 0,78	0,78; 1,69; 0,95
Volume da cavidade (mL/mol)	174	262	472

Embora as CDs naturais (α CD, BCD e γ CD) sejam bastante utilizadas na investigação e desenvolvimento de formulações farmacêuticas, elas apresentam algumas limitações enquanto veículos de fármacos, como é o caso da BCD, que devido à sua estrutura rígida, apresenta uma solubilidade aquosa reduzida. Deste modo, foram desenvolvidos novos derivados de CDs naturais, os quais resultam da modificação química das CDs naturais, de forma a melhorar não só a sua solubilidade e toxicidade, bem como promover um aumento da sua capacidade de inclusão [9]. Os derivados das CDs podem ser classificados em hidrófilos, hidrófobos e ionizáveis [12]. Dentro dos derivados hidrófilos, temos os derivados metilados, hidroxialquilados e ramificados. Na actualidade existe uma quantidade elevada de derivados de CDs, no entanto, neste projecto vai ser dada maior ênfase aos derivados metilados, uma vez que no presente trabalho experimental foi usada a metil- β -ciclodextrina (MBCD).

Os derivados hidrófilos, tal como a MBCD, podem modificar a taxa de libertação do fármaco, o que pode favorecer a absorção do fármaco através das barreiras biológicas, actuando como

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas. Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

transportadores do fármaco em formulações farmacêuticas [9] (Tabela 2). Os derivados hidrófobos, como os derivados etilados, têm como função principal controlar a velocidade de dissolução de fármacos solúveis em água, actuando como transportadores de libertação prolongada de fármacos [10]. A substituição dos grupos hidroxilo das CDs por grupos ionizáveis, como no caso da carboximetil-etil-CD, confere a este tipo de derivados uma hidrofília e uma capacidade de complexação dependentes do pH, podendo estes actuar como agentes de libertação retardada [14].

Tabela 2 - Estrutura geral (diferentes graus de substituição nas posições 2,3 e 6) e propriedades físico-químicas da BCD e MBCD. Adaptado de [9, 15].



Ciclodextrina	n	R	Grau de substituição	Peso Molecular (g/mol)	Solubilidade aquosa (mg/mL)
BCD	5	-H	0	1135	18,5
MBCD	5	-CH ₃ ou -H	0,5	1190	>500

A substituição dos grupos hidroxilos nas posições C-2 e C-6, que pode ser verificada na MBCD, aumenta a solubilidade aquosa deste derivado em comparação com a CD natural (BCD). Isto deve-se ao facto de os grupos substituintes metilo impedirem a formação de ligações de hidrogénio intramoleculares, aumentando a polaridade do derivado. Por outro lado, os grupos metilo parecem aumentar a hidrofobicidade da cavidade da CD promovendo uma maior área de superfície disponível para que ocorra a complexação. [16].

1.1.2. Formação e caracterização de complexos de inclusão

Em solução aquosa, a cavidade apolar das CDs encontra-se preenchida por moléculas de água, as quais se encontram num ambiente energeticamente desfavorável, devido à natureza da interacção polar-apolar. A formação de complexos de inclusão ocorre através de um processo em que as moléculas de água, que se encontram no interior da cavidade central das CDs, são substituídas por uma molécula hóspede ou por grupos lipofílicos dessa molécula que apresentem polaridade, tamanho e forma compatíveis com a cavidade da CD em questão [8] (Figura 3). Em geral, a formação dos complexos de inclusão segue os seguintes passos [17]:

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

1. Aproximação da molécula hóspede à molécula de CD;
2. Moléculas de água escapam da cavidade da CD e alcançam um nível energético correspondente ao do estado gasoso;
3. Consequentemente, diminuem as interações das forças de van der Waals e as ligações de hidrogénio enquanto o grau rotacional tri-dimensional livre das moléculas de água livres aumenta, alterando a energia conformacional da CD. O grau de vibração das moléculas livres de água e das moléculas hóspedes permanece inalterado;
4. Moléculas de água deslocadas condensam do estado gasoso para o estado líquido. As alterações na entalpia e entropia são idênticas às da condensação da água;
5. Colapso da estrutura da água em torno da molécula hóspede apolar que será incluída na camada de hidratação e assume o estado de gás ideal. Transporte de algumas moléculas de água para a solução após a camada de hidratação vazia colapsar e se rearranjar;
6. A molécula hóspede ou os seus grupos substituintes no estado gasoso ideal entram e interagem com os grupos da superfície ou do interior da cavidade da CD vazia;
7. O complexo é estabelecido por interações de van der Waals e, por vezes, por alteração da energia de conformação das ligações de hidrogénio entre o substracto e a CD. A molécula hóspede mantém o grau rotacional unidimensional de liberdade;
8. A estrutura da água é restaurada à volta da parte exposta da molécula hóspede após inclusão.

Não existe um único modelo do mecanismo de complexação, nem tão pouco uma definição sobre qual é o passo determinante da velocidade de complexação.

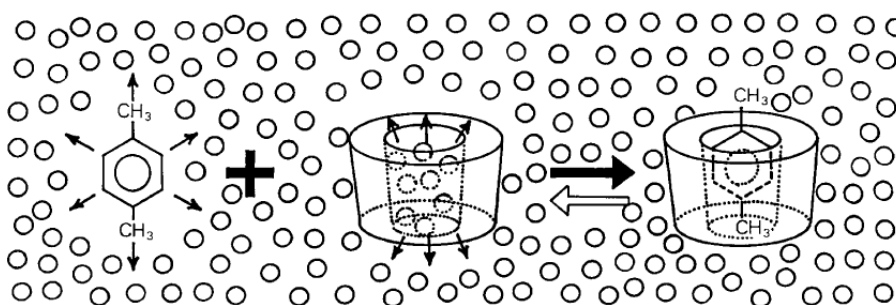


Figura 3 - Representação esquemática da formação de complexos de inclusão. A molécula-hospedeira é o p-xileno e as moléculas de água estão representadas por círculos. Adaptado de [8].

O complexo fármaco-CD forma-se mediante o estabelecimento de ligações não covalentes e em solução estabelece-se um equilíbrio dinâmico entre o fármaco complexado e o fármaco no estado livre. Após a administração, os fármacos parecem ser libertados rapidamente dos complexos de inclusão que se formam com as CDs por diferentes mecanismos. A dissociação através da diluição parece ser o mecanismo de libertação principal, embora outros factores como a deslocação do fármaco do complexo, a ligação do fármaco a componentes do plasma

e teciduais, captação do fármaco pelos tecidos não disponíveis para o complexo ou para a CD e a eliminação da CD podem também contribuir para a dissociação do complexo. A dissociação é um mecanismo importante uma vez que apenas o fármaco no estado livre pode sofrer absorção [16, 17].

O método mais comumente utilizado para estudar a complexação por inclusão é o método de solubilidade de fases descrito por *Higuchi e Connors* (1965), que examina o efeito de um agente solubizador ou ligando (ciclodextrina) na solubilização de um fármaco (substrato). Os diagramas de solubilização possuem categorias tipo A e tipo B; a curva tipo A indica a formação de complexos de inclusão solúveis e, portanto, um aumento da solubilidade da molécula hóspede em função do aumento da concentração de CD; já o tipo B sugere a formação de complexos de inclusão com fraca solubilidade ou insolúveis. Existem subgrupos dentro dos grupos, em que uma curva do tipo A_L indica um aumento linear da solubilidade do fármaco em função da concentração de CD, uma curva tipo A_p , positiva, uma curva tipo A_N , negativa, uma resposta do tipo B_s indica uma solubilidade limitada e do tipo B_i indica a formação de complexos insolúveis (Figura 4). Os diagramas lineares (do tipo A) resultam da formação de complexos de primeira ordem relativamente à CD e de ordem 1 ou maior que 1 relativamente à molécula hóspede. Se o declive destes diagramas for superior a um, significa que ocorreu formação de complexos de ordem superior relativamente à molécula hóspede. No caso de o declive ser inferior a um, apesar de não se excluir a possível presença de complexos de ordem superior, é geralmente assumida uma estequiometria 1:1.

Quando mais do que uma molécula de CD intervém para a formação do complexo de inclusão, resulta um diagrama do tipo A_p , ou seja, o complexo é de ordem 2 ou superior a 2 no que diz respeito à CD e de ordem 1 em relação à molécula hóspede. Os diagramas do tipo A_N não são muito comuns, mas podem resultar de auto-agregação dos complexos em solução ou de estarem presentes no meio de complexação elevadas concentrações dos agentes complexantes que podem causar alterações na natureza do solvente. Num diagrama do tipo B_s ocorre a formação de um complexo que é responsável pelo aumento da solubilidade da molécula hóspede, no entanto, a partir de um certo ponto atinge-se o limite de solubilidade da molécula hóspede. A adição de mais CD resulta na formação de mais complexo com consequente precipitação e a concentração do hóspede não complexado é mantida constante pela solubilização de hóspede sólido. Assim, o fármaco sólido foi consumido e a adição de mais fármaco resulta na depleção deste para a solução, por formação de complexo e pela precipitação simultânea do complexo insolúvel. Este fenómeno origina uma diminuição da solubilidade da molécula hóspede. O diagrama de solubilidade do tipo B_i é interpretado de forma semelhante ao do tipo B_s , mas com a diferença de que o complexo formado ser de tal forma insolúvel que o aumento inicial da concentração de fármaco não é detectável [16, 18].

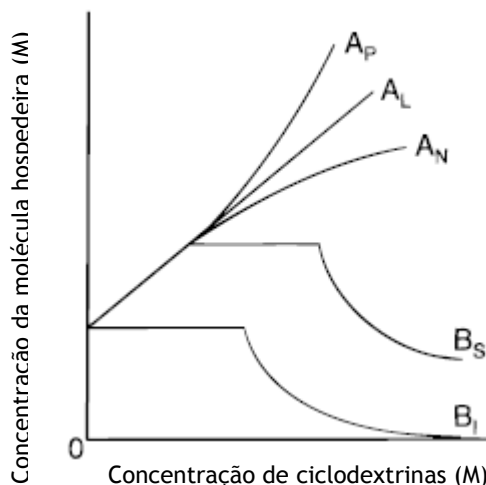


Figura 4 - Representação dos diferentes tipos de diagramas de solubilidade de fases. Adaptado de [10].

No caso de um complexo de estequiometria de 1:1 (tipo A_L), ou seja, em que uma molécula de CD complexa uma molécula de fármaco, utilizando a seguinte equação (1) pode ser determinada a constante de complexação (K_C), para tal deve ser calculado o declive da porção linear da curva:

$$K_C = \frac{\text{declive}}{S_0 (1 - \text{declive})} \quad (1)$$

Sendo S_0 a solubilidade intrínseca do fármaco [11].

1.1.3. Aplicação das ciclodextrinas na administração transdérmica de anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs)

Os fármacos têm sido administrados pela via transdérmica tanto pela possibilidade de acção local, como com o objectivo de exercer um efeito sistémico. Como os fármacos entram directamente na circulação sistémica, o efeito de primeira passagem é eliminado, sendo também eliminados factores que condicionem a absorção a nível gastrointestinal. Esta via de administração pode ser utilizada como uma via de administração alternativa para fármacos que apresentem baixo índice terapêutico e baixa biodisponibilidade quando administrados oralmente.

O transporte transdérmico de um fármaco é limitado pelas características de permeação do extracto córneo. O fármaco deve ser mantido suficientemente estável não só durante o armazenamento, como também no local de aplicação. Esta estabilidade pode ser obtida recorrendo às CDs, que mediante complexação podem funcionar como estabilizadores na libertação dérmica do fármaco, aumentando a absorção do mesmo. A permeação de fármacos lipofílicos através da pele, como os AINEs, pode ser melhorada através do aumento da actividade termodinâmica do fármaco na camada de difusão junto à biomembrana que pode ser igualmente conseguida recorrendo à complexação com CDs [13]. Assim sendo, as CDs

podem actuar como promotores da absorção por dois mecanismos, indirectamente, pela influência nas propriedades físico-químicas do fármaco ou/e directamente pela influência na permeabilidade da membrana. No entanto, as CDs ainda não foram muito estudadas na absorção transdérmica, bem como os seus mecanismos ainda não estão completamente clarificados. Por um lado, pensa-se que as CDs podem afectar a permeação dos fármacos através da interacção com os componentes do extracto córneo, inclusão de fosfolípidos e colesterol, extracção de proteínas, remoção e desorganização dos lípidos da matriz e interacção com a queratina. Por outro lado, pensa-se que as CDs penetram a membrana biológica lipofílica com alguma dificuldade e com baixa taxa de absorção [19].

1.2. Meloxicam (ME)

O meloxicam, 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2-H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, apresenta-se como um pó cristalino amarelo, de peso molecular 351,403 g/mol [20] (Figura 5). Possui dois valores estimados de pKa em solução aquosa, de 1,09 e 4,18, que correspondem à ionização do anel tiazol do azoto e ao grupo OH enólico, respectivamente. Assim, o meloxicam comporta-se como um anião a pH neutro e em soluções fracamente básicas sendo convertido em espécies catiónicas a pH muito baixo [21].

O meloxicam é um anti-inflamatório não esteróide (AINE) da classe dos derivados do oxicam. Os AINEs são inibidores da prostaglandina sintetase, mais comumente conhecida como ciclooxigenase (COX), que intervém na síntese de prostaglandinas (PGs) e tromboxano A2 (TxA2) a partir de ácidos gordos poli-insaturados como o ácido araquidónico. A COX possui duas isoformas: a COX-1, constitutiva e que se encontra presente em vários tecidos e estimula a produção fisiológica das PGs, e a COX-2, induzível e que é expressa em resposta a estímulos inflamatórios [20, 22].

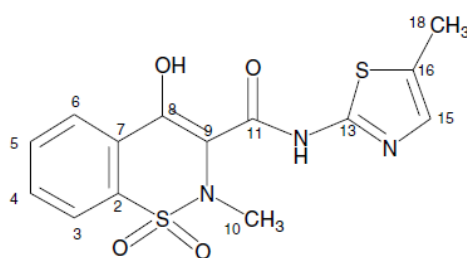


Figura 5 - Representação da estrutura molecular do Meloxicam. Adaptado de [23].

O meloxicam actua preferencialmente na isoforma COX-2, demonstrando uma actividade potente como analgésico e anti-inflamatório, utilizado no tratamento da artrite reumatóide, osteoartrose e outras doenças articulares [25].

Como muitos outros AINEs, o meloxicam é praticamente insolúvel em água a pH fisiológico e a taxa de absorção após administração oral é relativamente baixa [26]. O meloxicam é classificado como sendo de Classe II, de acordo com o Sistema de Classificação

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

Biofarmacêutico, devido à sua baixa solubilidade e elevada permeabilidade [23]. A fraca solubilidade aquosa e molhabilidade do meloxicam conduzem a dificuldades no desenvolvimento de formulações e variações na sua biodisponibilidade. Assim, o aumento da solubilidade aquosa do meloxicam poderá ser uma estratégia para melhorar a sua biodisponibilidade. A sua complexação com CDs poderá promover um aumento da sua solubilidade aquosa e propriedades de dissolução, uma vez que a nível de absorção no tracto gastrointestinal, a taxa de absorção é controlada pela taxa de dissolução nos fluidos gastrointestinais [24, 25]. Outra vantagem que pode advir da complexação do meloxicam com CDs, com o aumento da taxa de dissolução, é um início de acção mais rápido com menor toxicidade na mucosa gastrointestinal. Este aspecto torna-se igualmente relevante na medida em que o meloxicam está implicado na ulceração gastrointestinal devido ao facto de permanecer muito tempo em contacto com a mucosa até sofrer absorção, bem como ocasiona outros sintomas gastrointestinais como dor abdominal, diarreia, flatulência e náuseas [27]. Desta forma, e tendo em conta a baixa solubilidade aquosa, estabilidade e biodisponibilidade do meloxicam bem como os efeitos secundários a ele associados aquando da administração oral, uma alternativa a esta via poderá ser a administração transdérmica que permite evitar o efeito de primeira passagem a nível hepático, como já foi referido, e os efeitos secundários associados à administração oral de anti-inflamatórios não esteróides, nomeadamente a forte irritação da mucosa gástrica que provocam. Sendo o fármaco pouco solúvel e pouco estável, a complexação com CDs poderá promover um aumento da sua solubilidade e estabilidade e, consequentemente promover um aumento da absorção do fármaco após a sua administração transdérmica [16]. Por outro lado, o recurso a esta via de administração permite evitar o metabolismo hepático e da combinação destas duas estratégias pretende-se promover um aumento da biodisponibilidade do meloxicam e consequentemente um efeito terapêutico desejado.

1.3. Hidrogéis

A terminologia farmacêutica é contraditória no que diz respeito à definição de gel. Segundo a Farmacopeia Portuguesa VIII, os géis estão incluídos na categoria de preparações semi-sólidas cutâneas, de aspecto homogéneo, que são destinadas à aplicação na pele ou em certas mucosas. Na indústria farmacêutica na área da cosmética, o termo gel tem uma interpretação menos restrita e é usado para descrever produtos líquidos de elevada viscosidade, que são dispensados em embalagens, nas quais, para se retirar o produto, é necessária aplicar uma certa pressão. Os géis podem ser classificados segundo diversos critérios, tais como a natureza da fase líquida, a natureza da fase coloidal, o número de fases, a afinidade entre as fases e a natureza das ligações [29] (Tabela 3).

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

Tabela 3 - Classificação dos géis segundo vários critérios. Adaptado de [29].

Critério de Classificação	Tipo de Gel	Exemplos
Natureza da Fase Líquida	Hidrogéis	Gel de alginato de sódio, Gel de polaxâmero
	Oleogéis	Gel de estearatos metálicos e parafina líquida
Natureza da Fase Coloidal	Géis orgânicos	Gel de metilcelulose
	Géis inorgânicos	Gel de hidróxido de alumínio
Afinidade entre fases	Géis liófilos	Gel de polímeros de ácido acrílico
	Géis liófilos	Magma de bentonite
Número de fases	Géis monofásicos	Gel de alginato de sódio
	Géis bifásicos	Gel de hidróxido de alumínio
Natureza das ligações químicas	Géis de valência primária	Gel de acrilamida
	Géis de valência secundária	Gel de pectina

A Tabela 4 representa alguns exemplos de agentes gelificantes mais utilizados na preparação de hidrogéis, caracterizados de acordo com a sua origem [29].

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

Tabela 4 - Exemplos de agentes gelificantes utilizados na preparação de hidrogéis. Adaptado de [29].

Origem	Grupo	Agente gelificante
Vegetal	Exsudados	Goma arábica
	Extractos	Amido Pectina Agar-agar
Animal		Gelatina Caseína
Bacteriana		Goma xantana
Mineral	Argilas	Silicato de alumínio e magnésio coloidal
Semi-sintética	Derivados da celulose	Metilcelulose Celulose microcristalina
	Derivado da quitina	Quitosano
Sintética	Polímeros carboxivinílicos	Polímeros do ácido acrílico
	Co-polímeros de óxido de etileno e óxido de propileno	Polaxâmeros
	Outros	Hidróxido de alumínio

No trabalho laboratorial do presente projecto foi preparado um hidrogel contendo co-polímeros de óxido de etileno (PEO) e óxido de propileno (PPO) designados por polaxâmeros. Dentro dos diversos polaxâmeros, que também podendo ser denominados por Pluronic®, foram utilizados o polaxâmero 188 (ou Pluronic® F68) e o polaxâmero 407 (ou Pluronic® F127). Estes compostos são utilizados nas formulações farmacêuticas como surfactantes, agentes emulsificantes, agentes solubilizantes, agentes dispersivos e *in vivo* como promotores da absorção. São muitas vezes denominados “excipientes funcionais” uma vez que são componentes essenciais e desempenham um papel importante na formulação. Os polaxâmeros são co-polímeros sintéticos com uma estrutura tribloco [30] representada na Figura 6.

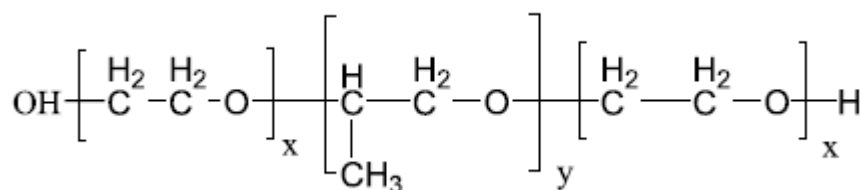


Figura 6 - Estrutura química base dos polaxâmeros. Adaptado de [31].

Todos os polaxâmeros têm estrutura química semelhante, mas possuem pesos moleculares e composição do bloco hidrofílico PEO (x) e bloco hidrofóbico PPO (y) diferentes. O polaxâmero 188 possui um peso molecular entre os 7680 e 9510 Da, com x=80 e y=27, enquanto o polaxâmero 407 possui um peso molecular que varia entre 9840 e 14600 Da, com x=101 e y=56. Estes dois polaxâmeros, ao contrário dos restantes agentes gelificantes apresentam termosensibilidade inversa, ou seja, encontram-se no estado líquido a baixas temperaturas, gelificando com o aumento da temperatura [30].

Os hidrogéis poderão ser uma opção para a incorporação do complexo do fármaco com as CDs, uma vez que têm atraído uma considerável atenção por constituírem potenciais candidatos na concepção de sistemas de libertação controlada, dispositivos bioadesivos ou dispositivos alvo de agentes terapêuticos. Devido ao seu elevado conteúdo em água, os hidrogéis podem proporcionar melhores propriedades sensoriais relativamente às formulações convencionais, como as pomadas ou cremes, permitindo uma melhor libertação dos fármacos incorporados [29].

2. Objectivos do trabalho experimental

O objectivo principal deste trabalho experimental consiste na avaliação, preparação e caracterização de complexos de inclusão entre o Meloxicam e a MBCD em solução e no estado sólido e posterior incorporação do fármaco num hidrogel para administração transdérmica.

