



MESTRADO EM TECNOLOGIA FARMACÊUTICA

Desenvolvimento e caracterização físico-química de geles orais de budesonida para o tratamento da esofagite eosinofílica

António Daniel Pinto Mendes

Trabalho realizado sob a orientação de

Professor Doutor Carlos Maurício Barbosa

Porto

Novembro de 2024

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
MESTRADO EM TECNOLOGIA FARMACÊUTICA

**Desenvolvimento e caracterização físico-química
de geles orais de budesonida
para o tratamento da esofagite eosinofílica**

Dissertação do 2º Ciclo de Estudos Conducente ao Grau de Mestre
em Tecnologia Farmacêutica

Estudante

Mestre António Daniel Pinto Mendes

Trabalho realizado sob a orientação do Professor Doutor

Carlos Maurício Gonçalves Barbosa

Novembro de 2024

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA DISSERTAÇÃO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.

Agradecimentos

A presente dissertação marca o encerramento de um capítulo importante na minha vida académica, intimamente ligado à minha trajetória profissional, permitindo-me aprofundar conhecimentos essenciais para a profissão que exerço desde 2009.

Neste momento, importa expressar, com humildade, a minha gratidão a todas as pessoas que, com a sua colaboração e apoio, contribuíram para a elaboração desta dissertação no âmbito do Mestrado em Tecnologia Farmacêutica. Sem o contributo de cada uma delas, a conclusão desta etapa não teria sido possível, pelo que manifesto o meu profundo agradecimento a todos os que, de alguma forma, fizeram parte deste percurso.

Ao meu Orientador, o Professor Doutor Carlos Maurício Barbosa, deixo um especial agradecimento pela orientação rigorosa e disciplinada ao longo destes meses de trabalho, bem como pelos valiosos conhecimentos transmitidos, que contribuíram para o meu crescimento como estudante, farmacêutico e pessoa.

À minha esposa, pelo apoio incondicional e pela disponibilidade incansável em todos os momentos, até ao último minuto. À minha família, pelo suporte constante e pelo incentivo que sempre me acompanharam.

Aos meus colegas dos Serviços Farmacêuticos do CHUdSA, em especial à Diretora de Serviço, Dra. Patrocínia Rocha, e às farmacêuticas Ana Telma, Rita Conde, Anabela Caldeira, Bárbara Santos e Sara Madureira, assim como aos demais colegas, pela motivação e apoio contínuo. À Dra. Marta Tavares, da unidade de Gastroenterologia Pediátrica, pela apresentação do desafio e pelo acompanhamento na utilização clínica dos geles preparados.

Aos elementos do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, especialmente à Professora Doutora Helena Amaral, à Camila, à Filipa e aos restantes membros da equipa, pela disponibilidade demonstrada sempre que necessário.

A todos, deixo o meu mais sincero e profundo agradecimento.

Por último, dedico este trabalho, de uma forma sentida, ao meu Avô António Mendes...

Resumo

A esofagite eosinofílica (EoE) é uma doença crónica, imunomediada e local, caracterizada pela inflamação do esófago promovida pelos eosinófilos. Resulta de uma resposta imunitária a alérgenos e provoca sintomas relacionados com disfunção esofágica. Afeta predominantemente indivíduos do sexo masculino (proporção de 3:1), com prevalência crescente, apresentando dois picos de incidência: um durante a infância e outro entre a terceira e quarta décadas de vida.

Os objetivos do tratamento da EoE incluem o alívio dos sintomas, o controlo da inflamação e o restabelecimento da função esofágica. Nesse sentido, o tratamento baseia-se em intervenções alimentares, farmacológicas e endoscópicas.

Presentemente, a terapêutica farmacológica para a EoE recorre à utilização de medicamentos em regime *off-label*, nomeadamente budesonida. Esta opção apresenta, no entanto, limitações significativas com impacto na ação terapêutica, nomeadamente decorrentes do baixo rigor posológico das doses administradas e da ausência de características de adesividade do medicamento à mucosa esofágica. Além disso, a literatura científica reporta a necessidade de manipulação, por parte dos doentes ou dos seus cuidadores, das suspensões aquosas para inalação contendo budesonida, usadas *off-label*, previamente à sua administração por via oral.