Os objectivos específicos são enumerados de seguida:

- Formação e detecção dos complexos de inclusão em solução aquosa, utilizando o método de solubilidade de fases;
- Preparação dos complexos de inclusão no estado sólido recorrendo ao método da liofilização e caracterização físico-química dos complexos formados, recorrendo a técnicas de calorimetria diferencial de varrimento (DSC), espectroscopia de Infra-Vermelho (FTIR) e estudo da solubilidade aquosa;
- Preparação de um hidrogel contendo polaxâmeros e caracterização reológica do mesmo (determinação da viscosidade, espalhabilidade e extrusão);

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

- Incorporação do fármaco no estado livre e complexado com MBCD nos hidrogéis otimizados e sua caracterização reológica;
- Avaliação *in vitro* do perfil de libertação do fármaco dos hidrogéis preparados utilizando o sistema de células de Franz modificadas.

3. Materiais e Métodos

3.1. Materiais

A metil- β -ciclodextrina (MBCD, PM = 1190 g/mol e DS - média do grau de substituição = 0,5) foi gentilmente cedida pela *Roquette (Lestrem, França)* e o Meloxicam (ME, PM = 351,403 g/mol) foi cordialmente fornecido pelos Laboratórios Basi (Coimbra, Portugal). Os Pluronic® F127 e F68 foram adquiridos à BASF (*Ludwigshafen, Alemanha*). O NaCl foi comprado à Panreac Quimica Sal (Barcelona, Espanha) e o Propilenoglicol foi comprado à Fluka (Suíça). Todos os outros solventes utilizados foram de carácter analítico.

3.2. Métodos

3.2.1. Estudo de solubilidade de fases, determinação da constante de complexação (K_c) e estequiometria dos complexos formados em solução

Foram preparadas soluções padrão de meloxicam em concentrações de 3,2; 8,2; 13,2; 18,2; 23,2 e 28,2 $\mu\text{g/mL}$ e medidas as suas absorvâncias a 365nm (*Uv-visible spectrophotometer 1601, Shimadzu, Japão*) para a obtenção da recta de calibração, que, posteriormente, foi utilizada no cálculo das concentrações de meloxicam nos complexos de inclusão formados com a MBCD em solução (Anexo I).

Um excesso de meloxicam ($\pm 50\text{mg}$) foi pesado e adicionado a frascos de vidro âmbar contendo soluções aquosas com concentrações crescentes de MBCD (0-25,2 mM). Posteriormente, as soluções, preparadas em triplicado, foram colocadas em agitação à temperatura de 25°C, velocidade de agitação 200 rpm durante 48h. As suspensões contendo fármaco em excesso ($\pm 2\text{mL}$) foram filtradas com filtros em disco de *nylon* 0,45 μm e analisadas espectrofotometricamente (*UV-visible 1603 spectrophotometer, Shimadzu, Japão*) a 365nm, inicialmente a cada 12h e, posteriormente, a cada 24h até às 72h. Este estudo preliminar permitiu verificar que o tempo de equilíbrio necessário para a formação dos complexos de inclusão em solução foi de 48h. O diagrama de solubilidade de fases foi analisado de acordo com *Higuchi e Connors* [18], a estequiometria dos complexos e o valor de K_c foram determinados a partir do diagrama de solubilidade de fases [24, 32].

3.2.2. Preparação dos complexos de inclusão no estado sólido

Os sistemas sólidos de ME:MBCD foram preparados numa razão equimolar de ME e MBCD (1:1) de acordo com os estudos de solubilidade de fases previamente realizados, utilizando o método de liofilização (*Lyph-lock 6 apparatus, Labconco*). A mistura física contendo fármaco e ciclodextrina foi também preparada e utilizada como termo de comparação [24, 33].

3.2.2.1. Mistura binária física (MF)

A mistura física contendo ME:MBCD foi preparada pela simples mistura de ME e MBCD, previamente pulverizados na proporção 1:1 num almofariz de vidro [24, 33].

3.2.2.2. Liofilização dos sistemas binários

A MBCD foi adicionada a uma solução aquosa previamente alcalinizada com amoníaco (1gota) ($\text{pH}=8\pm 0,5$), de forma a promover um aumento da solubilidade do meloxicam [35], funcionando como um co-adjuvante da complexação. Após dissolução da CD na solução aquosa alcalina, o ME foi adicionado à solução sob agitação, numa estequiometria de 1:1. A solução foi mantida em agitação cerca de 48h. Posteriormente, a solução límpida foi congelada por imersão num banho de etanol a -50°C (*Shell Freezer, Labconco, Freezone®* modelo 79480) e após congelamento, a solução foi liofilizada num liofilizador (*Lyph-lock 6 apparatus, Labconco*) cerca de 72h até à obtenção de um pó fino, o qual foi de seguida pulverizado e tamizado [33].

3.2.3. Caracterização dos complexos de inclusão no estado sólido

3.2.3.1. Calorimetria Diferencial de Varrimento (DSC)

Os termogramas dos materiais puros (ME e MBCD), da mistura física e complexo de inclusão foram realizadas usando um Sistema *Shimadzu DSC-60* (*Shimadzu, Kyoto, Japão*) equipado com um DSC e um *software TA-60WS/PC* específico para análise e tratamento dos resultados obtidos. O comportamento térmico foi estudado pelo aquecimento das amostras ($\cong 2\text{mg}$) numa cápsula de alumínio selada, desde a temperatura de 25°C até aos 300°C , numa taxa de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ e com um fluxo de azoto de $25\text{cm}^3/\text{min}$, utilizando uma cápsula vazia como referência. O índio (99,98%, ponto de fusão= $156,65^{\circ}\text{C}$, *Aldrich®, Milwaukee, EUA*) foi usado como referência para calibrar o aparelho [33, 34].

3.2.3.2. Espectroscopia de Infra-Vermelho (FTIR)

Os espectros de infra-vermelho foram registados utilizando um espectrómetro FT-IR/ FT-NIR-400 com uma reflexão horizontal ATR (*PerkinElmer precisely*). As aquisições dos espectros foram obtidas directamente das amostras em pó com a aplicação de 16 *scan* com a resolução de 4cm^{-1} na gama $4000\text{-}650\text{cm}^{-1}$ [33].

3.2.3.3. Estudo da solubilidade aquosa do ME no estado livre e complexado com MBCD

Uma amostra em excesso de meloxicam no estado livre e complexado foi colocada em frascos âmbar, aos quais foi adicionado 10 mL de água Milli-Q. Os frascos foram colocados em agitação constante a 200 rpm e à temperatura de 25°C. Após 24h e 48h, foram recolhidas amostras, filtradas com filtro de *nylon* 0,45µm e as suas absorvâncias foram determinadas (*UV-visible 1603 spectrophotometer, Shimadzu, Japão*) a 365nm. Utilizando a recta de calibração do meloxicam (Anexo I) foram calculadas as concentrações de fármaco e o aumento da solubilidade aquosa do mesmo resultante da formação de complexos de inclusão com a MBCD no estado sólido [27].

3.2.3.3.1. Análise estatística dos dados obtidos

Os dados estatísticos obtidos no estudo da solubilidade aquosa do meloxicam foram realizados utilizando o teste *t-Student* considerando $p < 0,05$ como nível mínimo de significância. A análise estatística foi feita recorrendo ao *software* GraphPad Prism® versão 5.00.

3.2.4. Preparação dos Hidrogéis

Após diversos estudos preliminares, foram preparadas oito formulações cuja composição se encontra descrita na Tabela 5.

Tabela 5 - Constituição das diferentes formulações dos hidrogéis.

Formulação Constituintes (g)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Proprilenoglicol	20	20	20	20	20	20	20	20
Pluronic® F127	22	5	22	-----	22	22	22	22
Pluronic® F68	5	22	-----	22	-----	5	5	-----
NaCl	1	1	1	1	1	1	1	1
Meloxicam	-----	-----	-----	-----	0,02	0,02	-----	-----
ME-MBCD	-----	-----	-----	-----	-----	-----	0,08773	0,08773
Água	99 (q.b)	99 (q.b)	99 (q.b)	99 (q.b)	99 (q.b)	99(q.b)	99 (q.b)	99 (q.b)

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

O fármaco no estado livre ou complexado foi previamente dissolvido no propilenoglicol. As soluções contendo os Pluronic® foram preparadas a frio ($T=5^{\circ}\text{C}$), uma vez que a solubilidade aquosa destes polímeros aumenta com a diminuição da temperatura [36]. Posteriormente, o propilenoglicol contendo o fármaco dissolvido foi adicionado às soluções aquosas de polímero sob agitação e a frio. Em seguida, as soluções finais foram deixadas em agitação 12 horas a frio e de seguida colocadas em repouso à temperatura ambiente até à obtenção de um hidrogel (por aumento da viscosidade do Pluronic® com o aumento da temperatura) [30, 39].

Nas diferentes formulações, os polaxâmeros foram os agentes gelificantes utilizados devido à sua acção como surfactante, emulsificante e solubilizante, o propilenoglicol actua como humectante, solvente, amaciador da pele e controlador da viscosidade, o NaCl actua como agente de volume e controlador da viscosidade e a água é o solvente da formulação.

3.2.4.1. Caracterização reológica dos hidrogéis preparados

Viscosidade

A viscosidade de cada formulação foi determinada recorrendo a um viscosímetro (*ViscoStar plus*). A análise da viscosidade foi efectuada à temperatura de 25°C e de 32°C .

Espalhabilidade

Os testes de espalhabilidade foram efectuados recorrendo a um texturómetro (*Stable Micro Systems*) contendo um *software* específico para aquisição e tratamento dos resultados (*TA.XTplus Texture Analyser*). O teste realizado denomina-se *TTC Spreadability Ring* e consiste num conjunto de dois cones (um masculino e outro feminino) colocados num ângulo de 90° . Cada formulação foi colocada no cone feminino, evitando a formação de bolhas de ar, e a superfície foi alisada com uma espátula. O cone feminino contendo a amostra de cada formulação foi colocado no suporte da base centrado de forma precisa por baixo do cone masculino correspondente que contém a sonda de análise (Figura 7). A sonda utilizada para realizar o teste de espalhabilidade foi a TTC (HDP/SR). Previamente a cada análise, o peso e a altura da sonda utilizada no teste foram calibrados.

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.



Figura 7 - TTC Spreadability Ring.

Os parâmetros de análise utilizados no teste de espalhabilidade foram os seguintes:

- Modo: Medição da Força por Compressão
- Opção: Voltar ao Início
- Velocidade do Pré-teste: Não Aplicável
- Velocidade do Teste: 3,0 mm/s
- Velocidade do Pós-teste: 10,0mm/s
- Distância: 23mm
- Taxa de Aquisição de Dados: 200 pps.

Com este teste obteve-se a caracterização das formulações quanto à sua firmeza e força de cisalhamento.

Extrusão

Os testes foram realizados recorrendo a um recipiente com um tamanho *standard* para extrusão de retorno, preenchido com as diferentes formulações até cerca de 75% da sua capacidade. O disco de extrusão foi posicionado de forma central acima do recipiente contendo a amostra (Figura 8). A sonda utilizada foi uma célula de extrusão de retorno (A/BE) com um disco de diâmetro de 35mm.



Figura 8 - Back Extrusion Ring.

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas. Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

Os parâmetros de análise utilizados no teste de extrusão foram os seguintes:

- Modo: Medição da Força por Compressão
- Opção: Voltar ao Início
- Velocidade do Pré-teste: 1,5 mm/s
- Velocidade do Teste: 2,0 mm/s
- Velocidade do Pós-teste: 2,0mm/s
- Distância: 20mm
- Taxa de Aquisição de Dados: 10 pps.

Com este teste obteve-se a caracterização das formulações quanto à sua firmeza, consistência, coesividade e índice de viscosidade.

3.2.4.1.1. Análise estatística dos dados obtidos

Os dados estatísticos obtidos da caracterização reológica foram realizados utilizando o teste *One-Way ANOVA* com $p < 0,05$ como nível mínimo de significância. Quando a análise ANOVA detecta diferenças entre as amostras, é realizado outro teste (*Tukey test*) de forma a identificar essas diferenças. A análise estatística foi feita recorrendo ao *software* GraphPad Prism® versão 5.00. As amostras foram realizadas em triplicado.

3.2.4.2. Avaliação *in vitro* do perfil de libertação do fármaco dos hidrogéis preparados utilizando o sistema de células de Franz modificadas

O perfil de libertação *in vitro* do meloxicam a partir das formulações F5, F6, F7 e F8 foi avaliado utilizando um sistema de difusão de células de Franz. Uma amostra de cada hidrogel (1g), previamente pesada numa seringa, foi colocada no compartimento dador da célula, o qual se encontra directamente em contacto com uma membrana de celulose inerte utilizada como suporte entre os dois compartimentos. O compartimento receptor foi previamente cheio com uma solução aquosa e o sistema foi mantido durante todo o ensaio à temperatura de 32°C. A homogeneidade da solução do compartimento receptor foi mantida por agitação com o auxílio de agitação magnética (Figura 9).

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

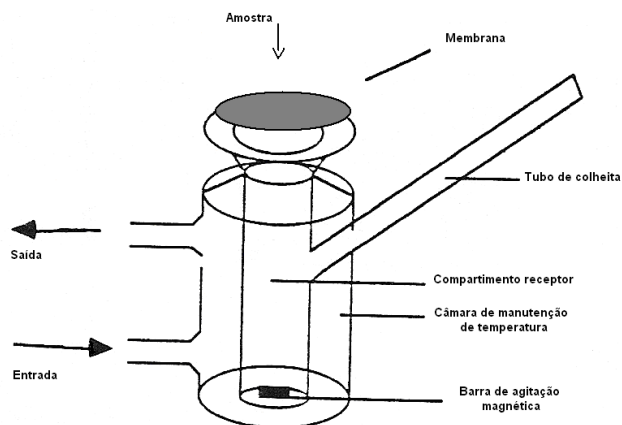


Figura 9 - Representação esquemática da célula de Franz modificada. Adaptado de [39].

Em determinados intervalos de tempo definidos, 500 μL de amostra foram recolhidos do compartimento receptor, e um volume idêntico de meio de difusão foi repostado de forma a manter o volume final do compartimento receptor constante. As amostras foram analisadas espectrofotometricamente a 365nm (*UV-visible 1603 spectrophotometer, Shimadzu, Japão*) e aos resultados foram aplicados os dois modelos matemáticos, ordem zero e modelo de *Higushi*, mais utilizados de forma a prever o mecanismo de libertação do fármaco dos hidrogéis [19, 38, 39, 40].

4. Resultados e Discussão

4.1. Estudo de solubilidade de fases e determinação da constante de complexação (K_C)

O diagrama de solubilidade de fases do ME com a MBCD está representado na Figura 10. A solubilidade do ME aumenta linearmente com o aumento da concentração de MBCD e o declive é inferior a um, no intervalo de concentrações de ciclodextrina estudado, o que indica que o diagrama de solubilidade de fases pode ser classificado como sendo do tipo A_L , permitindo prever a formação de complexos de inclusão ME:MBCD em solução na estequiometria 1:1.

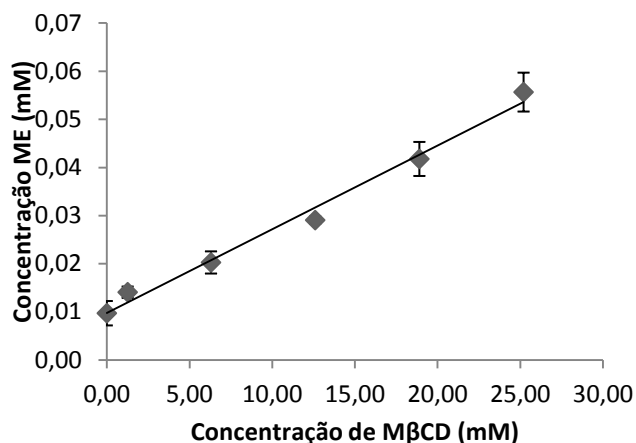


Figura 10 - Diagrama de solubilidade de fases para o complexo do ME com a MβCD. Cada ponto representa a média de três determinações.

O valor estimado de K_C para os complexos de inclusão formados encontra-se descrito na Tabela 6. É possível verificar que a solubilidade do ME aumentou cerca de 6 vezes no estado complexado comparativamente à sua solubilidade intrínseca (S_0). O aumento da solubilidade do fármaco pode ser atribuído ao estabelecimento de interações entre o fármaco e a ciclodextrina resultando na formação de complexos de inclusão em solução. O valor de K_C determinado para os complexos de inclusão formados foi de $190,372 \text{ M}^{-1}$, o qual foi obtido através da equação (1). Comparativamente a outros estudos em que foram preparados complexos de inclusão entre o ME e CDs (naturais ou os seus derivados) pode-se afirmar que parece ser vantajosa a formação de complexos de inclusão com a MβCD, uma vez que foi obtido um aumento superior da solubilidade do fármaco por complexação com a MβCD e o valor de K_C calculado encontra-se dentro da mesma ordem de grandeza de valores obtidos por outros autores (K_C para a formação de complexos de inclusão entre o ME e a BCD = $109,97 \text{ M}^{-1}$ e K_C para a formação de complexos de inclusão entre o ME e a hidroxipropil-BCD = 170 M^{-1}) [24, 32, 37].

Tabela 6 - Tabela resumo do estudo de solubilidade de fases.

Complexo de inclusão	Tipo de diagrama	$K_C \text{ (M}^{-1}\text{)}$	Declive da recta	$S_0 \text{ (}\mu\text{g/mL)}^{(a)}$	$(S_t) \text{ (}\mu\text{g/mL)}^{(b)}$	$S_t/S_0^{(c)}$
ME:MβCD	A_L	$190,372 \pm 53,007$	$0,0018 \pm 0,0001$	$3,414 \pm 0,891$	$19,558 \pm 1,420$	5,98

(a) Solubilidade intrínseca do ME

(b) Solubilidade do ME na presença de MβCD (25,2mM)

(c) Aumento da solubilidade

4.2. Caracterização dos complexos de inclusão no estado sólido

Após a preparação dos complexos inclusão no estado sólido contendo meloxicam e MβCD por liofilização, foram aplicadas técnicas para permitir detectar e comprovar a formação dos

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

complexos no estado sólido e avaliar o aumento da solubilidade do fármaco em meio aquoso mediante complexação.

4.2.1. Calorimetria Diferencial de Varrimento (DSC)

O índio foi usado como referência para calibrar o aparelho, o qual apresenta um ponto de fusão teórico à temperatura de 156°C. Na calibração do aparelho obteve-se um termograma no qual o índio apresentou um ponto de fusão à temperatura de 157,49°C, pelo que se concluiu que o aparelho se encontrava correctamente calibrado.

A calorimetria diferencial de varrimento (DSC) é frequentemente a técnica de análise térmica farmacêutica de eleição, na medida em que permite a obtenção de informação detalhada acerca das propriedades energéticas e físicas da substância analisada. Embora os resultados obtidos a partir dos estudos de solubilidade de fases indiquem a formação de um complexo de inclusão entre o ME e a MBCD em solução aquosa, eles não excluem que o produto obtido no estado sólido seja apenas uma mistura física entre os dois compostos. O estudo do comportamento térmico dos sistemas binários ME:MBCD foi realizado de forma a confirmar a formação de complexos de inclusão no estado sólido. Quando as moléculas hóspedes são incorporadas na cavidade da CD os seus pontos de fusão, ebulição e sublimação normalmente são alterados para diferentes temperaturas ou desaparecem dentro do intervalo de temperatura no qual ocorre decomposição da CD [32, 33]. Os termogramas dos compostos isolados, ME e CD, da mistura física (MF) e do complexo de inclusão formado entre o ME e a MBCD (CI) encontram-se representados na Figura 11.



Figura 11 - Termogramas obtidos por DSC do Meloxicam, MBCD, da Mistura Física entre o ME e a MBCD (MF) e do complexo de inclusão ME:MBCD na estequiometria 1:1 (CI).

O termograma correspondente ao ME puro apresenta um pico endotérmico à temperatura de aproximadamente 263°C, o qual é indicativo do ponto de fusão do fármaco. Este pico é seguido de um pico exotérmico (por volta dos 300°C), o qual significa que o meloxicam após fusão sofre decomposição. O termograma da MBCD apresenta um vale correspondente a um efeito endotérmico entre os 60 e os 100°C, que está associado à perda de água dos cristais de CD. No termograma correspondente à mistura física entre o ME e a MBCD é possível observar o vale correspondente à perda de água por desidratação da CD e um pico endotérmico a 240°C, correspondente ao ponto de fusão do meloxicam. Este termograma resulta da sobreposição dos termogramas dos compostos isolados, verificando-se apenas um ligeiro desvio na temperatura de fusão do fármaco, indicativo que neste sistema as interações entre o fármaco e a ciclodextrina são fracas e que não ocorre a formação de complexo de inclusão. No termograma correspondente à formação do complexo de inclusão ME:MBCD preparado pelo método da liofilização, é possível verificar que o pico endotérmico correspondente ao ponto de fusão do ME desapareceu. Tal facto indica a existência de uma forte interacção entre os dois compostos, o que sugere a formação de um complexo de inclusão, no qual o fármaco sofre inclusão total ou parcial na cavidade da ciclodextrina, alterando as suas propriedades físico-químicas [24, 32, 33].

4.2.2. Espectroscopia de Infra-Vermelho (FTIR)

Mais evidências acerca da formação de complexos de inclusão ME:MBCD no estado sólido foram obtidas a partir da espectroscopia de Infra-Vermelho (FTIR), através da qual é conseguida a informação referente aos grupos funcionais da molécula de ME envolvidos na complexação. Os espectros de Infra-Vermelho (IV) estão representados na Figura 11.

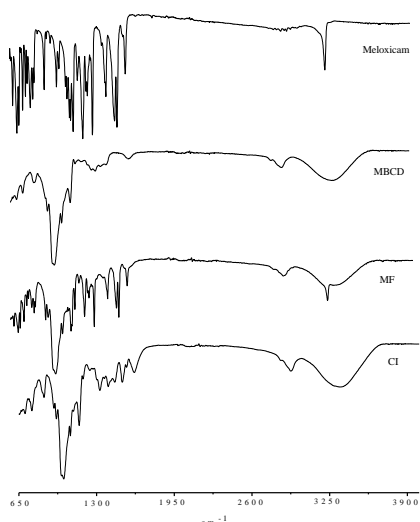


Figura 12 - FTIR dos compostos isolados e dos sistemas binários. Meloxicam, MBCD, Mistura Física (MF) entre o ME e a MBCD e complexo de inclusão ME:MBCD (CI). Os diferentes espectros foram obtidos recorrendo ao *software* Origin®.

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

No espectro IV do meloxicam foram identificados os seguintes picos: 3288 cm^{-1} , correspondente à vibração do alongamento da ligação amida N-H, 1618 cm^{-1} , correspondente à vibração da ligação CONH e 1550 e 1529 cm^{-1} , que correspondem à flexão da ligação N-H (ver 1.2. Meloxicam(ME) - Figura 5). Na mistura física verificou-se uma redução da intensidade das bandas anteriormente referidas, com um ligeiro deslocamento das mesmas para os seguintes comprimentos de onda: 3289 , 1620 , 1551 e 1532 cm^{-1} , respectivamente. No entanto todas as bandas estão presentes, indicando uma interacção fraca entre o fármaco e a ciclodextrina, não se verificando a formação de um complexo de inclusão. No complexo de inclusão Me:MBCD verificou-se o desaparecimento da banda a 3288 cm^{-1} e as restantes bandas, 1618 , 1550 e 1529 cm^{-1} , apresentaram uma redução muito significativa na sua magnitude. Este desaparecimento da banda correspondente ao grupo N-H pode dever-se à formação de ligações de hidrogénio entre o meloxicam e os grupos metilo/hidroxilo da MBCD. Tal facto indica a ocorrência de interacções fortes neste sistema, com a consequente formação de complexos de inclusão entre o fármaco e a ciclodextrina, levando a uma restrição da vibração das respectivas ligações da molécula de fármaco por inclusão da mesma na cavidade da ciclodextrina e a redução observada na magnitude das bandas [27, 34].

4.2.3. Estudo da solubilidade aquosa do ME no estado livre e complexado com MBCD

O estudo da solubilidade aquosa realizado com o ME no estado livre e complexado permitiu, como seria de esperar, observar um aumento da solubilidade aquosa do fármaco quando complexado com a MBCD (Figura 13). Após 24h, a solubilidade aquosa do ME no estado livre foi de $3,9\text{ }\mu\text{g/mL}$, enquanto que quando complexado com a MBCD foi de $75,1\mu\text{g/mL}$, verificando-se um aumento de aproximadamente 19 vezes na solubilidade do fármaco complexado. Após 48h, a solubilidade aquosa do ME no estado livre foi de $2,1\mu\text{g/mL}$ e complexado com a MBCD foi de $90,8\mu\text{g/mL}$, verificando-se um aumento de aproximadamente 23 vezes na solubilidade aquosa do ME (tomando como referência a solubilidade aquosa do fármaco livre às 24h). Ao final das 48h foi verificada uma diminuição da concentração de fármaco livre, tal facto foi inicialmente atribuído a uma possível degradação do fármaco livre em meio aquoso. No entanto, após análise estatística (Anexo II) dos valores obtidos às 24h e 48h verificou-se os resultados não apresentaram diferença com significado estatístico, pelo qual esta diminuição não foi tida em consideração.

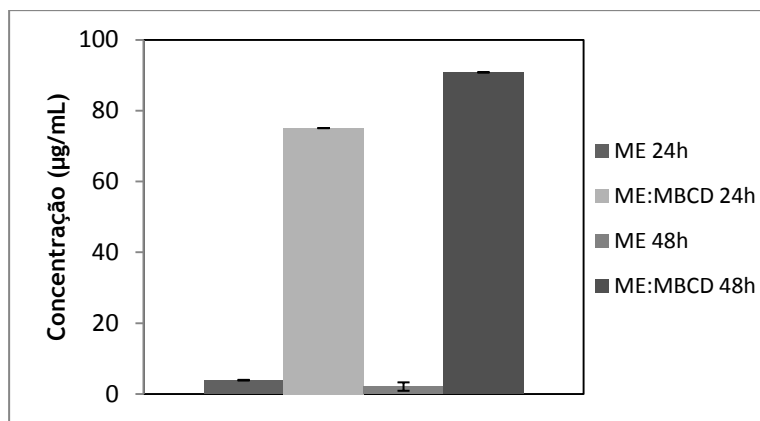


Figura 13 - Solubilidade aquosa do ME no estado livre e complexado com MBCD após 24h e 48h.

Estes resultados indicam que a formação de complexos de inclusão entre o ME e a MBCD permitem melhorar a baixa solubilidade aquosa do ME e, conseqüentemente incorporar maior quantidade de fármaco numa formulação destinada a veicular o fármaco ao alvo terapêutico.

4.3. Desenvolvimento e preparação de um hidrogel contendo polaxâmeros

4.3.1. Caracterização reológica das formulações

Aspecto das diferentes formulações

O aspecto das formulações F1, F2, F3 e F4 encontra-se representado na Figura 14. As formulações F1 e F3 apresentaram uma cor esbranquiçada, com uma aparência e textura suave. As formulações F2 e F4 apresentaram aspecto transparente e límpido, no entanto demonstraram ser demasiado líquidas. A composição destas formulações encontra-se descrita no ponto 3.2.4- Preparação dos Hidrogéis.

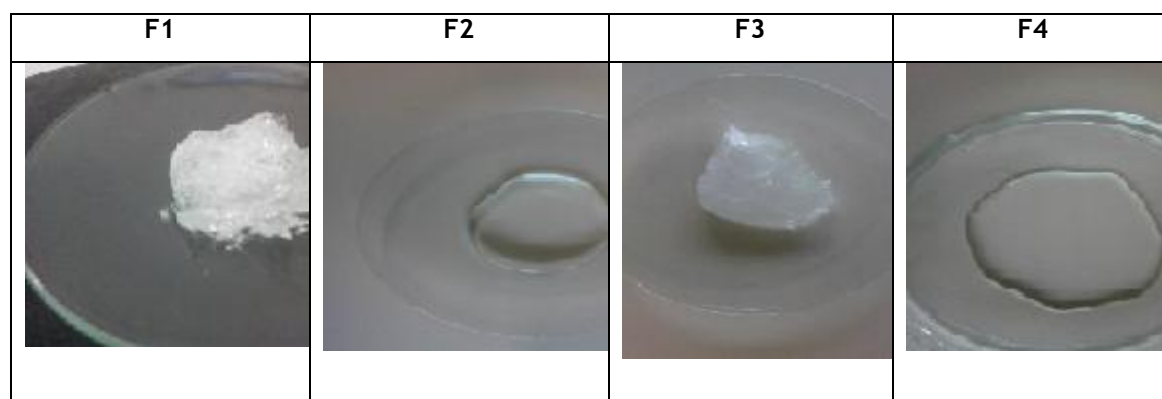


Figura 14 - Aspecto das diferentes formulações de hidrogéis contendo polaxâmeros.

Viscosidade

Os valores da viscosidade determinados para as formulações F1, F2, F3 e F4 previamente preparadas encontram-se descritos na Tabela 7.

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

Tabela 7 - Valores da viscosidade (mmPa/s) obtidos à temperatura de 25°C e de 32°C.

Formulação	Viscosidade T=25°C (mmPa/s)	Viscosidade T=32°C (mmPa/s)
F1	7483,8	11314
F2	33,4	53,2
F3	10073	11315
F4	46,5	64,2

Como se pode verificar pela observação da Tabela 7, o valor da viscosidade aumenta com a temperatura. Tal facto ocorre porque os Pluronic® caracterizam-se por possuírem termosensibilidade inversa, como já foi referido anteriormente. Assim, à temperatura de 32°C (temperatura da pele) estes hidrogéis caracterizam-se por serem mais viscosos e consistentes, o que permite aumentar o tempo de permanência da formulação em contacto com o local de aplicação [38]. Através da análise estatística dos valores determinados para a viscosidade pode-se concluir que as formulações F2 e F4 são equiparáveis em termos de viscosidade, bem como as formulações F1 e F3 (Anexo II). A diferença de viscosidade que observada entre as formulações F2/F4 e as formulações F1/F3 provavelmente está relacionada com a proporção dos polímeros (Pluronic®) que as diferentes formulações apresentam na sua constituição.

Espalhabilidade

Após a realização do teste de espalhabilidade o gráfico tipo obtido encontra-se representado na Figura 15, no qual o valor de A permite obter os valores correspondentes à firmeza da formulação em análise e o valor de B permite obter os valores de força de cisalhamento.

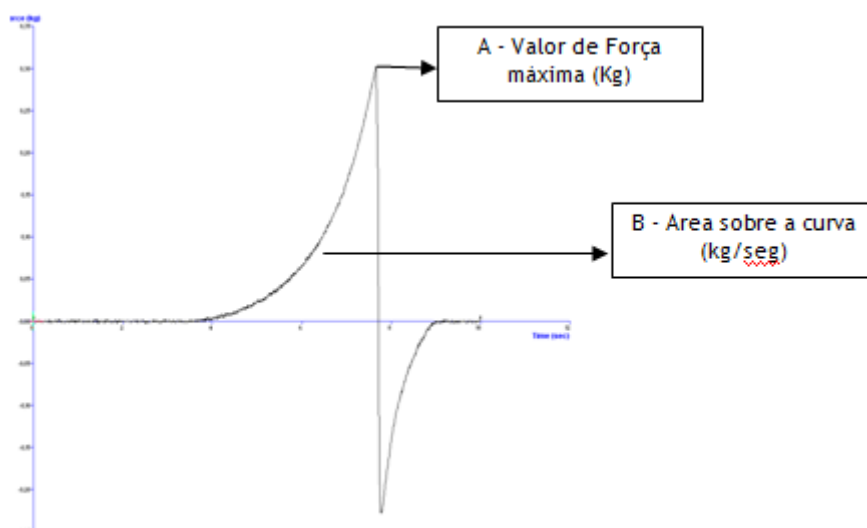


Figura 15 - Representação gráfica do teste de espalhabilidade realizado.

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

Os valores obtidos nas formulações F1, F2, F3 e F4 relativos a estes parâmetros encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8 - Valores correspondentes à firmeza e força de cisalhamento das diferentes formulações.

Formulação	Firmeza (kg)	Força de cisalhamento (kg/seg)
F1	0,209 ± 0,009	0,229 ± 0,017
F2	0,006 ± 0,002	0,005 ± 0,002
F3	0,200 ± 0,019	0,224 ± 0,015
F4	0,004 ± 0,001	0,002 ± 0,001

A firmeza é uma propriedade sensorial que está implícita na determinação da espalhabilidade. A primeira impressão sobre a textura de espalhamento da formulação é dada pela sua firmeza, obtida pela força que o consumidor deve aplicar à embalagem onde se encontra o produto. Assim, a espalhabilidade pode ser definida como a força requerida para obter a deformação ou pela quantidade de deformação obtida através de uma força exercida. Medições de firmeza e espalhabilidade estão normalmente relacionadas, no entanto, esta relação raramente é perfeita.

Conforme observado pela análise da Tabela 8 e da Figura 16, os hidrogéis que possuem maior firmeza necessitam da aplicação de uma maior força de cisalhamento. Quando é exercida esta força de cisalhamento, os hidrogéis tornam-se menos viscosos, assumindo um comportamento pseudoplástico (formulações F1 e F3) [39]. Este aspecto é relevante, na medida em que na aplicação dérmica pretende-se uma formulação que ao ser aplicada forme uma fina camada que não seja demasiado fluida, para que o hidrogel se mantenha no local de aplicação durante um período de tempo superior.

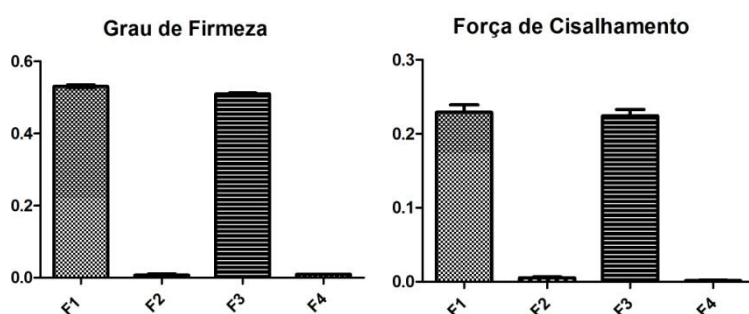


Figura 16 - Gráficos ilustrativos do grau de firmeza e força de cisalhamento das formulações F1, F2, F3 e F4.

Após análise estatística dos valores determinados de firmeza e força de cisalhamento verificou-se que as formulações F1 e F3 não apresentam entre si diferenças significativas em termos estatísticos quer no grau de firmeza, quer na força de cisalhamento, bem como as

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

formulações F2 e F4 quando comparadas. No entanto, estas últimas possuem uma diferença significativa quando comparadas com as formulações F1 e F3 (Anexo II).

Extrusão

Após a realização do teste de extrusão o gráfico tipo obtido encontra-se representado na Figura 17, no qual o valor de A permite obter valores correspondentes à firmeza, o valor de B permite obter valores de consistência, o valor de C permite obter valores do índice de viscosidade e o valor de D permite obter valores de coesividade.

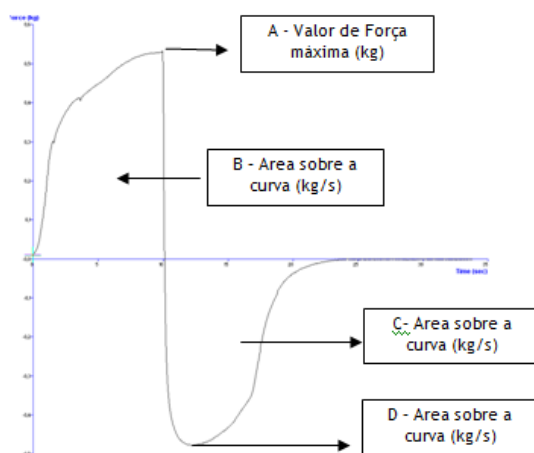


Figura 17 - Representação de um gráfico do teste de extrusão realizado.

Os valores obtidos nas formulações F1, F2, F3 e F4 relativos a estes parâmetros encontram-se na Tabela 9.

Tabela 9 - Valores correspondentes à firmeza, consistência, coesividade e índice de viscosidade das diferentes formulações.

Formulação	Firmeza (kg)	Consistência (kg/s)	Coesividade (kg)	Índice de Viscosidade (kg/s)
F1	0,530 ± 0,007	3,911 ± 0,232	0,489 ± 0,032	3,216 ± 0,264
F2	0,007 ± 0,006	0,161 ± 0,002	0,006 ± 0,001	0,035 ± 0,007
F3	0,510 ± 0,005	3,872 ± 0,138	0,447 ± 0,003	3,102 ± 0,149
F4	0,010 ± 0,001	0,153 ± 0,002	0,005 ± 0,000	0,021 ± 0,001

O desenvolvimento de um hidrogel requer que o produto consiga sair da embalagem e que se divida acentuadamente após ter sido comprimido. Esta consistência pode ser avaliada pela extrusão de retorno que permite obter resultados acerca da falha física ou não do produto e da sua viscosidade, ou seja, se existe uma recuperação estrutural do gel após aplicação. As formulações F1 e F3 apresentaram melhor firmeza, consistência e coesividade, o que indica

que estes hidrogéis possuem a consistência de produto requerida para este tipo de formulações (Figura 18). Estas formulações também apresentaram valores de coesividade superiores, os quais são indicativos de formação de uma malha polimérica mais coesa, devido a uma melhor união entre as partículas constituintes do hidrogel, o que possibilitará uma melhor adesão dos hidrogéis quando em contacto com a pele, podendo promover uma libertação prolongada do fármaco, ou seja, o aumento da coesividade do hidrogel poderá conduzir à libertação de uma menor quantidade de fármaco, no entanto durante um período de tempo superior, permitindo reduzir o número de aplicações e a dose administrada e promovendo um aumento da adesão terapêutica [39].

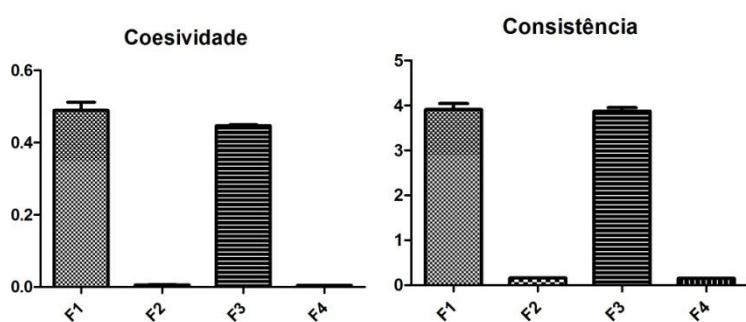


Figura 18 - Gráficos ilustrativos dos parâmetros coesividade e consistência das formulações F1, F2, F3 e F4.

Após análise estatística dos valores determinados para a firmeza, consistência, coesividade e índice de viscosidade verificou-se que estes apresentam diferenças em termos estatísticos quando comparadas as quatro formulações. No entanto, as formulações F2 e F4 não apresentam diferenças com significado estatístico, quando comparadas apenas entre si, bem como as formulações F1 e F3, nos diferentes parâmetros analisados (Anexo II).

Com base nos resultados obtidos dos testes reológicos realizados durante o desenvolvimento dos hidrogéis, foram seleccionadas as formulações F1 e F3 para incorporar o fármaco no estado livre e complexado com MBCD.

4.4. Desenvolvimento e caracterização de hidrogéis contendo Meloxicam

4.4.1. Caracterização reológica das formulações

Aspecto das diferentes formulações preparadas

O aspecto apresentado pelas formulações F5, F6, F7 e F8 encontra-se representado na Figura 19. As formulações F5 e F6 que contêm o ME no estado livre apresentaram uma cor amarelada, devido à presença do ME que se apresenta como um pó amarelo, com uma aparência e textura suave. As formulações F7 e F8 nas quais está incorporado o ME complexado com MBCD apresentaram uma cor mais esbranquiçada, com uma aparência e

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

textura igualmente suave. Destaca-se a formulação F7 que adquiriu um aspecto semelhante a uma espuma, o que revelou algum interesse em termos de aspecto da formulação final.

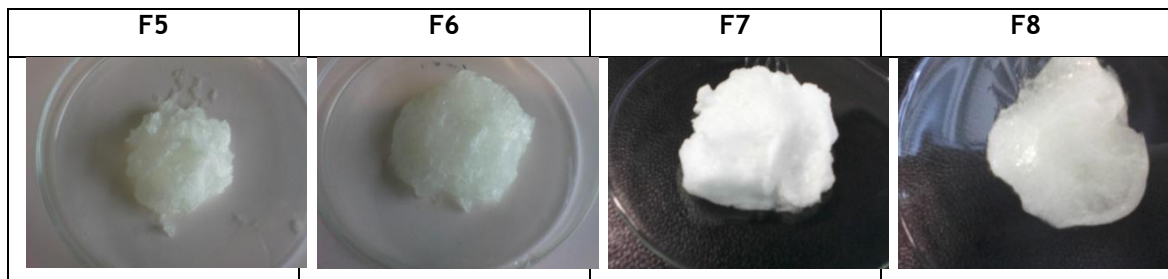


Figura 19 - Aspecto dos diferentes hidrogéis contendo ME no estado livre e complexado com MBCD.

Viscosidade

Os valores da viscosidade obtidos para as formulações F5, F6, F7 e F8 previamente preparadas encontram-se descritos na Tabela 10.

Tabela 10 - Valores da viscosidade (mmPa/s) obtidos à temperatura de 25°C e de 32°C.

Formulação	Viscosidade T=25°C (mmPa/s)	Viscosidade T=32°C (mmPa/s)
F5	11247	11291
F6	7187	11309
F7	7124	10060
F8	10989	11285

Como se pode verificar pela observação da Tabela 10, o valor de viscosidade aumenta com a temperatura, como já foi verificado nas formulações anteriormente preparadas. Este facto deve-se à termosensibilidade inversa dos Pluronic®. As formulações que contêm a mesma quantidade de polímero apresentam valores de viscosidade equiparáveis, não parecendo haver alterações significativas resultantes da adição quer do ME, quer do complexo de inclusão ME:MBCD (Anexo II). Assim sendo, verificou-se que as formulações F5 e F8 possuem valores de viscosidade na mesma ordem de grandeza entre si e em comparação à formulação base F3 (contendo apenas o polímero). O mesmo acontece com as formulações F6 e F7 comparadas entre si e com a formulação base F1 (ver Tabela 7) [38].

Espalhabilidade

Após a realização do teste de espalhabilidade foram obtidos gráficos de acordo com a Figura 15. Os valores obtidos para as formulações F5, F6, F7 e F8 relativos a estes parâmetros encontram-se na Tabela 11.

Tabela 11 - Valores correspondentes à firmeza e força de cisalhamento das diferentes formulações.