Neste contexto, o presente trabalho visou o desenvolvimento e a caracterização físico-química de geles orais contendo budesonida, destinados ao tratamento tópico da EoE em doentes pediátricos, passíveis de serem preparados sob a forma de medicamentos manipulados.

Desenvolveram-se quatro geles orais, com diferentes composições adaptadas a diferentes populações pediátricas, contendo budesonida na concentração de 0,25 mg/ml, dotados de características adequadas à sua administração por via oral, com propriedades organoléticas apropriadas para promover a adesão dos doentes à terapêutica, e garantindo rigor posológico das doses administradas.

Os geles demonstraram características reológicas adequadas à ação tópica pretendida na mucosa esofágica dos doentes, nomeadamente bioadesividade conferida pelos agentes gelificantes, de modo a proporcionar um contacto duradouro da budesonida com a mucosa inflamada.

Com base nos resultados dos estudos de estabilidade física e química, a que se submeteram os quatro geles orais, atribuíram-se prazos de utilização de 35 dias para os geles #1 e #2, quando conservados no frigorífico, e de 21 dias, quando conservados

à temperatura ambiente. Ao gel #3, armazenado no frigorífico, atribuiu-se um prazo de utilização de 14 dias, e ao gel #4 atribuiu-se um prazo de utilização de 7 dias, independentemente da temperatura de armazenamento.

As técnicas de preparação desenvolvidas permitiram obter geles com a qualidade adequada ao seu uso e demonstraram ser de fácil execução e reprodução, quer em farmácia hospitalar, quer em farmácia comunitária.

Fruto da atividade profissional do autor, que exerce funções de farmacêutico hospitalar no CHUdSA, foi possível proporcionar aos doentes pediátricos com EoE acompanhados nessa instituição acesso às formulações desenvolvidas. Desde 2021, até outubro de 2024, foram preparadas 989 unidades de geles orais para um total de 24 doentes. Atualmente, 12 doentes encontram-se em tratamento com preparações que correspondem aos geles #1 e #2.

Em conclusão, o trabalho desenvolvido permitiu a disponibilização de medicamentos manipulados com características adequadas ao perfil fisiopatológico dos doentes, à via de administração pretendida e, em especial, à ação tópica desejada no tratamento da EoE, preenchendo uma lacuna na terapêutica da doença.

Abstract

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic, immune-mediated, local disease characterized by inflammation of the esophagus, driven by eosinophils. It results from an immune response to allergens and causes symptoms related to esophageal dysfunction. It predominantly affects males (3:1 ratio), with an increasing prevalence, presenting two peaks of incidence: one during childhood and the other between the third and fourth decades of life.

The goals of EoE treatment include relieving symptoms, controlling inflammation and restoring esophageal function. Treatment is based on dietary, pharmacological and endoscopic interventions.

Currently, pharmacological therapy for EoE is based on the use of off-label drugs, namely budesonide. However, this option has significant limitations with an impact on the therapeutic action, namely due to the low dosage accuracy of the doses administered and the lack of adhesive characteristics of the drug to the esophageal mucosa.

In addition, scientific literature reports the need for patients or their caregivers to handle aqueous inhalation suspensions containing budesonide, used off-label, before administering them orally.

In this context, the main objective of this study is to develop and characterize the physiochemistry of oral gels containing budesonide for the topical treatment of EoE in pediatric patients, which could be prepared as compounded medications.

Four oral gels were prepared, with different compositions adapted to different pediatric populations, containing budesonide at a concentration of 0.25 mg/ml. These formulations were developed to have characteristics suitable for oral administration, with appropriate organoleptic properties to promote patient adherence to therapy, and guarantee dosage accuracy.

The gels demonstrated rheological characteristics suitable for the intended topical action on the patients' esophageal mucosa. Their bio adhesiveness, provided by the gelling agents, ensures prolonged contact of budesonide with the inflamed mucosa.