Formulação	Firmeza (kg)	Força de cisalhamento (kg/seg)
F5	0,193± 0,003	0,176 ± 0,003
F6	0,278 ± 0,023	0,314 ± 0,010
F7	0,132 ± 0,010	0,154 ± 0,010
F8	0,164 ± 0,021	0,184 ± 0,011

Como se pode constatar pela Tabela 11, os hidrogéis que possuem maior firmeza necessitam da aplicação de uma maior força de cisalhamento. Quando é exercida esta força de cisalhamento, os hidrogéis tornam-se menos viscosos, assumindo um comportamento pseudoplástico, para que a camada fina que se pretende que se forme não seja demasiado fluida, de forma a que o hidrogel se mantenha no local de aplicação durante um período de tempo superior. Pode-se ainda verificar que, comparando as formulações que contêm ME no estado livre (F5 e F6) e as formulações que contêm ME complexado com MBCD, a firmeza e, como tal, a força de cisalhamento diminuem nas formulações F7 e F8, pelo que a MBCD pode interagir com o agente gelificante (polaxâmeros) conduzindo a uma redução da firmeza dos hidrogéis (Figura 20). Tal facto, provavelmente, deve-se a que a CD sendo um agente solubilizante, facilita a hidratação do polímero e conseqüentemente reduz a firmeza e a força de cisalhamento da formulação final.

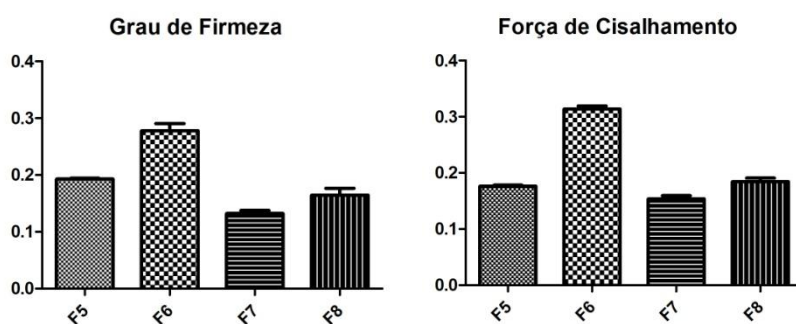


Figura 20 - Gráficos ilustrativos do Grau de Firmeza e Força de Cisalhamento das formulações F5, F6, F7 e F8.

Após análise estatística dos valores determinados para a firmeza e força de cisalhamento verificou-se que estes apresentam diferenças em termos estatísticos quando comparadas as quatro formulações. No entanto, as formulações F6 e F7 não apresentam diferenças com significado estatístico, quando comparadas apenas entre si, bem como as formulações F5 e F8, nos diferentes parâmetros analisados (Anexo II).

Extrusão

Após a realização do teste de extrusão foram obtidos gráficos de acordo com a Figura 17. Os valores obtidos para formulações F5, F6, F7 e F8 relativos a estes parâmetros encontram-se na Tabela 12.

Tabela 12 - Valores correspondentes à firmeza, consistência, coesividade e índice de viscosidade das diferentes formulações.

Formulação	Firmeza (kg)	Consistência (kg/s)	Coesividade (kg)	Índice de Viscosidade (kg/s)
F5	0,355 ± 0,009	2,853 ± 0,181	0,308 ± 0,012	2,245 ± 0,139
F6	0,418 ± 0,010	3,275 ± 0,145	0,343 ± 0,032	2,436 ± 0,279
F7	0,377 ± 0,022	2,910 ± 0,115	0,320 ± 0,001	2,016 ± 0,040
F8	0,561 ± 0,007	4,160 ± 0,077	0,500 ± 0,004	3,436 ± 0,813

As formulações F5 e F8, que apresentam na sua composição a mesma quantidade de polímero que a formulação base F3, apresentaram um comportamento reológico diferente quando apenas na formulação está incluído o ME no estado livre (F5) ou quando está presente o complexo de inclusão ME:MBCD (F8), demonstrando esta última formulação (F8) um aumento das suas propriedades reológicas. Tal facto deve-se, provavelmente, à presença da MBCD, a qual poderá ao aumentar a hidratação do polímero e facilitar o seu mecanismo de gelificação. Relativamente às formulações que contêm como formulação base a F1, verificou-se que possuem características reológicas bastante semelhantes (Figura 21). Nestas formulações foi observada uma ligeira diminuição dos valores dos diferentes parâmetros analisados na formulação contendo ME complexado com MBCD (F7), no entanto a análise estatística dos resultados para as formulações F6 e F7 (Anexo II) demonstrou que esta diminuição não tem significado estatístico, podendo-se afirmar que as formulações F6 e F7 apresentam resultados para os parâmetros reológicos avaliados equiparáveis.

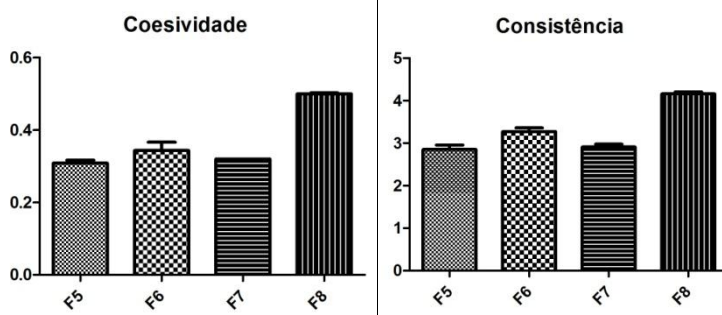


Figura 21 - Gráficos ilustrativos dos parâmetros coesividade e consistência das formulações F5, F6, F7 e F8.

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

Com base nos resultados obtidos dos testes reológicos realizados durante o desenvolvimento dos hidrogéis, as formulações de hidrogéis contendo polaxâmeros poderão ser uma alternativa efectiva a outro tipo de formulações semi-sólidas destinadas à veiculação de fármacos lipofílicos.

4.4.2. Avaliação *in vitro* do perfil de libertação do fármaco dos hidrogéis preparados utilizando o sistema de células de Franz modificadas

A dissolução *in vitro* constitui um elemento importante no desenvolvimento de uma formulação farmacêutica. Vários modelos teóricos e cinéticos têm sido descritos para a dissolução de fármacos de forma imediata ou de forma modificada. Estes diversos modelos representam a dissolução do fármaco do sistema de dosagem escolhido. A representação quantitativa dos valores obtidos no teste de dissolução é facilitada pelo uso de equações genéricas que matematicamente traduzem a curva de dissolução em função de certos parâmetros relacionados com a formulação farmacêutica. Na maioria dos casos, a equação pode ser deduzida por uma análise teórica do processo, como por exemplo por uma cinética de ordem zero. O tipo de fármaco, a sua forma polimórfica, a sua cristalinidade, o tamanho da partícula, a solubilidade e a quantidade de fármaco na forma farmacêutica podem influenciar a cinética de libertação. Um fármaco solúvel em água incorporado numa matriz é maioritariamente libertado por difusão, enquanto fármacos pouco solúveis em água a própria erosão da matriz é o principal mecanismo de libertação [40].

A avaliação *in vitro* do perfil de libertação das formulações F5, F6, F7 e F8 foi efectuada recorrendo uma cinética de ordem zero e ao modelo de *Higuchi* (Tabela 13).

Tabela 13 - Modelos matemáticos utilizados para descrever as curvas de dissolução. Adaptado de [40].

Modelos Matemáticos	
Ordem zero	$Q_t = Q_0 + K_0 t$
<i>Higushi</i>	$Q_t = K_H \sqrt{t}$

Q_t corresponde à quantidade de fármaco dissolvido no tempo t , Q_0 é a quantidade inicial de fármaco na solução, K_0 corresponde à constante de libertação de ordem zero, K_H é a constante de dissolução de *Higushi*, t corresponde ao tempo.

Os perfis de libertação das diferentes formulações encontram-se representados na Figura 22.

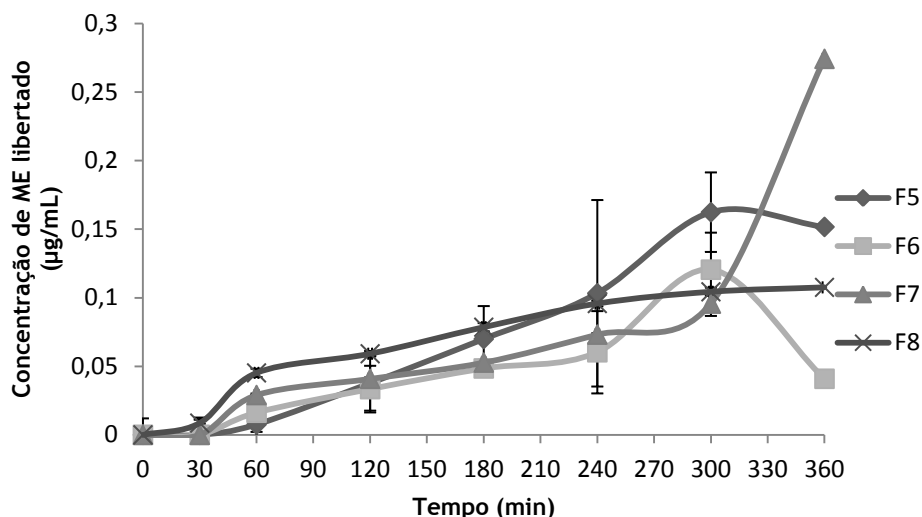


Figura 22 - Representação gráfica dos perfis de libertação das diferentes formulações. As formulações F5 e F6 contêm ME no estado livre e as formulações F7 e F8 contêm ME complexado com MBCD. Cada ponto representa a média de três determinações.

A análise dos perfis de libertação do fármaco nas diferentes formulações, utilizando os dois modelos matemáticos foi efectuada calculando o coeficiente de correlação (R^2) para cada um dos modelos (Tabela 14). Para as formulações F5 e F6 os modelos só foram aplicados até aos 300 minutos, na medida em que posteriormente se verificou uma redução da concentração de fármaco libertado, indicando uma possível degradação do fármaco livre no hidrogel em contacto com o meio de dissolução.

Tabela 14 - Determinação do coeficiente de correlação R^2 para as diferentes formulações segundo uma cinética de ordem zero e o modelo de Higuchi.

Cinética de Ordem zero				
	F5	F6	F7	F8
R^2	0,958	0,916	0,971	0,913
Modelo de Higuchi				
R^2	0,788	0,771	0,903	0,961

Utilizando como modelo matemático a cinética de libertação de ordem zero obtêm-se resultados acerca da libertação a uma taxa de dissolução aparentemente constante. Esta relação pode ser utilizada para descrever, por exemplo, a libertação de fármaco de forma modificada e prolongada em sistemas transdérmicos. Através do modelo de Higuchi é possível avaliar a libertação de fármacos pouco solúveis em matrizes sólidas ou semi-sólidas [40]. Analisando os valores de coeficiente de correlação calculados é possível verificar que as formulações F5, F6 e F7 apresentam um perfil de libertação que segue uma cinética que se aproxima da ordem zero, ou seja verifica-se um aumento linear da concentração de fármaco libertada da formulação em função do aumento do tempo. Já o perfil de libertação da formulação F8 segue uma cinética segundo o modelo de Higuchi, ou seja, a concentração de fármaco libertada da formulação aumenta linearmente em função da raiz quadrada do

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

tempo. Pode-se constatar pela Figura 22, que para as formulações F5 e F6 o fármaco é libertado de forma controlada, até aos 360min, verificando-se neste tempo uma diminuição da concentração do fármaco que poderá estar relacionada com uma eventual degradação do mesmo. As formulações F7 e F8 apresentam um perfil de libertação prolongada ao longo do tempo, com um aumento da concentração de fármaco libertada ao longo do tempo. As concentrações máximas de fármaco libertado, durante o tempo de ensaio de libertação, encontram-se na Tabela 15.

Tabela 15 - Valores de concentração máxima de fármaco no ensaio de libertação realizado (t máx=6h). Nas formulações F5 e F6 foi considerado o tempo máximo de ensaio 300 min, já que posteriormente foi observada degradação do fármaco.

Formulação	Concentração de fármaco libertado ($\mu\text{g/mL}$)	Tempo (min)
F5	0,162 \pm 0,068	300
F6	0,120 \pm 0,030	300
F7	0,274 \pm 0,009	360
F8	0,108 \pm 0,003	360

Os resultados obtidos indicam que a complexação com ciclodextrinas aumenta a estabilidade do fármaco incorporado nos hidrogéis, já que após os 300 min de ensaio ocorreu uma diminuição da concentração de fármaco livre libertada, o que não se verificou para as formulações contendo fármaco complexado. Além disso a utilização de polaxâmeros na preparação de hidrogéis permite a obtenção de formulações semi-sólidas para libertação controlada do princípio activo. Tal facto permite prolongar o efeito terapêutico, reduzindo os picos nas concentrações plasmáticas e os efeitos adversos associados, assim como reduzir quer a dose quer a frequência de administração do fármaco. Tudo isto irá certamente contribuir para um aumento da biodisponibilidade do fármaco, ao qual se associa uma melhoria da sua biodisponibilidade e consequentemente uma maior adesão terapêutica.

5. Conclusão

O presente trabalho evidenciou a importância da combinação de diferentes estratégias de forma a aumentar a biodisponibilidade de fármacos com baixa solubilidade aquosa, estabilidade e biodisponibilidade, bem como reduzir efeitos adversos associados à administração oral destes fármacos. Desta forma, os resultados obtidos permitem chegar às seguintes conclusões:

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

- A solubilidade do meloxicam aumentou pela complexação com a MBCD. Os complexos de inclusão formados em solução formaram-se numa de 1:1.
- A caracterização físico-química dos complexos de inclusão formados no estado sólido foi realizada recorrendo a DSC e FTIR. Os resultados obtidos demonstraram a existência de fortes interações entre o meloxicam e a MBCD, o que sugeriu a formação de um complexo de inclusão, no qual o fármaco sofre inclusão total ou parcial na cavidade da ciclodextrina, alterando as suas propriedades físico-químicas.
- A utilização da via transdérmica para a administração do meloxicam pode ser vantajosa, na medida em que permite evitar a metabolização hepática e a irritação gástrica associadas à administração oral de anti-inflamatórios não-esteróides. Por outro lado, a preparação de hidrogéis com polaxâmeros demonstrou constituir uma alternativa efectiva às formulações semi-sólidas convencionais, uma vez que as suas características reológicas indicam a formação de uma malha polimérica mais coesa que, ao melhorar a adesão dos hidrogéis quando em contacto com a pele, permite igualmente promover uma libertação prolongada do fármaco com uma cinética de ordem zero.

6. Perspectivas futuras

Devido aos resultados promissores e satisfatórios obtidos no presente trabalho experimental, seria interessante como trabalho futuro explorar os seguintes aspectos:

- Realização de estudos de permeação *ex vivo*, utilizando como modelo biológico pele de porco, de forma a avaliar o coeficiente de permeação do fármaco livre e complexado a partir dos hidrogéis preparados. Por outro lado, a realização destes estudos seria também interessante no sentido de avaliar o efeito promotor da absorção quer dos polaxâmeros, quer da MBCD;
- Realização de estudos *ex vivo* utilizando como modelo biológico pele de porco de forma a avaliar a citotoxicidade e viabilidade celular das formulações, nomeadamente dos polaxâmeros e da MBCD;
- Realização de estudos que permitam caracterizar as interações entre os polaxâmeros e a MBCD e verificar a influência destas interações no perfil de libertação do fármaco;
- Caracterização reológica exhaustiva das formulações desenvolvidas;
- Realização de estudos *in vivo* em animais, de forma a avaliar o aumento da biodisponibilidade e/ou do efeito terapêutico do fármaco modelo, utilizando as estratégias desenvolvidas.

Capítulo II

Estágio em Farmácia Comunitária

Introdução

A integração e articulação de todos os serviços e de todas as funções e responsabilidades do farmacêutico centradas no doente está directamente relacionada com o conceito de Cuidados Farmacêuticos, onde se pretende ir ao encontro das necessidades do doente relacionadas com o medicamento, quer este seja manipulado ou industrializado, bem como outro tipo de actividades cada vez mais em prática no dia-a-dia, nas quais o farmacêutico pode ter um papel importante no auxílio ao doente que a ele recorre (por exemplo, controlo da pressão arterial). Ao mesmo tempo, o farmacêutico tem um papel importante no uso racional do medicamento, uma vez que o conceito de Cuidado Farmacêutico engloba vários processos clínicos que vão desde a cedência, indicação, revisão da terapêutica, seguimento farmacoterapêutico, farmacovigilância até à educação para a saúde [41].

Após quase cinco anos de aprendizagem na Faculdade onde foram incutidos uma ampla diversidade de conhecimentos, estes foram postos em prática na realização do estágio curricular. Assim sendo, o estágio foi realizado em farmácia comunitária na Farmácia Sitália, em Coimbra, sob orientação da Sra.Dra. Susana Sousa, farmacêutica adjunta substituta, bem como dos restantes elementos que se encontram a trabalhar na farmácia, Sr.Dr. João Edgar Reis, director técnico da farmácia, e Sra.Dra.Cristina Monteiro, farmacêutica adjunta.

No decorrer do estágio foram realizadas várias actividades que permitiram por em prática conceitos que apenas estavam presentes em teoria, desde o funcionamento e gestão de uma farmácia até ao papel do farmacêutico no circuito do medicamento, na interação com o doente e enquanto agente no sector de saúde pública.

1. Organização da Farmácia

A farmácia comunitária é caracterizada por ser um espaço onde são realizados cuidados de saúde de modo a servir a comunidade da melhor forma e com a melhor qualidade possível.

1.1. Recursos Humanos: Funções e responsabilidades

Na farmácia trabalham quatro pessoas:

- Dr. João Edgar Reis - Director Técnico;
- Dra. Susana Sousa Freitas - Farmacêutica Adjunta Substituta;
- Dra. Cristina Monteiro - Farmacêutica Adjunta;
- D. Célia Simões - Administrativa.

1.2. Instalações gerais

A farmácia no exterior encontra-se sinalizada por letras verdes luminosas onde está escrito “Farmácia Sitália”. Existe uma porta principal a qual constitui o acesso dos utentes ao interior da farmácia. Esta porta tem de cada lado uma montra e também contém a informação do horário de atendimento, bem como a escala de serviços. Existe uma campainha que pode ser utilizada nos dias de serviço da farmácia. Na parede exterior da farmácia encontra-se a identificação do director técnico.

São elaboradas montras profissionais, que podem ser quer da responsabilidade dos funcionários quer dos laboratórios que estejam interessados em fazer publicidade aos seus produtos. As montras rodam mais ou menos de quinze em quinze dias. Os critérios relativos à exposição dos produtos estão relacionados com questões sazonais, publicidade, promoções e novidade de determinado produto.

O interior da farmácia é constituído por duas zonas distintas, uma que é dirigida ao atendimento público e outra que é destinada ao funcionamento interno da farmácia.

A zona de atendimento ao público é ampla, iluminada e é constituída por três balcões de atendimento, um dos balcões encontra-se dividido em dois e outro onde se encontram dois computadores. É também visível uma placa com a identificação do director técnico e a informação de que existe livro de reclamações. Todos os farmacêuticos e colaboradores estão devidamente identificados mediante o uso de um cartão contendo o nome e título profissional. Na zona de espera existem duas cadeiras, que permite também, quando solicitado, efectuar medições de pressão arterial e pulso cardíaco e em frente existe uma balança. Por trás dos diversos balcões, estão expostos produtos de dermocosmética, fitoterápicos, suplementos alimentares, produtos de higiene oral, produtos sazonais. Existe ainda um linear do lado esquerdo da farmácia com produtos para bebés, desde leites e papas até acessórios para o bebé.

A zona destinada ao funcionamento interno da farmácia encontra-se dividida em várias regiões consoante o seu objectivo. Existe uma zona reservada ao doente que pode ser utilizada para uma conversa mais pessoal e confidencial com o farmacêutico ou para um atendimento mais personalizado, nomeadamente na realização de determinações de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, tais como o colesterol, triglicéridos, glicémia, e na administração de vacinas. Outra zona também presente é a de recepção de encomendas, onde existe um computador que é maioritariamente utilizado para operações de recepção, transmissão de encomendas, emissão de notas de devolução e operações de gestão de *stocks* e validades. Ao lado do computador está um dos telefones da farmácia, fax e gavetas onde se arquivam as facturas das encomendas que os diferentes armazenistas entregam na farmácia. Existe uma área multifuncional onde estão armazenados medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), produtos que necessitam de frigorífico, produtos abrangidos pelo protocolo

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

da Diabetes Mellitus, entre outros, e onde além das zonas anteriormente referidas também está presente o laboratório. O armazenamento de MSRM ocorre em armários de madeira, com portas de vidro deslizantes e os medicamentos são organizados alfabeticamente por nome comercial, forma farmacêutica, quantidade e prazos de validade. Os produtos que requerem uma temperatura especial de conservação são guardados no frigorífico. Os medicamentos que estão sujeitos a uma legislação especial, nomeadamente estupefacientes e psicotrópicos, encontram-se armazenados numa gaveta num local separado dos restantes medicamentos. As condições de iluminação, temperatura, humidade e ventilação destas zonas de armazenamento devem respeitar as exigências específicas dos medicamentos, de outros produtos farmacêuticos, matérias-primas e materiais de embalagem. Assim, estas condições são verificadas periodicamente. O laboratório da farmácia é constituído por uma bancada de trabalho lisa, de lavagem fácil, um lavatório, um unguator (aparelho onde se realizam as misturas dos produtos de forma homogénea, simples e rápida). Num armário, devidamente acondicionadas, estão as matérias-primas que são necessárias à preparação de manipulados, organizadas por matérias-primas sólidas, líquidas e material de embalagem, e está também todo o material de laboratório obrigatório [41, 42, 45].

Ainda na zona reservada ao funcionamento interno da farmácia existe uma instalação sanitária para o uso de funcionários e, eventualmente, para o uso dos utentes da farmácia e cacifos para os funcionários da farmácia. Existe ainda um piso superior onde se encontra o escritório do director técnico e um dormitório para as noites em que são realizados os serviços [45].

1.3. Sistema Informático

O Programa Informático utilizado na farmácia é o *WinPhar XXI*. Este programa auxilia no processamento de dados, melhorando a gestão e atendimento ao utente. Constitui portanto uma ferramenta do farmacêutico em várias situações, nomeadamente:

- Vendas;
- Gestão de clientes;
- Auxilia a aceder rapidamente às fichas dos produtos;
- Permite uma consulta rápida de interacções, contra-indicações, posologias, entre outros;
- Transmissão e recepção de encomendas;
- Gestão de *stocks* dos produtos;
- Controlo da entrada e saída de estupefacientes e psicotrópicos;
- Controlo de prazos de validade;
- Realização do fecho e emissão dos lotes, resumo dos lotes e a facturação aos diferentes organismos.

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

1.4. Horário de Atendimento

A Farmácia Sitália encontra-se aberta ao público das 9h às 19h30 nos dias úteis, e das 9h às 13h nos sábados.

A farmácia encontra-se integrada na escala de turnos, a qual é elaborada pela Administração Regional de Saúde (ARS), que abrange as farmácias de Coimbra e arredores. Os serviços são atribuídos com uma periodicidade de cerca de 18dias.

2. Informação e Documentação Científica

De acordo com o Decreto - Lei nº307/3007, de 31 de Agosto, é obrigatória a presença de determinadas publicações numa farmácia, nomeadamente a Farmacopeia Portuguesa VIII e respectivos suplementos actualizados e outros documentos indicados pelo INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde), como, por exemplo, o Prontuário Terapêutico [43, 44]. Além destas publicações, pode-se encontrar na Farmácia outros tipos de registos e publicações facultativas e documentos das formações realizadas pelos elementos da farmácia, tais como:

- As bases farmacológicas da terapêutica, *Goodman and Gilman*;
- Atlas Anatómico, *Sobotta*;
- *BNF for Children 2007*;
- Boas Práticas de Farmácia (Livro Azul);
- Boas Práticas de Farmácia - Objectivos de Qualidade 2001;
- Circulares Técnico - Legislativas Institucionais;
- Código Deontológico dos Farmacêuticos;
- Diabetologia Clínica;
- *Dossiers* de registo de manipulados (últimos cinco anos);
- Guia dos Medicamentos Genéricos;
- Guias de Seguimento Farmacoterapêutico da Faculdade de Farmácia da Universidade de Granada;
- Formulário Galénico Nacional;
- Índice Nacional Terapêutico;
- *Manual Merk*;
- Manual de interacção alimento-medicamentos;
- *Martindale*;
- Prevenção da Alergia em Medicamentos;
- Reacções Cutâneas adversas a medicamentos;
- Registo dos controlos e calibração dos aparelhos de medida;

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

- Registo de movimentos de matérias-primas;
- Registo dos boletins de análise e fichas de segurança das matérias-primas (últimos cinco anos);
- Simpósio terapêutico;
- Simpósio veterinário 2008/2009;
- Terapêutica Pediátrica;
- Terapêutica Veterinária em Ambulatório;
- Tratado de Fisiologia, *Guyton*.

Toda esta informação torna-se útil na prática corrente do dia-a-dia, pois qualquer dúvida que possa surgir pode facilmente ser esclarecida.

Surgem também outro tipo de publicações gratuitas que são distribuídas nas farmácias e também a possibilidade de aceder *online* a vários sítios da Internet que permitem um esclarecimento rápido de certas dúvidas, como, por exemplo, o site do INFARMED onde existe a plataforma Infomed, que contém o resumo das características do medicamento (RCM) de cada medicamento, o CIM (Centro de Informação de Medicamentos da Ordem dos Farmacêuticos) e o CIMI (Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde). As distribuidoras podem também constituir um “centro” de informação, já que nos permite uma resposta rápida e com informação actualizada, que permite uma solução rápida para o momento de atendimento, por exemplo, a possibilidade de haver algum medicamento esgotado ou a situação de algum produto ter sido retirado do mercado.

Além deste tipo de informação, existe a possibilidade da realização de várias formações organizadas por diferentes entidades que permite uma aprendizagem contínua, que se torna essencial uma vez que a área da saúde está em constante evolução e é importante manter um conhecimento actualizado, de forma a prestar melhores cuidados de saúde.

Outro tipo de documentação está presente na Farmácia Sitália como *dossiers* que contêm informação de Farmacovigilância, Produtos Novos, Tabela de Temperaturas, Acordos e Entidades.

3. Medicamentos e outros Produtos de Saúde

O medicamento é toda a substância ou composição que possua propriedades curativas ou preventivas das doenças e dos seus sintomas, do homem ou do animal, com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou a restaurar, corrigir ou modificar as funções biológicas. Os medicamentos podem ser classificados segundo a sua forma farmacêutica, segundo a sua acção farmacoterapêutica e segundo a classificação ATC, que subdivide os medicamentos de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual exercem a sua função. Na farmácia podemos

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

encontrar os medicamentos de marca (original) e os medicamentos genéricos. Um medicamento genérico é um medicamento com a mesma substância activa, forma farmacêutica e dosagem e com a mesma indicação terapêutica que o medicamento original de referência, com equivalência demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados.

Os medicamentos psicotrópicos ou estupefacientes, por serem medicamentos que actuam no Sistema Nervoso Central (SNC) e capazes de causarem dependência física ou psíquica, podendo actuar como depressores ou estimulantes, são guardados e conservados numa gaveta própria para tal separados dos outros medicamentos e são sujeitos a receita médica especial.

Além dos medicamentos propriamente ditos estão disponíveis na farmácia outro tipo de produtos como produtos de dermocosmética, produtos para alimentação especial e infantil, produtos à base de plantas, medicamentos de uso veterinário e dispositivos médicos que serão abordados mais à frente [46].

4. Aprovisionamento e Armazenamento

4.1. Aprovisionamento

O Director Técnico ou farmacêutico responsável pela decisão de compra deve definir e documentar os procedimentos de avaliação e selecção de fornecedores de produtos que possam influenciar a qualidade dos serviços farmacêuticos. Assim, no aprovisionamento existe um conjunto de operações técnicas, administrativas e económicas que permite que sejam assegurados na farmácia todos os produtos farmacêuticos com garantia e qualidade e de acordo com as necessidades em determinado período de tempo para garantir a satisfação de quem se dirige à farmácia.

Neste sentido, um correcto aprovisionamento deve garantir uma contínua reposição de *stock*, de modo a evitar a ruptura de determinados produtos, a obtenção de novos produtos que surjam no mercado, controlar produtos que sejam retirados do mercado e minimizar a imobilização de produtos ou o seu excesso [40].

O programa informático existente na farmácia permite uma facilidade na gestão de *stocks*, uma vez que cada produto contém uma ficha onde, para além de outras informações, consta o valor de *stock* mínimo e máximo. Estes valores de *stock* permitem que à medida que vão sendo vendidas unidades sejam automaticamente colocadas na proposta de encomenda evitando a ruptura de *stock* desse produto.

Estes valores de *stock* mínimo e máximo são considerados tendo em conta diversos factores:

- Perfil dos utentes que utilizam a farmácia e quais as suas necessidades;
- Localização da Farmácia;

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

- Época do ano (produtos sazonais);
- Publicidade nos meios de comunicação;
- Hábitos de prescrição médica;
- Condições de pagamento e bonificações;
- Prazos de validade.

4.2. Criação de Encomendas

Os produtos farmacêuticos podem ser adquiridos a armazéns, cooperativas farmacêuticas ou directamente a laboratórios da indústria farmacêutica.

A aquisição aos armazenistas é o modo mais frequente de aquisição de produtos farmacêuticos, uma vez que está directamente relacionado com o sistema operativo que permite efectuar a nota de encomenda, tendo em conta os valores de *stocks* das fichas dos produtos, com posterior transferência de encomenda. Também é esta a forma utilizada quando na farmácia não está disponível em determinada altura o produto que o utente necessita, onde por via telefónica se verifica se o produto está disponível e então se realiza a encomenda do produto pretendido. A aquisição directa a determinado laboratório da indústria farmacêutica é realizado tendo em conta determinados benefícios económicos que podem ser obtidos quando são encomendadas quantidades significativas. Este tipo de encomenda é directamente realizada com os delegados de vendas dos laboratórios que visitam regularmente as farmácias. Após exposição dos produtos, procede-se a uma análise farmacêutica e económico-financeira pelo farmacêutico de modo a decidir se esta compra é benéfica ou não para a situação real da farmácia, de modo a não haver um aumento de capital em *stock*.

4.3. Recepção de Encomendas

Na recepção de encomendas confirma-se o fornecedor, se os produtos recebidos vêm em boas condições e se não se encontram danificados, controlam-se prazos de validade, de modo a garantir que exista coerência entre aquilo que foi encomendado e aquilo que chegou à farmácia.

A encomenda quando chega à farmácia é acompanhada de uma factura ou de um guia de remessa, em duplicado, onde se encontram todos os dados relativos àquela encomenda. A factura ou guia de remessa original é arquivada na farmácia. As encomendas diárias são entregues nas farmácias pelos funcionários dos armazenistas/cooperativas e as encomendas directas são entregues por transportadoras nacionais. Os produtos que exigem condições especiais de conservação, nomeadamente aqueles que são destinados ao frio, devem ser os primeiros a ser recepcionados, conferidos e armazenados.

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

Os estupefacientes e psicotrópicos são tratados de forma um pouco diferente. São produtos que vêm individualizados na própria encomenda, embalados num saco de plástico, e acompanhados por uma requisição de estupefacientes e psicotrópicos em duplicado. O duplicado da requisição é assinado pelo Director Técnico e, posteriormente, devolvido ao fornecedor, comprovando a sua recepção. O original é arquivado na farmácia e guardado no mínimo durante três anos.

4.4. Marcação de Preços

Além dos MSRM, que vêm já com os respectivos preços de venda ao público, na encomenda também estão presentes Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e outros produtos, como produtos de cosmética e higiene corporal, produtos de puericultura, produtos dietéticos, acessórios de farmácia, calçado ortopédico, entre outros, que necessitam de marcação de P.V.P. através das margens de comercialização legalmente estabelecidas e taxa de IVA de acordo com o produto em causa [41].

4.5. Armazenamento

Após os produtos terem sido confirmados pela guia de remessa, terem sido introduzidos na respectiva ficha de produto do sistema operativo, terem os preços marcados podem ser arrumados nos seus respectivos locais. Devem ser garantidas todas as condições para uma correcta conservação destes produtos [42]. Por exemplo, produtos que necessitam temperaturas baixas (2-8°C) para a sua conservação devem ser conservados no frigorífico. O prazo de validade também deve ser considerado, tendo em conta que produtos com prazo de validade menores devem ser colocados à frente daqueles que possuem um período de validade mais longo. Os diferentes produtos são arrumados também de acordo com a sua natureza, ou seja, de acordo com o facto de serem ou não medicamentos sujeitos a receita médica. Assim, os MSRM são arrumados em armários que se encontram fora do alcance do utente, enquanto os MNSRM estão à vista do utente, mas fora do seu alcance. Os produtos do protocolo da diabetes encontram-se numa prateleira separada dos outros produtos, bem como os medicamentos de uso veterinário. Relativamente aos MSRM estão organizados de acordo com o nome comercial, a quantidade e a forma farmacêutica, como já foi anteriormente referido. Deste modo, encontram-se dispostos segundo o facto de serem comprimidos/cápsulas, supositórios, ampolas bebíveis, injectáveis, pós/grânulos, formulações para aplicação tópica, preparações de uso oftálmico, preparações para uso auricular, preparações extemporâneas, produtos de aplicação vaginal, sistemas transdérmicos, xaropes.

4.6. Devoluções

As devoluções são efectuadas devido a vários motivos, entre os quais, por exemplo, aproximação do fim de prazo de validade, as embalagens apresentarem-se danificadas, produtos enviados por engano, produtos que não possuem muita rotação, produtos que por

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

alguma razão tenham de ser retirados do mercado. É então criada uma nota de devolução em triplicado onde devem constar dados como a identificação da farmácia e fornecedor, nome comercial do produto com o código respectivo, quantidade de produto a devolver, motivo da devolução, número da nota de devolução, referência ao número de factura da compra desse produto. O triplicado fica na farmácia até a situação estar regularizada e o fornecedor recebe o original e o duplicado. Quando a situação for resolvida pode ocorrer a situação é emitida uma nota de crédito, substituição do produto ou então não ser aceite a justificação do motivo de devolução.

5. Interação Farmacêutico - Utente - Medicamento

O farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, tem um papel bastante importante no contacto directo com os utentes que se dirigem à farmácia. Isto porque é a última pessoa que está em contacto com os utentes antes do início da terapêutica, pelo que o seu papel é fundamental para que exista um uso racional dos fármacos, para que este uso seja eficaz e seguro. O farmacêutico está apto para todos os esclarecimentos e aconselhamentos, que vão desde interações farmacológicas, contra-indicações, posologias, modos de administração e conservação dos medicamentos, entre outros. Existe outro tipo de recomendações que o farmacêutico pode e deve providenciar, havendo uma transmissão de informação activa de forma a garantir que a informação que está a ser dada seja percebida pela pessoa que está do outro lado a ouvir, para que esta perceba a importância do uso correcto do medicamento e da importância da adesão à terapêutica. Surgem muitas vezes situações de polimedicação, principalmente na população idosa, pelo que é importante haver uma boa comunicação entre o farmacêutico-utente de modo a que a informação seja toda assimilada e compreendida. O farmacêutico pode também aconselhar a adopção de estilos de vida saudáveis, explicando que em muitas patologias estas alterações podem ajudar de forma muito positiva a terapêutica que está a ser realizada, bem como pode despistar sinais de forma precoce e identificar outros sinais de alerta.

Na Farmácia Sitália é realizado Seguimento Farmacoterapêutico de acordo com o Método de Dáder, que possibilita o acompanhamento de alguns utentes da farmácia de acordo com as suas necessidades relativas ao medicamento de modo contínuo e documentado e em parceria com outros profissionais de saúde no sentido de atingir determinados objectivos terapêuticos que possam melhorar a qualidade de vida desses utentes. É dada atenção em primeiro lugar ao problema de saúde que preocupa o utente (à partida já diagnosticado), a toda medicação que o doente toma, parâmetros bioquímicos e fisiológicos, estilo de vida [41].

Um procedimento também realizado nas farmácias é a Farmacovigilância que permite detectar, registar e avaliar as reacções adversas, com o objectivo de determinar a incidência, gravidade e nexos de causalidade com os medicamentos, baseados em estudos sistemáticos e

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

multidisciplinares dos efeitos dos medicamentos; entendendo-se por reacção adversa qualquer resposta a um fármaco, nociva e inesperada, que ocorre com doses habitualmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento ou modificação de uma função fisiológica. Assim sendo, sempre que é detectado algum acontecimento adverso a um medicamento que não seja conhecido, é da responsabilidade do farmacêutico fazer uma notificação ao INFARMED através do boletim apropriado para o efeito. Este boletim é posteriormente enviado para o Sistema Nacional de Farmacovigilância para ser procedida a sua avaliação. Devem ser notificadas todas as situações de suspeitas de reacções adversas graves (mesmo que já estejam descritas), as situações de suspeitas de reacções adversas não descritas, todas as situações de suspeitas de aumento da frequência de reacções adversas ao medicamento (graves ou não graves) [41, 45].

Outro procedimento que também decorre na farmácia é o Programa VALORMED, que tem como função a recolha e destruição de resíduos do sector farmacêutico, embalagens e medicamentos fora de uso. Tem como objectivo acabar com a prática de lançar restos de medicação e embalagens vazias no lixo doméstico o que constitui um acto de poluição do meio ambiente e contribui também para a diminuição do risco de acidentes relacionados com medicamentos. A recolha deve ser portanto também incentivada pelo farmacêutico que pode avisar os utentes da possibilidade que têm para eliminar os seus medicamentos já fora de uso. Existe uma ficha que é preenchida em triplicado e que vai junto com o caixote da VALORMED, que contém informação sobre o nº do armazenista, data da recolha, peso e rubrica do responsável pela recolha, ficando uma dessas fichas arquivada na farmácia [46].

6. Dispensa de medicamentos

A cedência de medicamentos é o acto profissional no qual o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos utentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correcto uso dos medicamentos [41]. O farmacêutico assume, assim, um papel activo na dispensa dos medicamentos, contribuindo para o sucesso ou insucesso da terapêutica. Isto porque se ocorrer um erro ou omissão durante a dispensa podem acontecer situações de abandono da terapêutica, erro de administração do medicamento que pode ter consequências graves para o utente, diminuição da qualidade de vida do utente. No momento da dispensa do medicamento devem ser prestados todos os tipos de esclarecimento acerca do medicamento, fazer uma avaliação da medicação dispensada, explicar para que doença está a ser utilizado e o que “faz” nessa doença, bem como os regimes posológicos e forma de tomar o medicamento. Todo este tipo de informação deve ter em conta a pessoa que se encontra do outro lado, uma vez que as pessoas não são todas iguais e a informação deve ser adaptada ao grau socioeconómico, à

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

faixa etária e ao próprio estado de saúde das pessoas (por exemplo, situações em que a pessoa tem falta de capacidade auditiva). O farmacêutico deve garantir também que, mesmo não sendo a própria pessoa que vai tomar a medicação que vai buscar a mesma, a outra pessoa perceba a informação que lhe é dada e que a saiba transmitir à pessoa em causa.

6.1. Medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM)

Esta forma de classificação dos medicamentos inclui todos os medicamentos que só podem ser cedidos na farmácia mediante apresentação de uma receita médica. Estes medicamentos podem ser divididos em medicamentos de receita médica renovável (constituída por três vias e usadas na prescrição de medicamentos que se destinam a determinadas doenças ou tratamentos prolongados e que possam, no respeito pela segurança da sua utilização, ser adquiridos mais do que uma vez, sem necessidade de nova prescrição médica), medicamentos de receita médica especial e medicamentos de receita médica restrita, reservada a certos meios especializados [45].

A cedência de MSRM tem por base o aviamento da receita médica. Devem ser tomadas medidas apropriadas de modo a verificar toda a informação contida na receita, como:

- Identificação do doente, médico e entidade responsável pelo pagamento;
- Verificação da autenticidade da prescrição;
- Verificação da data de validade da prescrição;
- Ajudar o utente a resolver o problema quando a prescrição não pode ser dispensada;
- Interpretar o tipo de tratamento e as intenções do prescriptor;
- Identificar o medicamento e confirmar forma farmacêutica, posologia, apresentação, modo de administração e duração do tratamento.

Quando o farmacêutico recebe uma receita deve verificar a legalidade desta, tendo em conta diversos parâmetros:

- Legalidade - validade e autenticidade da receita médica. As receitas têm diferentes prazos de validade (umas têm validade de trinta dias e outras de seis meses). Existem receitas informatizadas, nas quais a única coisa escrita à mão deve ser a assinatura do médico e receitas manuscritas, que devem conter a respectiva exceção que justifique a sua não informatização. Todas as receitas que não estejam rubricadas pelo médico prescriptor ou que estejam rasuradas ou apresentem alterações devem ser rejeitadas;
- A receita médica deve apresentar a identificação do utente bem como o nº de beneficiário e a identificação do regime de comparticipação. Estes dados devem ser confirmados verificando o cartão individual do utente;

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

- Deve constar na receita médica a identificação do local da prescrição. Nas receitas manuais deve constar a vinheta do médico e vinheta identificativa do local de prescrição;
- A identificação do médico é feita com uma vinheta codificada. A receita médica deve estar assinada pelo médico prescriptor, o qual também deve assinalar e assinar os medicamentos que autoriza ou não autoriza a serem substituídos por medicamentos genéricos. Caso existam situações de comparticipações especiais, o médico prescriptor deve fazer referência às portarias e despachos em causa.

Relativamente aos medicamentos presentes na receita o farmacêutico deve ter em conta:

- Designação do medicamento - por Denominação Comum Internacional (DCI), nome genérico ou nome de marca;
- Dosagem - quando esta não se encontra especificada cede-se a dosagem mais baixa;
- Tamanho da embalagem - quando este não se encontra especificado cede-se a embalagem mais pequena;
- Forma farmacêutica - comprimidos, cápsulas, pomadas, suspensões, etc.
- Número de embalagens prescritas - os diferentes organismos permitem a prescrição até quatro embalagens de medicamentos por receita, até quatro medicamentos distintos ou duas embalagens de cada medicamento, com a excepção de medicamentos de dose unitária que permite a dispensa de quatro embalagens iguais [47];
- Posologia - dosagem, intervalo de administração e duração da terapêutica;
- Se o médico autoriza a dispensa de medicamentos genéricos.

Uma vez analisada a receita médica procede-se à dispensa dos medicamentos prescritos, efectuando-se a mesma da seguinte forma:

- Recolha dos medicamentos do respectivo local de armazenamento;
- Verificação dos prazos de validade e do estado de embalagem;
- Esclarecimento de forma clara e simples de qualquer tipo de dúvida que o utente possa ter, dando informação de cada medicamento individualmente de forma a assegurar o cumprimento da terapêutica. Além da comunicação oral, os conselhos e informação prestados pelo farmacêutico devem ser reforçados por escrito ou com material de apoio apropriado. As contra-indicações, interacções e possíveis efeitos secundários do medicamento poderão ser explicados no momento da cedência;
- Execução da receita informaticamente:
 - Leitura óptica do código de barras do(s) medicamento(s);
 - Introdução no sistema do código referente ao organismo do qual o utente é beneficiário e das portarias, caso sejam situações em que elas existam;

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

- Finalização da venda, sendo impresso no verso da receita os dados da receita, bem como da venda onde se possam observar os códigos de barras dos produtos dispensados que têm participação, e a factura/recibo;
 - Carimbar, datar e rubricar a receita pela pessoa que é responsável pelo aviamento. A pessoa que recebeu os medicamentos deve assinar o verso da receita que serve como declaração que lhe foram cedidas todas as embalagens de medicamentos e as informações necessárias no espaço reservado para o efeito no verso da receita;
 - A factura/recibo é carimbada e rubricada pelo farmacêutico e entregue ao utente;
 - Acondicionamento.
- Pagamento;
 - Colocar a receita no local próprio para que seja correctamente arquivada.