Based on the results of the physical and chemical stability studies carried out on the four oral gels, the shelf life of gels #1 and #2 was 35 days when stored in the fridge and 21 days when stored at room temperature. Gel #3, stored in the fridge, was given a shelf life of 14 days, and gel #4 was given a shelf life of 7 days, regardless of storage temperature.

The preparation techniques developed made it possible to obtain gels of the appropriate quality for their use and proved to be easy to execute and reproduce, both in hospital pharmacies and in community pharmacies.

As a result of author's professional activity, as a hospital pharmacist at the CHUdSA, it has been possible to provide pediatric patients with EoE monitored at this institution with access to the formulations developed. From 2021 until October 2024, 989 units of oral gels were prepared for a total of 24 patients. Currently, 12 patients are being treated with preparations corresponding to gels #1 and #2.

In conclusion, the work carried out has made it possible to provide compounded medications with characteristics suited to the pathophysiological profile of the patients, the intended route of administration and, in particular, the desired topical action in the treatment of EoE, filling a gap in disease's therapy.

Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	iv
Abstract.....	vi
Índice.....	viii
Índice de Figuras.....	x
Índice de Tabelas	xiii
Lista de Abreviaturas e Símbolos	xvi
1. Esofagite eosinofílica.....	1
1.1 Definição	1
1.2 Manifestações clínicas	1
1.3 Epidemiologia.....	2
1.4 Fisiopatologia	3
1.5 Diagnóstico	4
1.6 Abordagem terapêutica	5
1.6.1 Intervenção na dieta	5
1.6.2 Intervenção endoscópica	6
1.6.3 Intervenção farmacológica	7
1.6.4 Medicamentos manipulados.....	10
2. Desenvolvimento galênico de geles contendo budesonida para o tratamento da EoE	17
2.1 Objetivos	17
2.2 Introdução	18
2.2.1 Formulação de medicamentos manipulados para uso pediátrico	18
2.2.2 Budesonida.....	19
2.3 Materiais e métodos	20
2.3.1 Matérias-primas e reagentes.....	20

2.3.2	Preparação dos geles	22
2.3.3	Avaliação das características organoléticas.....	28
2.3.4	Doseamento da substância ativa	29
2.3.5	Determinação do pH	34
2.3.6.	Estudos reológicos.....	34
2.3.7	Avaliação da uniformidade de massa dos geles acondicionados em seringas	35
2.3.8	Determinação do volume extraível dos geles acondicionados em seringas	36
2.3.9	Avaliação da uniformidade de massa de alíquotas de gel medidas em seringa	36
2.3.10.	Estudos de estabilidade	37
2.4	Resultados e discussão.....	40
2.4.1	Composição dos geles desenvolvidos	40
2.4.2	Obtenção dos geles	42
2.4.3	Características organoléticas.....	44
2.4.4	Teor em substância ativa	47
2.4.5	pH.....	53
2.4.6	Características reológicas.....	53
2.4.7	Uniformidade de massa dos geles acondicionados em seringas	59
2.4.8	Volume extraível dos geles acondicionados em seringas	60
2.4.9	Uniformidade de massa das alíquotas de gel medidas em seringa.	60
2.4.10.	Estabilidade	60
2.4.11.	Utilização clínica dos geles desenvolvidos.....	71
2.5	Conclusões	76
3.	Perspetivas futuras	78
4.	Bibliografia.....	81
5.	Anexos.....	89