6.2. Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM)

Os MNSRM, passíveis de automedicação, são especialidades farmacêuticas que possuem na sua constituição substâncias reconhecidas como seguras, eficazes e de qualidade. O utente deve ter consciência de que estes medicamentos não são desprovidos de contra-indicações e efeitos secundários, principalmente quando são utilizados de forma incorrecta e abusiva. Os indivíduos têm diferentes susceptibilidades às substâncias e isso também deve ser considerado, bem como a atenção à cedência de MNSRM a determinados grupos que deve ser feita de forma criteriosa ou então totalmente desaconselhada, como grávidas, mulheres a amamentar, crianças com idade inferior a três anos, idosos, doentes crónicos e doentes polimedicados. A legislação portuguesa contempla uma lista de indicações passíveis de automedicação de modo a que apenas os medicamentos com indicações terapêuticas nelas mencionadas sejam cedidos sem necessidade de apresentação de receita médica. O farmacêutico deve colocar questões simples e objectivas relativamente aos sintomas, tempo de prevalência dos sintomas, intensidade, aparecimento ou não de novos sintomas de modo a que possa fazer uma correcta avaliação da situação e da necessidade ou não do uso de MNSRM [48].

6.3. Cedência de um MSR em Urgência

A Cedência de Urgência (DCU) consiste na avaliação e disponibilização da medicação que um utente necessita em condições de emergência. Devem estar documentados e pressupõem de conhecimento prévio do perfil farmacoterapêutico do doente [41].

6.4. Cedência de medicamentos em Indicação Farmacêutica

Na cedência de medicamentos em indicação farmacêutica, o farmacêutico responsabiliza-se pela selecção de um MNSRM ou de eventual tratamento não farmacológico de forma a aliviar ou resolver um problema de saúde considerado como um transtorno menor ou sintoma menor, entendido como problema de saúde de carácter não grave, autolimitante, de curta duração, que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente. Nestas situações o farmacêutico deve esclarecer dúvidas que o utente possa ter, explicando toda a informação acerca do medicamento: posologia, contra-indicações, possíveis efeitos adversos, duração de tratamento. Deve também informar que a terapêutica pode não resultar e que caso não existam melhorias ao fim de alguns dias, que vão depender da patologia eventualmente associada, agravamento de sintomas ou melhoria apenas temporária desses sintomas deve dirigir-se ao médico [41].

6.5. Dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes

Este tipo de medicamentos só pode ser cedido mediante uma receita médica especial (informatizada ou manuscrita - receitas amarelas) [45]. A receita médica é processada de forma normal, no entanto antes do final da venda é requerido pelo sistema operativo uma lista de dados quer do utente ao qual se destina o psicotrópico, da pessoa que vem buscar os psicotrópicos e do médico que efectuou a prescrição. Os dados incluem o nome, data de nascimento, sexo, nº de BI e respectiva validade e morada do utente e da pessoa que vem buscar o medicamento e nome do médico, especialidade do mesmo e número de inscrição na Ordem dos Médicos. Ao ser impressa a receita são emitidas três facturas, que são anexadas à receita original e às respectivas cópias da mesma. A receita original é encaminhada para o respectivo órgão participante, o duplicado é enviado ao INFARMED até ao dia oito do mês seguinte e o triplicado permanece arquivado na farmácia durante um período de três a cinco anos. A farmácia deve enviar ao INFARMED, em cada trimestre, a listagem de todas as entradas e saídas deste tipo de medicamentos, devidamente confirmadas, carimbadas e assinadas pelo Director Técnico. No último dia de cada ano procede-se ao encerramento deste registo, devendo ser emitido um documento que contenha o balanço anual, enviado ao INFARMED até ao dia 15 de Janeiro do ano seguinte.

6.6. Subsistemas de saúde e entidades participadoras

Existem vários organismos de participação que possuem diferentes especificidades que devem ser avaliadas quando se avalia uma receita.

A maioria das receitas que se verificam na Farmácia Sitália pertence ao regime de participação do SNS. Existem outros subsistemas que também surgiram, embora em menor número comparativamente a receitas do SNS, tais como: ADSE (Direção-Geral de Proteção Social aos Trabalhadores em Funções Públicas), ADM (Assistência na Doença aos

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

Militares), SÁVIDA, SAD/PSP (Serviços Sociais da Polícia de Segurança Pública), Multicare, SAMS (Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários do Centro), entre outros. Em alguns destes subsistemas o receituário médico é feito em complementaridade com o SNS. Nestas situações é necessário efectuar uma fotocópia da receita, ficando no verso da receita a fotocópia o cartão da respectiva entidade do organismo de complementaridade, com o nº de beneficiário [49].

6.7. Patologias e medicamentos abrangidos por regime especial de comparticipação

Existe uma série de diplomas que regem as comparticipações especiais para medicamentos específicos que são utilizados no tratamento de determinadas patologias crónicas especiais (como, por exemplo, Doença Inflamatória Intestinal, Doença de Alzheimer, Paramiloidose, Psicose Maníaco-depressiva, Psoríase, Doença Oncológica moderada a forte). Nestas situações, o médico deve colocar na receita a respectiva Portaria ou Despacho para que se possa efectuar ao utente uma percentagem de comparticipação superior à referente no sistema de saúde do qual é beneficiário [49].

6.8. Conferência do receituário

As receitas depois de carimbadas, rubricadas e datadas devem ser conferidas. Nesta verificação das receitas compara-se os medicamentos dispensados face aos prescritos, confirma-se o organismo de facturação, a validade da receita, os preços, a assinatura/vinheta do médico e as respectivas comparticipações. Depois de conferidas as receitas, estas são organizadas em lotes de trinta receitas (de acordo com o regime de comparticipação), juntamente com um verbete de identificação do lote, sendo guardados na respectiva caixa, para que no final do mês se proceda à respectiva facturação. Na Farmácia Sítalia, a conferência do receituário está ao cargo da Dra. Cristina Monteiro.

7. Automedicação

A automedicação assume uma maior escala na sociedade e, como tal, uma maior preocupação, não só pelo acesso facilitado a MNSRM, uma vez que estes já se encontram à venda em locais que não são farmácias, bem como da publicidade nos meios de comunicação, que fazem com que muitos produtos sejam pedidos pelo simples facto de estarem a ser promovidos nestes meios.

A automedicação é a instauração de um tratamento medicamentoso por iniciativa do doente. Nesta situação o farmacêutico deve orientar a utilização ou não do medicamento solicitado

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

pelo doente, para que a automedicação se realize sob uma indicação adequada e segundo o uso racional do medicamento [41].

O farmacêutico deve assegurar-se que possui suficiente informação para avaliar correctamente o problema de saúde específico de cada utente. Isto deve incluir informação sobre qual é o problema, quais são os sintomas, há quanto tempo persistem e se já foram tomados algum tipo de medicamentos. Deve ainda avaliar se os sintomas podem ou não ser associados a uma patologia grave e caso sejam deve reencaminhar o utente para o médico, bem como em outras situações específicas. Em situações em que possam ser dispensados os medicamentos, deve ser dada toda a informação de forma adequada ao utente. Assim sendo, o farmacêutico deve, de acordo com as suas capacidades e conhecimentos, distinguir uma situação clínica que requer consulta e avaliação médica de uma que pode ser aliviada recorrendo a terapêutica que não necessita de uma consulta médica.

Existem várias situações passíveis de automedicação, tais como diarreia sem febre, hemorróidas, obstipação, flatulência, enjoos do movimento, sintomatologia associada a estados febris e gripais, rinorreia e congestão nasal, tosse e rouquidão, rinite alérgica, inflamações respiratórias com hipersecreção brônquica, constipações, queimaduras solares, verrugas, acne ligeiro a moderado, desinfecção e higiene da pele e mucosas, micoses, picadas de insectos, *Ptíriase capitis* (caspa), herpes labial, feridas superficiais, dermatite da fralda, estomatite aftosa, cefaleias, olho seco, conjuntivite alérgica, entre outras situações [48].

Cabe então ao farmacêutico promover uma maior racionalização da automedicação, informando, orientando e dando aconselhamento profissional ao utente que se dirige à farmácia.

8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

Para além da existência de medicamentos para uso humano, estão disponíveis na farmácia outros produtos de saúde. O farmacêutico possui conhecimentos em várias áreas tais como a dermocosmética, fitoterapia, medicamentos de uso veterinário, dispositivos médicos entre outros, colocando os seus conhecimentos em prática na sua dispensa com um aconselhamento adequado para a melhoria e manutenção da qualidade de vida dos utentes.

8.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Os produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene constituem um mercado crescente, existindo uma variedade de opções e marcas.

Na Farmácia Sítalia existem várias marcas de cosmética, com diversas linhas que possam ir de encontro ao que o utente procura, tais como Avène®, A'Derma®, Aveeno®, Anne Semonin®,

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

B-Lift®, D'Aveia®, Darphin®, Decubal®, Ducray®, Eucerin®, Klorane®, Isdin®, La Roche Posay®, Mustela®, Pure Altitude®, Roc®, Uriage®, Vichy®.

Dentro das várias gamas existem diversos produtos que podem ser aconselhados como anti-envelhecimento, manchas na pele, pele oleosa e acneica, pele seca, pele sensível, produtos para limpeza e hidratação da pele, problemas de queda de cabelo, caspa entre outras diversas situações. O farmacêutico pode então aconselhar os utentes que recorrem à farmácia para adquirirem este tipo de produtos tendo em conta a própria pessoa, escolhendo e adaptando o melhor produto para a situação que apresenta.

Existem também gamas específicas para a higiene oral, como a Elgydium® ou a Bexident®, que contêm diversos produtos, desde as pastas dentífricas aos colutórios.

De forma a compreender melhor as diversas gamas terem um aconselhamento mais adequado aos utentes houve a possibilidade de realizar diversas formações, que possibilitaram um conhecimento dos vários produtos existentes dentro das várias linhas.

8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

Os produtos dietéticos são produtos de natureza alimentar que se destinam a complementar, ou mesmo substituir parcialmente, os alimentos habituais, ou a satisfazer as necessidades nutritivas especiais em pessoas nas quais os processos naturais de assimilação ou metabolismo estejam perturbados.

Estes produtos incluem géneros alimentícios destinados ao controlo do peso, alimentos para desportistas, alimentos destinados a diabéticos, alimentos dietéticos, alimentos e leites para bebé.

Na Farmácia Sitália existem diversas marcas de produtos dietéticos aconselhados para pessoas com condições especiais, como a Miltina® para re-hidratação em caso de diarreia e vómitos, o Fortimel® como suplemento hiperproteico sem lactose, entre outros. Para a alimentação infantil, estão disponíveis diversos tipos de leite consoante as diversas etapas de crescimento ou necessidades do bebé e também farinhas.

8.3. Produtos dietéticos Infantis e Produtos de Puericultura

Como foi referido anteriormente, existem disponíveis na Farmácia Sitália diversos produtos para alimentação infantil, que vão desde os leites, adaptados para cada etapa e situação do bebé, como, por exemplo, Enfalac®, Nan®, Novalac®, Nutribén®, Nutramigen®, até às papas, como a Nutribén®, que contém vários sabores, para preparação com água ou com leite ou que não contêm glúten.

Para além de produtos para a alimentação infantil, podem-se encontrar também produtos da Chicco®, Medela® e da Nuk® que contêm produtos que também se adaptam a cada etapa da

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

vida do bebé bem como produtos para a própria mãe. Estão incluídos nestes produtos cintas pré e pós-parto, discos mamários, biberões, chupetas, talheres para o bebé, copos, fraldas, escovas de dentes apropriadas para os bebés, brinquedos.

8.4. Fitoterapia e Suplementos nutricionais (nutracêuticos)

Os produtos fitoterápicos englobam os produtos que contêm como substância activa uma ou mais substâncias obtidas a partir das plantas. É de notar que por mais naturais que estes produtos possam parecer, possuem efeitos adversos e deve-se ter atenção durante o seu aconselhamento, tal como é realizado durante um medicamento propriamente dito. Na Farmácia Sitália a gama de produtos mais solicitada pertencia à Arkocápsulas®, mas também era muito solicitada a gama Aboca®.

Muitas vezes pela alimentação não se consegue a quantidade necessária de nutrientes, pelo que os suplementos alimentares podem ter um papel importante, uma vez que ajudam a satisfazer as necessidades diárias de nutrientes, a compensar a escassez dos mesmos que possa existir na alimentação ou então cobrir necessidades aumentadas ou específicas. No entanto, deve-se ter atenção que os suplementos alimentares não substituem a alimentação normal, apenas a complementam. Existem diversos suplementos alimentares que podem ser aconselhados para a fadiga física e intelectual, para o emagrecimento, para reposição de minerais essenciais que possam estar em falta ou que através da alimentação não sejam conseguidas as doses ideais diárias.

Na Farmácia Sitália estão disponíveis várias marcas para as diferentes situações, como, por exemplo, Alphabetic®, Asparten®, Becozym C®, Centrum®, Cerebrum®, Cogitum®, gama Bio-Activo®, MorEPA®, VitaluxPlus®.

8.5. Medicamentos de Uso Veterinário

Visto que a maioria dos animais domésticos de cidade são cães ou gatos, os produtos que são dispensados nas farmácias não variam muito. Os produtos que existem na Farmácia Sitália são pílulas contraceptivas, anti-parasitários (em pipetas ou coleiras) e produtos de higiene. A nível de aconselhamento tem de se ter em conta o peso e o género do animal, pois consoante esta informação o produto aconselhado é diferente. Dentro das marcas mais específicas para cão existe o Advantix® e para gato existe o Advantaje®, por exemplo. Existem também MSRM por parte de veterinários, como o Vetmedin®, Fortekor®, anti-inflamatórios, antibióticos.

8.6. Dispositivos Médicos

Os dispositivos médicos estão divididos em quatro classes consoante o seu grau de risco:

- Classe I (Baixo Risco) - meias de compressão, algodão hidrófilo, canadianas, sacos colectores de urina, óculos correctivos;

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

- Classe II (Baixo Médio Risco) - agulhas de seringas, cateteres urinários, lancetas, luvas cirúrgicas;
- Classe III (Alto Médio Risco) - canetas de insulina, preservativos, diafragmas;
- Classe IV (Alto Risco) - pensos com medicamentos, preservativos com espermicida, dispositivo intra-uterino.

A classificação dos dispositivos médicos é feita pelo fabricante que ao fazer esta classificação tem em conta vários factores, tais como a finalidade do dispositivo, potenciais riscos inerentes à utilização do dispositivo, duração de contacto com o corpo humano e a invisibilidade do corpo.

9. Outros Cuidados de Saúde prestados na Farmácia

9.1. Monitorização da Pressão Arterial

Os utentes recorrem a este serviço presente na farmácia geralmente quando se sentem mal e querem despistar qualquer dúvida, são doentes hipertensos e necessitam de controlar os valores para verificar se a terapêutica prescrita é a adequada, não são hipertensos mas querem verificar regularmente a sua pressão arterial ou estão a realizar Seguimento Farmacoterapêutico na farmácia. Cada utente que realize a medição da pressão arterial pela primeira vez recebe um cartão onde são apontados os valores de pressão arterial e pulso cardíaco para que esses valores possam ser, posteriormente, avaliados pelo médico que o acompanha.

A Classificação da Pressão Arterial para adultos com dezoito ou mais anos de idade faz-se de acordo com a Tabela 16.

Tabela 16 - Classificação da Pressão Arterial. Adaptado de [50].

Classificação da Pressão Arterial	Pressão sanguínea Sistólica (mmHg)	Pressão Sanguínea Diastólica (mmHg)
Normal	<120	E <80
Pré-Hipertensão	120-139	Ou 80-89
Hipertensão (estadio 1)	140-159	Ou 90-99
Hipertensão (estadio 2)	≥160	Ou ≥100

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

9.2. Medição do Peso, Altura, Perímetro Abdominal, Índice de Massa Corporal (IMC)

Na zona de atendimento da Farmácia Sitália encontra-se uma balança electrónica que permite obter os valores do peso e da altura, a partir dos quais se obtém o IMC, através da seguinte fórmula:

$$IMC = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{altura (m)}^2}$$

A classificação do excesso de peso e obesidade através do IMC encontra-se na Tabela 17.

Tabela 17 - Classificação de excesso de peso e obesidade através do IMC. Adaptado de [51].

Classificação	Valor de IMC	Classe de Obesidade
Abaixo do peso	<18,5	
Normal	18,5-24,9	
Excesso de peso	25-29,9	
Obesidade	30-34,9	I
	35-39,9	II
Obesidade extrema	≥40	III

O Perímetro Abdominal é outro factor a ter em conta, cujo valor varia para a mulher, que deve ser inferior a 80 cm, e para o homem, cujo valor deve ser inferior a 94cm. Valores superiores a 88cm e a 102cm para a mulher e para o homem, respectivamente, constituem um factor de risco muito aumentado. É importante ter em conta estes parâmetros uma vez que pode constituir um factor de risco acrescido em determinadas patologias, como a diabetes, doenças cardiovasculares e síndrome metabólico, e o utente deve ser alertado para que o seu peso deve ser controlado [51].

9.3. Determinação e Monitorização dos Parâmetros Bioquímicos

A determinação de parâmetros bioquímicos permite a medição de indicadores para avaliação do estado de saúde do doente.

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

O farmacêutico deve garantir que os aparelhos estão calibrados e validados e deve seguir protocolos pré-estabelecidos para a realização das diferentes técnicas de modo a garantir que todo o procedimento é feito de forma correcta e que os resultados sejam fidedignos.

Os utentes dirigem-se à Farmácia Sitália para controlarem os níveis de glicémia, muitas vezes de modo a verificarem se os valores estão controlados quer sejam doentes diabéticos ou não (Tabela 18). Outro parâmetro que pode ser avaliado é o perfil lipídico (Tabela 19), uma vez que cada vez mais se verifica o aumento da incidência de pessoas com níveis de colesterol elevado e que cada vez mais cedo têm de iniciar uma terapêutica anti-colesterolémica.

Tabela 18 - Categorização dos valores de Glicémia. Adaptado de [52].

Categorização dos valores de glicose	
Glicose em jejum	<100mg/dL
Glicose em jejum alterada	100-125 mg/dL
Diabetes mellitus (valor de glicose jejum)	≥126mg/dL
Glicose pós-prandial	<140 mg/dL
Tolerância à glicose pós-prandial alterada	140-199 mg/mL
Diabetes mellitus (valor de glicose pós-prandial)	≥200mg/dL

Tabela 19 - Classificação dos níveis de Colesterol LDL, Total e HDL e Triglicéridos. Adaptado de [53].

Classificação do colesterol LDL, Total e HDL e Triglicéridos	
C-LDL	
<100	Ótimo
100-129	Próximo do valor ótimo
130-159	Fronteira para o valor elevado
160-189	Elevado
≥190	Muito elevado

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

Colesterol Total	
<200	Desejável
200-239	Fronteira com o valor elevado
≥240	Elevado
C-HDL	
<40	Baixo
≥60	Elevado
Triglicéridos	
<150	Normal
150-199	Fronteira com o valor elevado
200-499	Elevado
≥500	Muito elevado

9.4. Administração de Vacinas e Injectáveis

A administração de vacinas que não estão incluídas no plano de vacinação (como, por exemplo, a Vacina do Cancro do Cólo do Útero, Vacina da Gripe) podem ser administradas por farmacêuticos desde que estes tenham competências para tal. Este procedimento permite uma maior facilidade para as pessoas acederem à administração da vacina e, conseqüentemente, uma maior sensibilização para a importância da vacinação, ainda com a facilidade de que a vacina pode ser administrada no local onde é comprada. Na Farmácia Sitália também se procede à administração de injectáveis com qualidade assegurada, uma vez que quem administra o injectável possui formação adequada para executar o procedimento de forma segura e eficaz [41].

9.5. Campanhas de educação para a saúde e prevenção da doença

Os programas de prevenção da doença devem estar focados na diminuição dos factores de risco, no atraso da progressão da doença e evitar as próprias conseqüências da doença. Deve ser feito portanto um aconselhamento de condições de risco ou factores que podem melhorar determinadas condições, como, por exemplo, o incentivo à modificação dos estilos de vida

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

para que se possam alcançar ou objectivos terapêuticos ou evitar que qualquer problema de saúde possa surgir [41].

As campanhas realizadas, durante o período de estágio, incluíram a divulgação de informação sobre as insónias, protecção solar e risco cardiovascular sobre a forma de panfletos e pósteres (Anexo III, Anexo IV e Anexo V).

Outro tipo de campanha que pode ser realizada são os rastreios, que muitas vezes permitem identificar indivíduos que pertencem a grupos de risco. Na Farmácia Sitália, durante o período de estágio, foi realizado um Rastreio Auditivo, que se torna importante no sentido de permitir detectar o mais precocemente a perda auditiva de modo a que se possa assegurar a manutenção do nível de audição do utente.

10. Preparação de Manipulados

A preparação de manipulados foi antes uma prática bastante praticada na farmácia, no entanto com o desenvolvimento da indústria e o surgimento de novas formulações farmacêuticas esta prática não é efectuada tão frequentemente. É realizada para situações específicas de tratamento pediátrico e dermatológico, cujos tratamentos necessitam de ser ajustados e curta estabilidade de determinados medicamentos, que faz com a indústria não tenha rentabilidade económica com os mesmos, não os produzindo.

A preparação de medicamentos manipulados (em pequena escala) é efectuada segundo as Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) e as Boas Práticas de Preparação de Manipulados. A farmácia possui documentação de suporte para o registo das preparações realizadas, número de lote, substâncias utilizadas e o seu respectivo lote, modo de preparação, dados do utente e do prescriptor, controlo de qualidade, prazos de utilização e condições de conservação, bem como o cálculo do respectivo preço de venda ao público, de acordo com a legislação em vigor. A garantia de qualidade do produto (verificação das características organolépticas e ensaios não destrutivos) deve ser verificada de acordo com a Farmacopeia Portuguesa. No final da preparação do produto manipulado deve-se proceder à realização do rótulo, no qual consta a identificação da Farmácia e Director Técnico, identificação do médico prescriptor e do doente a quem se destina o manipulado, fórmula do manipulado (incluindo a quantidade de cada constituinte), recomendações de conservação e utilização, número do lote, data da preparação e prazo de validade, via de administração, posologia e preço. Além disso, deve também ficar registado os movimentos das matérias-primas utilizadas na preparação dos medicamentos manipulados, as quais são acompanhadas de um boletim analítico que comprova que as mesmas cumprem requisitos da Farmacopeia onde a respectiva matéria-prima se encontra descrita [41, 42, 45].

10.1. Exemplo de um manipulado preparado durante o período de estágio

Durante o estágio tive oportunidade de preparar alguns medicamentos manipulados. A seguir encontra-se descrita a forma como foi preparado o manipulado de Vaselina Salicilada a 2%.

As matérias-primas presentes neste manipulado são a Vaselina e o Ácido Salicílico. A vaselina tem a função de veículo e emoliente, enquanto o ácido salicílico nesta concentração funciona como queratoplástico. Assim sendo, este produto manipulado destina-se ao tratamento de hiperqueratose e descamação da pele, que pode ocorrer em situações de dermatite seborreica, caspa, psoríase e acne. Aplica-se topicamente sobre as zonas mais afectadas do corpo, possuindo um prazo de validade de dois meses.

Na preparação do produto manipulado realizou-se o seguinte procedimento:

- Lavagem e desinfecção do material a utilizar;
- Pesagem do material utilizado;
- Pesagem das matérias-primas utilizadas;
- Mistura das matérias-primas no aparelho Unguator, até se obter uma mistura de aspecto homogéneo;
- Pesagem do produto final;
- Rotulagem.

Após o manipulado estar preparado procedeu-se ao preenchimento da ficha do manipulado e execução do rótulo, com os dados descritos anteriormente, bem como do registo das matérias-primas.

10.1.1. Cálculo do preço do medicamento manipulado

O preço dos manipulados é calculado segundo a Portaria nº769/2004 de 1 de Julho, que revoga o Regimento Geral dos Preços dos Medicamentos Manipulados e Manipulações, com base no valor das matérias-primas e materiais de embalagem, de acordo com a fórmula:

$$PVP = (\text{valor de honorários} + \text{valor de matérias primas} + \text{valor de material de embalagem}) \times 1,3 + \text{IVA}$$

O cálculo dos honorários da preparação tem por base um factor F cujo valor é actualizado automática e anualmente. O cálculo dos honorários varia consoante a forma farmacêutica do produto acabado e as quantidades preparadas. O cálculo dos valores referentes às matérias-primas é determinado multiplicando o valor de aquisição, se IVA incluído, por um factor que varia consoante a maior das unidades em que foi utilizada. Relativamente aos valores da embalagem são determinados segundo o preço de aquisição, sem o valor de IVA, multiplicado pelo factor 1,2. O IVA em vigor é de 6% [54].

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

10.1.2. Matérias-primas

As matérias-primas que são utilizadas na preparação de manipulados devem satisfazer as necessidades da monografia oficial. A sua aquisição a determinado fornecedor deve garantir a qualidade e conformidade do produto. O produto deve ser acompanhado por um Boletim de Análise que comprove a sua qualidade. Procede-se então à marcação do preço de aquisição, sem IVA, e é criada uma ficha do produto, anexada ao Boletim de Análise, onde consta o nome do produto químico, o número de lote, o fornecedor, a quantidade total recepcionada, a data de recepção e o número da factura. Sempre que a matéria-prima é utilizada deve ser efectuado o registo do seu movimento na ficha do produto.

10.1.3. Ficha de preparação de manipulados

A ficha de preparação de um manipulado deve conter todos os dados relativos à sua preparação, de forma rigorosa, sendo posteriormente arquivada num *dossier* próprio na farmácia durante, pelo menos, cinco anos.

10.1.4. Prazo de Validade

Na ausência de dados de estabilidade específicos, os manipulados não estéreis, conservados em embalagens adequadas bem fechadas, ao abrigo da luz e à temperatura ambiente, os prazos de utilização são de seis meses para substâncias líquidas não aquosa e preparações sólidas para matérias-primas individualizadas; de 25% do tempo que resta para expirar o prazo de validade de um princípio activo industrializado em substâncias líquidas não aquosas e preparações sólidas (desde que o prazo não exceda os seis meses); de catorze dias para preparações líquidas contendo água e não mais de trinta dias para as restantes preparações.

10.1.5. Comparticipação

A legislação vigente só autoriza a comparticipação de 30% para preparados oficinais incluídos na Farmacopeia Português ou no Formulário Galénico Nacional e para fórmulas magistrais que constam na lista de medicamentos manipulados comparticipáveis pelo SNS.

11. Casos Práticos

11.1. Problemas do Sistema Digestivo

Os problemas que mais surgiam na Farmácia Sitália eram situações de diarreia e obstipação.

A diarreia é caracterizada por evacuação frequente de fezes não moldadas (mais do que sete dejeções diárias) que pode surgir perante diversas situações, como, por exemplo, toma de determinados fármacos (antibióticos, ansiolíticos, laxantes), mudança de hábitos alimentares

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

(comida bastante condimentada, por exemplo), doenças associadas ou viagens recentes. No caso de a diarreia ser acompanhada de febre e/ou sangue deve-se encaminhar o utente para o médico. Caso a pessoa a quem se destine o medicamento seja um adulto, sem complicações associadas, pode ser aconselhado a toma de um modificador da motilidade intestinal, como é o caso do Imodium® (Loperamida), cuja posologia deve ser dois comprimidos inicialmente, seguido da toma de um comprimido após cada defecação, sendo a toma máxima diária de oito comprimidos. Juntamente com a toma dos comprimidos deve ser aconselhada a ingestão de líquidos (água ou sumos de fruta naturais) de modo a restabelecer o equilíbrio hidro-electrolítico do organismo e evitar comidas muito condimentadas. O tratamento não deve durar mais de dois dias e em caso de agravamento de sintomas o utente deve consultar um médico. Caso a pessoa seja uma criança (idade superior a três anos), não se deve aconselhar Imodium®, apenas ingestão de líquidos ou soluções orais electrolíticas, controlar a febre, ingestão de leite e alimento calóricos devem ser recomeçados lentamente e após quatro horas a ter ocorrido a ingestão inicial dos líquidos, de acordo com a ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*).

A obstipação consiste numa diminuição da frequência normal do número de evacuações, acompanhada de endurecimento das fezes. Caso a pessoa não apresente outro tipo de situações que seriam de referenciação médica, tais como sangue nas fezes, cólicas, náuseas e vómitos, podem ser inicialmente aconselhadas medidas não farmacológicas, tais como a ingestão de alimentos ricos em fibras, ingestão de bastante água ou recorrer a probióticos. Caso estas medidas não resultem pode-se passar para medidas farmacológicas. Estas incluem como primeira linha produtos como o Macrogol®, cujo regime posológico é de uma a duas saquetas diárias na maioria das situações, não mais de sete dias, Casenlax® (sem electrólitos) com uma toma no máximo de duas saquetas por dia. Outras hipóteses de segunda linha incluem os supositórios de glicerina, que permitem uma evacuação sem esforço, com a posologia de um a dois supositórios por dia, não mais do que cinco a sete dias; Dulcolax® (Bisacodil) que actua como um laxante de contacto, com uma posologia de um supositório por dia ou um a dois comprimidos ao deitar (em adultos); Lactulose, numa posologia de 15mL, duas vezes ao dia, em adultos.

11.2. Constipações e estados gripais

O farmacêutico deve questionar o utente sobre os sintomas que sente, adaptando a escolha de medicamentos consoante o que melhor se adapta à situação em questão. Surge a queixa de vários sintomas que vão desde a dor de cabeça, febre, corrimento nasal, congestão nasal, dores musculares, dores de garganta. Deve ser aconselhado, além de medidas farmacológicas, medidas não farmacológicas que muitas vezes auxiliam e complementam as medidas farmacológicas.

Na Farmácia Sitália surgiam por diversas vezes situações de febre com rinorreia, nas quais é aconselhada a toma de Paracetamol em associação com um anti-histamínico. Assim sendo,

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

muitas vezes é aconselhada uma associação, como o Cêgripe®, que contém a dosagem de paracetamol (500mg) superior a outras apresentações e, portanto, a mais adequada associada a um anti-histamínico, maleato de clorfeniramina. Deve ser aconselhada, para um adulto, uma posologia de dois comprimidos de 8/8h e ter atenção ao anti-histamínico que pode causar uma certa sonolência. Outra situação que surgia diversas vezes era a congestão nasal, na qual como aconselhamento inicial deve ser a água do mar isotónica e só no caso de esta não ser suficiente se deve passar para um descongestionante nasal, por exemplo o Nasarox a 0,05%®. Quando é aconselhado um descongestionante nasal deve-se alertar para o facto de que este só deve ser utilizado no máximo três a cinco dias, com uma pulverização em cada narina, de maneira a evitar o efeito *rebound*. Quando surgem situações de dor de garganta deve-se ter em conta se com a inflamação estavam presentes pontos brancos, pois neste caso era provável tratar-se de uma infecção e dever-se-ia aconselhar a consulta de um médico. Caso não apresente pontos brancos podem ser aconselhadas pastilhas com um anti-inflamatório (flubiprofeno), desinfectante (benzidamida) ou apenas anestesiante local (benzocaína). Muitas das pastilhas presentes hoje no mercado já não apresentam na sua constituição açúcar pelo que podem ser aconselhadas em diabéticos.

11.3. Contraceção Oral de Emergência

A contraceção oral de emergência consiste em um comprimido que contém 1,5mg de levonorgestrel (progestagénio), que deve ser tomado o mais rápido possível até 72h após a relação sexual não protegida, e em caso de vómito ou diarreia nas quatro horas seguintes deve ser aconselhada uma nova toma, em meio hospitalar, pois o seu efeito pode estar comprometido.

Antes de dispensar a pílula do dia seguinte, o farmacêutico deve fazer algumas questões de modo a avaliar a situação para perceber se realmente existe risco de gravidez e se não existe qualquer tipo de complicação para a utente. Deve então ser questionada a idade (verificar se é superior a 16anos), há quanto tempo ocorreu a última relação sexual desprotegida (tempo inferior a 72h), se existe alguma possibilidade de estar grávida, qual o período do ciclo menstrual, quais os métodos contraceptivos utilizados (se foi só preservativo ou se toma algum anticoncepcional), se já recorreu alguma vez à contraceção de emergência, entre outras. Apesar de a maioria das utentes se demonstrar desconfortável com esta situação é necessário fazer este tipo de questões, uma vez que a sua administração deve ser feita com cautela, já que vai ser administrada uma dosagem elevada de hormonas e ainda não sei que conhece bem os seus efeitos a longo prazo e que a pílula do dia seguinte não deve ser usada como método contraceptivo de uso regular. É importante informar a utente das contra-indicações, como doenças cardiovasculares, hipertensão, problemas de fígado, hipercolesterolemia, diabetes, gravidez, cancro de mama, tabagismo, e dos possíveis efeitos secundários, como náuseas, vómitos, dores abdominais, atrasos na menstruação, hemorragias uterinas, risco de gravidez ectópica.

11.4. Protecção Solar

Com o surgimento do bom tempo e do calor começa-se a verificar uma maior atenção à protecção solar, apesar de esta dever ser realizada durante o ano. Na dispensa de um protector solar deve-se ter conta várias situações e devem ser dados diversos aconselhamentos, para que a protecção seja feita de forma adequada (ver anexo...):

- Crianças inferiores a três anos não devem ser expostas ao Sol e o protector que deve ser utilizado é um protector mineral (filtro físico), Factor de Protecção Solar (FPS) 50+;
- Crianças e adolescentes já podem usar um protector solar com filtros físicos e químicos FPS 50+, normalmente sem perfume, de maneira a originar menos reacções de sensibilidade;
- Adultos podem usar um protector solar com filtros físicos e químicos com FPS nunca inferior a 30+. Caso tenham pele escura podem usar um protector solar com FPS 30+ e pessoas de pele clara com um FPS de 50+;
- A protecção solar deve ser realizada meia hora antes da exposição solar, não esquecendo de colocar protector solar nas orelhas, pescoço e pés e deve ser renovada de duas em duas horas;
- Evitar horas de maior calor. A exposição solar deve ser evitada 11h-17h;
- Beber bastante água durante a exposição solar para não desidratar.

12. Conclusão

O estágio curricular foi bastante gratificante e permitiu a consolidação dos conhecimentos adquiridos na Faculdade com a prática, uma vez que lidar directamente com as pessoas é bem diferente de lidar com os livros. Foi bom poder constatar que o Farmacêutico é bastante importante no auxílio ao utente, sendo muitas vezes a primeira opinião ao qual as pessoas recorrem, e também porque é o último profissional com o qual o utente contacta antes de iniciar a sua terapêutica.

Todo o estágio foi gratificante, não só a nível profissional, que possibilitou uma aprendizagem acerca de quase tudo que um farmacêutico pode fazer, bem como a nível pessoal pelas pessoas que me acompanharam neste período, que foram fundamentais para que tudo corresse pelo melhor e por todo o bom ambiente que havia entre todos.

Apercebi-me que o farmacêutico não é só a pessoa que cede os medicamentos, é muitas vezes também uma entidade na qual as pessoas confiam e que, por isso mesmo, os profissionais devem continuar a lutar pela importância que a profissão tem na sociedade, uma vez que o reconhecimento do público do seu mérito trará certamente vantagens ao sistema de saúde no geral.

Referências Bibliográficas

- [1] Clarke, R.J., Coates, J.H., Lincoln and S.F. (1988). Inclusion complexes of the cyclomalto-oligosaccharides (cyclodextrins). **Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry**. 46, 205-249.
- [2] Bekers, O., Uijtendaal, E.V., Beijnen, J.H., Bult, A. and Underberg, W.J.M. (1991). Cyclodextrins in the pharmaceutical field. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. 17, 1503-1549.
- [3] Mosher, G. and Thompson, D.O. (2002). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Marcel Dekker, Nova Iorque, p.531-558.
- [4] Szejtli, J. (1988). *Cyclodextrin Technology*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, p. 1-78.
- [5] Szejtli, J. (1994). Medicinal application of cyclodextrins. **Medicinal Research Reviews**. 14, 353-386.
- [6] Saenger, W. (1980). Cyclodextrin inclusion compounds in research and industry. **Angewandte Chemie International Edition England**. 19, 344-362.
- [7] Manakker, F., Vermonden, T., Nostrum, C.F. and Hennink, W.E. (2009). Cyclodextrin-Based Polymeric Materials: Synthesis, Properties, and Pharmaceutical/Biomedical Applications. **Biomacromolecules**. 10, 3157-3175.
- [8] Szejtli, J. (2004). Past, present, and future of cyclodextrin research. **Pure and Applied Chemistry**. 76, 1825-1945.
- [9] Vyas, A, Saraf, S. and Saraf, S. (2008). Cyclodextrin based novel drug delivery systems. **Journal of Inclusion Phenomena Macrocyclic Chemistry**. 62, 23-42.
- [10] Uekama, K., Hirayama, F. and Irie, T. (1998). Cyclodextrin Drug Carrier Systems. **Chemical Reviews**. 98, 2045-2076.
- [11] Brewster, M.E. and Loftsson, T. (2007). Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. **Advanced Drug Delivery Review**. 59, 645-666.
- [12] Uekama, K. and Irie, T. (1990) New perspectives in cyclodextrin pharmaceutical applications cyclodextrin derivatives as new drug carriers. **Drug Investigation**. 2, 22-28.
- [13] Shimpi, S, Chauhan, B and Shimpi, P. (2005) Cyclodextrins: Application in different routes of drug administration. **Acta Pharmaceutica**. 55, 139-156.

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

[14] Horiuchi, Y., Abe, K., Hirayama, F. and Uekama, K. (1991) Release control of theophylline by β -cyclodextrin derivatives: hybridizing effect of hydrophilic, hydrophobic and ionizable β -cyclodextrin complexes. **Journal of Controlled Release**. 15, 177-183.

[15] Stella, V.J. and He, Q. (2008) *Cyclodextrins*. **Toxicology Pathology**. 36, 30-42.

[16] Veiga, F., Pecorelli, C. and Ribeiro, L. (2006) *As ciclodextrinas em Tecnologia Farmacêutica*. Edições MinervaCoimbra, Coimbra. 1ª Edição, p.9-37.

[17] Figueiras, A. and Veiga, F. (2011) *Strategies to improve omeprazole solubility and permeability. The use of cyclodextrins and mucoadhesive polymers in the buccal mucosa*. LAP Lambert Academic Publishing, Alemanha, p.17-19.

[18] Higuchi, T. and Connors, K.A. (1965) Phase - solubility techniques. **Advances in analytical chemistry and instrumentation**. p.117-212.

[19] Rawat, S. (2011) Release enhancement of meloxicam from transdermal gel through cyclodextrin complexation. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**. 2, 357-365.

[20] Micleas, M.L., Vlaia, L., Vlaia, V., Hadaruga, D.I. and Mircioiu, C. (2010) Preparation and characterization of inclusion complexes of meloxicam and α -cyclodextrin and β -cyclodextrin. **Farmacia**. 58, 583-593.

[21] Snor, W., Liedl, E., Greiler, P. W., Viernstein, H. and Wolschann, P. (2009) Density functional calculations on meloxicam- β -cyclodextrin inclusion complexes. **International Journal of Pharmaceutics**. 381, 1446-152.

[22] Wieclaw, K., Korchowiec, B., Corvis, y., Korchowiec, J, Guermouche, H. and Rogalska, E. (2009) Meloxicam and Meloxicam- β -Cyclodextrin Complex in Model Membranes: Effects on the Properties and Enzymatic Lipolysis of Phospholipid Monolayers in Relation to Anti-inflammatory Activity. **Langmuir**. 25, 1417-1426.

[23] Han, H.K. and Choi, H.K. (2006) Improved absorption of meloxicam via salt formation with ethanolamines. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. 65, 99-103.

[24] Naidu, N.B., Chowdary, K.P.R., Murthy, K.V.R., Satyanarayana, V., Hayman, A.R. and Becket, G. (2004) Physicochemical characterization and dissolution properties of meloxicam-cyclodextrin binary systems. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. 35, 75-86.

[25] Nagabhushanam, M.V. (2010) Formulations studies on cyclodextrin complexes of meloxicam. **International Journal of Pharmacy & Technology**. 2, 89-102.

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

[26] Lu, Y., Zhang, x., Lai, J. and Yin, Z. (2009) Physical characterization of meloxicam- β -cyclodextrin inclusion complex pellets prepared by a fluid-bed coating method. **Particuology**. 7, 1-8.

[27] Baboota, S. and Agarwal, S.P. (2005) Preparation and Characterization of Meloxicam Hydroxy Propyl- β -Cyclodextrin Inclusion Complex. **Journal of Inclusion Phenomena and Mycrocyclic Chemistry**. 51, 219-224.

[28] Mamba, BB., Krause R.W., Malefetse, T.J. and Nxumalo, E.N. (2007) Monofunctionalized cyclodextrin polymers for the removal of organic pollutants from water. **Environmental Chemistry Letters**. 5, 79-84.

[29] Souto, E.B. and Lopes,C.M. (2011) *Novas formas farmacêuticas para administração de fármacos*. Edições Universidade Fernando Pessoa, Porto. p.171-183.

[30] Patel, H.R., Patel, R.P. and Patel, M.M. (2009) Poloxamers: A pharmaceutical excipients with therapeutic behaviors. **International Journal of PharmTech Research**. 1, 299-303.

[31] Sezgi, Z., Yuksel, N. and Baykara, T. (2006) Preparation and characterization of polymeric micelles for solubilization of poorly soluble anticancer drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. 64, 261-268.

[32] Nallurl, B.N., Chowdary,K.P.R., Murthy, K.V.R., Satyanarayana, V., Hayman, A.R. and Becket, G. (2005) Inclusion Complexation and Dissolution Properties of Nimesulide and Meloxicam-hydroxypropyl- β -cyclodextrin Binary Systems. **Journal of Inclusion Phenomena and Mycrocyclic Chemistry**. 53, 103-110.

[33] Figueiras, A., Carvalho, R.A., Ribeiro, L., Torres-Labandeira, J. and Veiga, F.J.B. (2007) Solid-state characterization and dissolution profiles of the inclusion complexes of omeprazole with native and chemically modified β -cyclodextrin. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. 67, 531-539.

[34] Obaidat, A.A., Khanfar, R.A. and Khawam, M.N. (2006) The effect of β -cyclodextrin on the solubility and dissolution rate of meloxicam and investigation of the driving force for complexation using molecular modeling. **Journal of Inclusion Phenomena and Mycrocyclic Chemistry**. 63, 273-279.

[35] Stei, P., Kruss, B., Wiegler, J. and Trach, V. (1996) Local tissue tolerability of meloxicam, a new NSAID: indications for parenteral, dermal and mucosal administration. **British Journal of Rheumatology**. 35, 44-50.

[36] Oh, K.T., Bronich, T.K. and Kabanov, A.V. (2004) Micellar formulations for drug delivery based on mixtures of hydrophobic and hydrophilic Pluronic® block polymers. **Journal of Controlled Release**. 94, 411-422.

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

[37] Figueiras, A., Sarraguça, J.M.G., Carvalho, R.A., Pais, A.A.C.C. and Veiga, F.J.B. (2006) Interaction of Omeprazole with a Methylated Derivate of β -Cyclodextrin: Phase Solubility, NMR Spectroscopy and Molecular Simulation. **Pharmaceutical Research**. 24, 377-389.

[38] Martinez, M.A.R., Gallardo, J.L.V., Benavides, M.M., López-Duran, J.D.G. and Lara, V.G. (2007) Rheological behavior of gels and meloxicam release. **International Journal of Pharmaceutics**. 333, 17-23.

[39] Ribeiro, A.M., Figueiras, A., freire, C., santos, D. and Veiga, F. (2010) Combining strategies to optimize a gel formulation containing miconazole: the influence of modified cyclodextrin on textural properties and drug release. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. 36, 750-714.

[40] Costa, P. and Lobo, J.M.S. (2001) Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceuticak Sciences**. 13, 123-133.

[41] Ordem dos Farmacêuticos (2009). *Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária*. 3ªEdição: pág. 1-53.

[42] Deliberação 1500/2004, 7 de Dezembro. *Diário da República nº 303*. 2ªSérie. Ministério da Saúde.

[43] Decreto-Lei nº307/2007 de 31 de Agosto. *Diário da República nº168*. 1ª Série. Ministério da saúde.

[44] Deliberação 414/CD/2007, relativa ao Decreto-Lei nº307/2007 de 31 de Agosto.

[45] Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. *Diário da República nº 167*. 1ª Série. Ministério da Saúde.

[46] <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED>, consultado em 23/05/2012.

[47] Portaria nº 198/2011 de 18 de Maio. *Diário da República nº96*. 1ª Série. Ministério da Saúde.

[48] Despacho nº17690/2007. *Diário da República nº154*. 2ª Série. Ministério da Saúde.

[49] Decreto-Lei nº48-A/2010 de 13 de Maio. *Diário da República nº 93*. 1ª Série. Ministério da Saúde.

[50] 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **European Heart Journal**. 28, 1462-1536.

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

[51] Clinical guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in adults (1998). **Obesity Education Initiative**. p.16-33.

[52] American Diabetes Association (2010) Standards of Medical Care in Diabetes. **Diabetes Care**. 33, 11-61.

[53] Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Adult Treatment Panel III (ATP III) (2004). **National Cholesterol Education Program**. p.1-40.

[54] Portaria nº769/2004 de 1 de Julho. Diário da república nº 153. 1ª Série-B. Ministério da Saúde.

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

Anexos

Anexo I

Validação da Recta de Calibração do Meloxicam

A linearidade de métodos analíticos pode ser definida como a sua capacidade para obter resultados de um teste que são directamente ou por meio de transformações matemáticas bem definidas proporcionais à concentração de ME nas amostras num intervalo de concentrações previamente definido. A linearidade foi avaliada pelo cálculo da regressão com a estimação dos mínimos quadrados seguida de uma representação gráfica e determinação do valor de R^2 .

A função linear é dada por:

$$y = a + bx \quad (2)$$

Onde y é o sinal (absorvância), x é a quantidade de analito (amostra de ME), a a interseção com o eixo dos yy e b é o declive da recta de calibração.

1.1. Validação do método espectrofotométrico UV-Vis

Linearidade

Tabela 14 - Parâmetros resultantes da regressão linear calculada para um intervalo de concentrações de Meloxicam, comprimento de onda (nm) e valor de R^2 .

Melox	Parâmetros
λ (nm)	365
b	0,0465
a	0,0009
R^2	0,9985

Os resultados demonstram que o método espectrofotométrico UV-vis utilizado para quantificar o ME apresenta uma boa linearidade no solvente em estudo em toda a gama de concentrações preparadas.

Anexo II

1. Análise estatística dos dados obtidos para os estudos de solubilidade aquosa

Teste *t-Student*, $p < 0,05$

<i>P value</i>	0,1671
<i>Are means signif. different? (P < 0.05)</i>	No

2. Análise estatística dos dados obtidos para a caracterização reológica das várias formulações preparadas

Teste de *one-way ANOVA*, $p < 0,05$; Teste de *Tukey*

Viscosidade

- Comparação entre as formulações F1, F2, F3 e F4

One-way analysis of variance ANOVA	
<i>P value</i>	0,0028
<i>Are means signif. different? (P < 0.05)</i>	Yes
<i>Number of groups</i>	4

Tukey's Multiple Comparison Test	Significant? P < 0,05?
F1 vs F2	Yes
F1 vs F3	No
F1 vs F4	Yes
F2 vs F3	Yes
F2 vs F4	No
F3 vs F4	Yes

- Comparação entre as formulações F1, F6 e F7

One-way analysis of variance ANOVA	
<i>P value</i>	0,9476
<i>Are means signif. different? (P < 0.05)</i>	No
<i>Number of groups</i>	3

Tukey's Multiple Comparison Test	Significant? P < 0,05?
F1 vs F6	No
F1 vs F7	No
F6 vs F7	No

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

- Comparação entre as formulações F3, F5 e F8

One-way analysis of variance ANOVA	
<i>P value</i>	0,5759
<i>Are means signif. different? (P < 0.05)</i>	No
<i>Number of groups</i>	3

Tukey's Multiple Comparison Test	Significant? P < 0,05?
F3 vs F5	No
F3 vs F8	No
F5 vs F8	No

Firmeza no teste de Espalhabilidade

- Comparação entre as formulações F1, F2, F3 e F4

One-way analysis of variance ANOVA	
<i>P value</i>	< 0,0001
<i>Are means signif. different? (P < 0.05)</i>	Yes
<i>Number of groups</i>	4

Tukey's Multiple Comparison Test	Significant? P < 0,05?
F1 vs F2	Yes
F1 vs F3	No
F1 vs F4	Yes
F2 vs F3	Yes
F2 vs F4	No
F3 vs F4	Yes

- Comparação entre as formulações F5, F6, F7 e F8

One-way analysis of variance ANOVA	
<i>P value</i>	< 0,0001
<i>Are means signif. different? (P < 0.05)</i>	Yes
<i>Number of groups</i>	4

Tukey's Multiple Comparison Test	Significant? P < 0,05?
F5 vs F6	Yes
F5 vs F7	Yes
F5 vs F8	No
F6 vs F7	Yes
F6 vs F8	Yes
F7 vs F8	No

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

Força de Cisalhamento

- Comparação entre as formulações F1, F2, F3 e F4

One-way analysis of variance ANOVA	
<i>P value</i>	< 0,0001
<i>Are means signif. different? (P < 0.05)</i>	Yes
<i>Number of groups</i>	4

Tukey's Multiple Comparison Test	Significant? P < 0,05?
F1 vs F2	Yes
F1 vs F3	No
F1 vs F4	Yes
F2 vs F3	Yes
F2 vs F4	No
F3 vs F4	Yes

- Comparação entre as formulações F5, F6, F7 e F8

One-way analysis of variance ANOVA	
<i>P value</i>	< 0,0001
<i>Are means signif. different? (P < 0.05)</i>	Yes
<i>Number of groups</i>	4

Tukey's Multiple Comparison Test	Significant? P < 0,05?
F5 vs F6	Yes
F5 vs F7	No
F5 vs F8	No
F6 vs F7	Yes
F6 vs F8	Yes
F7 vs F8	Yes

Coesividade

- Comparação entre as formulações F1, F2, F3 e F4

One-way analysis of variance ANOVA	
<i>P value</i>	< 0,0001
<i>Are means signif. different? (P < 0.05)</i>	Yes
<i>Number of groups</i>	4

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

Tukey's Multiple Comparison Test	Significant? $P < 0,05$?
F1 vs F2	Yes
F1 vs F3	No
F1 vs F4	Yes
F2 vs F3	Yes
F2 vs F4	No
F3 vs F4	Yes

- Comparação entre as formulações F5, F6, F7 e F8

One-way analysis of variance ANOVA	
<i>P value</i>	< 0,0001
<i>Are means signif. different? ($P < 0.05$)</i>	Yes
<i>Number of groups</i>	4

Tukey's Multiple Comparison Test	Significant? $P < 0,05$?
F5 vs F6	No
F5 vs F7	No
F5 vs F8	Yes
F6 vs F7	No
F6 vs F8	Yes
F7 vs F8	Yes

Consistência

- Comparação entre as formulações F1, F2, F3 e F4

One-way analysis of variance ANOVA	
<i>P value</i>	< 0,0001
<i>Are means signif. different? ($P < 0.05$)</i>	Yes
<i>Number of groups</i>	4

Tukey's Multiple Comparison Test	Significant? $P < 0,05$?
F1 vs F2	Yes
F1 vs F3	No
F1 vs F4	Yes
F2 vs F3	Yes
F2 vs F4	No
F3 vs F4	Yes

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

- Comparação entre as formulações F5, F6, F7 e F8

One-way analysis of variance ANOVA	
<i>P value</i>	< 0,0001
<i>Are means signif. different? (P < 0.05)</i>	Yes
<i>Number of groups</i>	4

Tukey's Multiple Comparison Test	Significant? P < 0,05?
F5 vs F6	Yes
F5 vs F7	No
F5 vs F8	Yes
F6 vs F7	Yes
F6 vs F8	Yes
F7 vs F8	Yes

Firmeza no teste de Extrusão

- Comparação entre as formulações F1, F2, F3 e F4

One-way analysis of variance ANOVA	
<i>P value</i>	< 0,0001
<i>Are means signif. different? (P < 0.05)</i>	Yes
<i>Number of groups</i>	4

Tukey's Multiple Comparison Test	Significant? P < 0,05?
F1 vs F2	Yes
F1 vs F3	Yes
F1 vs F4	Yes
F2 vs F3	Yes
F2 vs F4	No
F3 vs F4	Yes

- Comparação entre as formulações F5, F6, F7 e F8

One-way analysis of variance ANOVA	
<i>P value</i>	< 0,0001
<i>Are means signif. different? (P < 0.05)</i>	Yes
<i>Number of groups</i>	4

Tukey's Multiple Comparison Test	Significant? P < 0,05?
F5 vs F6	Yes
F5 vs F7	No
F5 vs F8	Yes
F6 vs F7	Yes
F6 vs F8	Yes
F7 vs F8	Yes

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

Índice de Viscosidade

- Comparação entre as formulações F1, F2, F3 e F4

One-way analysis of variance ANOVA	
<i>P value</i>	< 0,0001
<i>Are means signif. different? (P < 0.05)</i>	Yes
<i>Number of groups</i>	4

Tukey's Multiple Comparison Test	Significant? P < 0,05?
F1 vs F2	Yes
F1 vs F3	No
F1 vs F4	Yes
F2 vs F3	Yes
F2 vs F4	No
F3 vs F4	Yes

- Comparação entre as formulações F5, F6, F7 e F8

One-way analysis of variance ANOVA	
<i>P value</i>	0,1704
<i>Are means signif. different? (P < 0.05)</i>	No
<i>Number of groups</i>	4

Tukey's Multiple Comparison Test	Significant? P < 0,05?
F5 vs F6	No
F5 vs F7	No
F5 vs F8	No
F6 vs F7	No
F6 vs F8	No
F7 vs F8	No

Anexo III

Folheto informativo sobre a Insónia



O que é a insónia?

- **Dificuldade em iniciar o sono;**
- **Despertar frequentemente ao longo da noite e dificuldade em voltar a dormir;**
- **Sono não reparador ou de má qualidade;**
- **Despertar muito cedo pela manhã.**



O que pode provocar a insónia?

- **Stress e ansiedade;**
- **Problemas pessoais ou familiares;**
- **Maus hábitos de sono;**
- **Factores ambientais: presença de ruídos, luz, temperatura não adequada...**
- **Alguns medicamentos e doenças.**

Quais as principais consequências?

- **Sensação de cansaço;**
- **Alterações de humor, irritabilidade ou ansiedade;**
- **Dificuldade em prestar atenção ou concentrar-se nas tarefas domésticas e profissionais;**
- **Aumento da probabilidade da ocorrência de acidentes rodoviários.**

Conselhos para dormir melhor

- ✓ **Estabeleça uma hora de ir para a cama e uma hora para acordar.**
- ✓ **Vá para a cama apenas quando tiver sono.**
- ✓ **Durma apenas o necessário para se sentir descansado.**
- ✓ **Se não adormecer ao fim de 30 a 40 minutos, saia da cama e realize uma tarefa relaxante até se sentir sonolento.**
- ✓ **Mantenha o quarto tranquilo, com luz e temperatura adequada.**
- ✓ **Pratique exercício físico regularmente.**
- ✓ **Tome um banho de imersão morno e relaxante antes de se deitar.**
- ✓ **Tente abstrair-se dos seus problemas.**



- ✗ **Evite o consumo de bebidas com cafeína (café, chá verde, chá preto, guaraná, cola...), bebidas alcoólicas e tabaco.**
- ✗ **Não faça refeições pesadas ao jantar, mas não vá para a cama com fome.**
- ✗ **Evite praticar exercício físico perto da hora de ir dormir.**

✘ Não faça sestas durante o dia.

✘ Não veja televisão nem utilize o computador perto da hora de dormir.

✘ Não coma na cama nem ingira grandes quantidades de líquidos próximo da hora de deitar.

✘ Evite olhar frequentemente para as horas.



Medicamentos não sujeitos a receita médica que o seu farmacêutico pode aconselhar:

- **Produtos à base de plantas como a Valeriana, Passiflora, Camomila, Tília, Lúpulo ou Melissa – apresentam propriedades calmantes e sedativas que**

melhoram a qualidade do sono.

- **Produtos com Melatonina – hormona natural envolvida no processo do sono.**
- **Doxilamina 25mg - medicamento que provoca sonolência.**

Antes de recorrer a estes produtos, informe o seu farmacêutico de todos os medicamentos que toma.

**Catarina Coelho
Marta Ribeiro
Sofia Guerra**

Anexo IV

Folheto informativo sobre a Protecção Solar

x Exposição solar



x **Quais os efeitos do sol**

x **Quais os cuidados a ter com a exposição solar**

x **Qual o protector a usar**

x **Como vigiar a sua pele**

Catarina Coelho
Marta Ribeiro
Sofia Guerra



Quais os efeitos do sol?

A exposição ao sol é indispensável à produção de vitamina D pelo organismo, mas...

Os efeitos da radiação solar são provocados principalmente pelas radiações UVA e UVB. A radiação UVA é a principal responsável pelo fotoenvelhecimento, fotossensibilização e o aparecimento de rugas e flacidez na pele.

A radiação UVB é mais nociva, podendo provocar vermelhidão, queimaduras, e cataratas.

A longo prazo, a exposição solar não protegida aumenta o risco de aparecimento do cancro da pele.

Quais os cuidados a ter com a exposição solar?








- Usar protecção solar durante todo o ano.
- Coloque protector solar em todo o corpo, não esquecendo as costas das mãos e dos pés, nuca, lábios e orelhas.
- Proteja-se na praia, piscina, montanha, quando faz desporto ao ar livre ou nas “caminhadas”. A intensidade dos UV aumenta com a altitude.
- Não se exponha directamente ao sol nas horas de maior calor – das 11h às 17h.
- Aplique protector solar meia hora antes da exposição solar (em casa, antes de sair).
- Renove frequentemente as aplicações, principalmente se for à água ou se transpirar demasiado.
- Use sempre chapéu. Nas horas de maior calor, use uma camisola. Escolha uns óculos de sol que bloqueiem as radiações UV.
- Em dias nublados, não facilite. As radiações UV atravessam as nuvens, tendo os mesmos efeitos nocivos.
- 4 horas debaixo do guarda-sol equivalem a 1 hora de exposição directa. Não descuide da aplicação do protector.
- Beba água frequentemente para evitar desidratação.
- Tenha especial cuidado se possui manchas (melasma ou pano), se tem alergias ao sol ou se toma medicamentos fotossensibilizantes (exemplos: isotretinoína, corticoides, contraceptivos orais, etc).
- É altamente desaconselhada a exposição solar de bebés com menos de 6 meses e a exposição directa de crianças com menos de 3 anos.
- Assegure que a criança veste roupas de tecido leve mas opaco (quanto mais transparente menos protege).
- Frequentar solários é desaconselhado.



Qual o protector a usar?

- O seu farmacêutico pode ajudá-lo a escolher o protector solar mais adequado à sua pele e às diferentes áreas do corpo.
- FPS significa factor de protecção solar, sendo uma unidade utilizada para medir o grau de protecção que um filtro solar apresenta.
- Os índices de protecção devem ser adequados ao tom de pele e fototipo:

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

				
	Muito clara com sardas	Clara	Morena	Muito morena
	Ruivo ou loiro	Loiro ou castanho	Castanho	Castanho ou preto
	Azuis ou verdes	Azuis ou verdes	Castanhos	Castanhos
Risco	Muito alto	Alto	Moderado	Baixo
FPS	≥50	≥50	≥30	≥30

- Os protectores solares devem conter filtros, físicos e/ou químicos, que protegem contra as radiações UVA e UVB.
- As crianças têm pele mais sensível, pelo que devem utilizar índices de protecção mais elevados (FPS 50+). É aconselhado, até aos 3 anos de idade, o uso de um ecrã mineral total, principalmente na praia.
- Os ecrãs minerais são filtros físicos que funcionam como uma barreira. São constituídos por substâncias não alergizantes, sendo por isso recomendados para as crianças e indivíduos com peles sensíveis.
- Existem diversas formulações de protectores solares, tais como creme, óleo, loção, spray ou mousse.
- Não compre os protectores que são vendidos em bancadas expostas ao sol, porque podem estar alterados pelo calor, e assim ser ineficazes ou provocar alergias.
- Após a exposição solar, pode optar por cuidados pós-solares, de modo a reequilibrar, hidratar e refrescar a pele.

Como vigiar a sua pele?

- Faça o auto-exame da pele com regularidade – em média de 2 em 2 meses.

Desenvolvimento de uma formulação contendo um anti-inflamatório e ciclodextrinas.
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.



Proteja-se...



1

O rosto, sem esquecer as orelhas.



2

O couro cabeludo, recorrendo a um secador de cabelo.



3

A palma e as costas da mão, sem esquecer as unhas e antebraços.



4

Os cotovelos, os braços e as axilas.



5

O pescoço, o peito (no caso das mulheres observar bem a zona por debaixo dos seios) e a barriga.



6

À frente de um espelho e com a ajuda de outro espelho, verificar a nuca, os ombros e as costas.



7

As nádegas e a face posterior das coxas.



8

Sentado, a face anterior das coxas, as pernas, o peito e a planta dos pés, sem esquecer as unhas e a região genital, com a ajuda de um espelho.

Anexo V

Pósteres sobre a temática “Maio- O Mês Do Coração”



Maio Mês do Coração



Pyramide da Atividade Física



Vantagens da Atividade Física:

- ✓ Ajuda a perder o excesso de peso
- ✓ Melhora a Tensão Arterial
- ✓ Melhora os níveis de colesterol na corrente sanguínea
- ✓ Ajuda a prevenir e a controlar a diabetes
- ✓ Ajuda a combater o stress
- ✓ Reduz o desejo de fumar
- ✓ Reduz o risco de ataque cardíaco
- ✓ Melhora a auto-imagem e a saúde mental
- ✓ Estimula o sistema imunológico prevenindo infecções
- ✓ Torna-nos mais resistentes e com mais energia

Medidas simples:

1. Introduza movimento nas suas atividades de vida diária
2. Escolha uma atividade física que lhe agrade e que possa praticar – Com companhia o exercício sabe ainda melhor. Conforme a atividade pode ser aconselhável o aquecimento de 5 min e um arrefecimento de 5 min
3. Aumente gradualmente (ao longo dos meses) a intensidade do exercício
4. A atividade física deve ser adequada à sua condição de saúde. Em idades mais jovens, o exercício pode ter um carácter competitivo, já em pessoas com mais de 35 anos a atividade física deve assumir uma forma de lazer. É desejável que a atividade física se inicie na infância
5. Antes de iniciar um programa de exercícios deve realizar um exame médico prévio, em particular nos seguintes casos:
 - Homens com mais de 45 anos e mulheres com mais de 50 anos;
 - Ser portador de doença cardíaca suspeita ou já diagnosticada;
 - Sofrer de hipertensão;
 - Ter diabetes;
 - Existir história familiar de doença cardíaca.

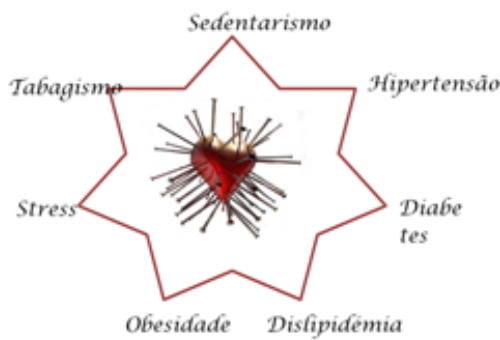
Poster realizado por:

Catarina Coelho
Marta Ribeiro
Sofia Guerra

Maio
Mês do Coração



Fatores de risco cardiovascular modificáveis:



Redução do risco cardiovascular

✓ **Deixar de fumar**
o tabaco é o segundo fator de risco mais importante depois da idade que contribui para o aumento do risco cardiovascular. O seu risco cardiovascular reduz para metade no espaço de um ano e em 15 anos regressará ao normal.



✓ **Ter uma dieta saudável**
uma dieta variada incluindo um consumo regular de peixe, poucas gorduras animais (carne, manteiga, queijo), consumo limitado de sal (cerca de uma colher de chá por dia) e alto consumo de cereais (vegetais, fruta e legumes). Evite refeições...



✓ **Fazer atividade física moderada por dia**
Basta 30 min d...

Sinais de alarme (ataque cardíaco):

- Desconforto no centro do peito: desconforto que se prolonga por um período de alguns minutos. Pode durar poucos minutos ou "ir e vir".
- Desconforto na parte superior do corpo: por exemplo, nos braços, pescoço ou estômago.
- Falta de ar, náuseas, vômitos, suores frios

Ligue imediatamente o número de emergência 112

Postes realizado por:

Catarina Coelho
Marta Ribeiro
Sofia Guerra