Índice de Figuras

Figura 1 - Esquema descritivo da fisiopatologia da EoE, identificando os fatores e as vias inflamatórias associadas à patologia.	3
Figura 2 - Algoritmo de diagnóstico da EoE.	5
Figura 3 - Fórmula estrutural da budesonida	19
Figura 4 - Misturador mecânico Gako Unguator® Pro usado na preparação do gel #1.	24
Figura 5 - Preparação do gel #3 em almofariz de porcelana	27
Figura 6 - Picos de absorção dos epímeros A e B da budesonida.	30
Figura 7 - Equipamento <i>Kinexus</i> ® Lab+ utilizados nos estudos reológicos.....	35
Figura 8 - Seringas utilizadas para acondicionar os geles #1 e #3.....	43
Figura 9 - Frascos utilizadas para acondicionar os geles #2 e #4.	43
Figura 10 - Rótulos dos medicamentos manipulados correspondentes ao gel #1 (em cima) e gel #2 (em baixo).	44
Figura 11 - Aspeto do gel #1.....	45
Figura 12 - Aspeto do gel #2.....	45
Figura 13 - Aspeto do gel #3 (esquerda) e do gel #1 (direita).	46
Figura 14 - Aspeto do gel #4.....	46
Figura 15 - Estudo da especificidade do método de doseamento da budesonida.	47
Figura 16 - Gráfico das áreas médias dos picos de absorção, em função da concentração das soluções padrões de budesonida.....	48
Figura 17 - Gráfico dos desvios em função da concentração.....	49
Figura 18 - Gráfico de análise da linearidade recorrendo ao teste Rikilt.....	49
Figura 19 - Cromatogramas correspondentes aos geles estudados.	52
Figura 20 - Gráfico relativo à viscosidade do gel #1, a 25°C (•) e 37°C (•) em função da razão de corte.....	54
Figura 21 - Gráfico relativo à tensão de corte do gel #1, a 25°C (•) e 37°C (•) em função da razão de corte.....	54
Figura 22 - Gráfico relativo à viscosidade do gel #1 ao longo do tempo, quando sujeita a diferentes taxas de deformação.	55

Figura 23 - Gráfico relativo à viscosidade do gel #2, a 25°C (•) e 37°C (•), em função da razão de corte.....	55
Figura 24 - Gráfico relativo à tensão de corte do gel #2, a 25°C (•) e 37°C (•), em função da razão de corte.....	56
Figura 25 - Gráfico relativo à viscosidade do gel #3, a 25°C (•) e 37°C (•), em função da razão de corte.....	56
Figura 26 - Gráfico relativo à tensão de corte do gel #3, a 25°C (•) e 37°C (•), em função da razão de corte.....	57
Figura 27 - Gráfico relativo à viscosidade do gel #4, a 25°C (•) e 37°C (•), em função da razão de corte.....	57
Figura 28 - Gráfico relativo à tensão de corte do gel #4, a 25°C (•) e 37°C (•), em função da razão de corte.....	58
Figura 29 - Massas individuais referentes ao estudo da uniformidade de massa dos geles acondicionados em seringas.	59
Figura 30 - Volume de gel extraído de uma seringa	60
Figura 31 - Gráfico relativo à uniformidade de massa das alíquotas de gel medidas em seringa.....	61
Figura 32 - Contaminação microbiológica do gel #3 armazenada à temperatura ambiente.....	64
Figura 33 - Aspeto do gel #4 após 1 minuto do início da avaliação do tempo de sedimentação.	67
Figura 34 - Evolução do teor em budesonida do gel #1 e do gel #2, durante o período em estudo.....	69
Figura 35 - Evolução do teor em budesonida do gel #3 e do gel#4, durante o período em estudo.....	70
Figura 36 - Evolução do número de preparações dos geles #1 e #2 realizada nos SF do CHUdSA entre 2021 e 2024.	72
Figura 37 - Caracterização do sexo dos doentes com EoE assistidos pelos SF do CHUdSA.	72
Figura 38 - Imagem de endoscopia esofágica, antes e após administração do gel oral de budesonida a 0,25 mg/ml	73
Figura 39 - Fluxograma descritivo do PDPMM dos SF do CHUdSA.	75

Figura 40 - Recipiente dispensador de dose medida	78
Figura 41 - Sistemas dispensador UnoDose™.	79
Figura 42 - Exemplo de uma impressora 3D de medicamentos	80

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Doses recomendadas de budesonida e de fluticasona, para administração oral, na terapêutica tópica da EoE	9
Tabela 2 – Fórmula qualiquantitativa de um medicamento manipulado, apresentado sob a forma de solução oral, contendo omeprazol na dosagem de 2mg/ml.....	11
Tabela 3 – Fórmula qualiquantitativa de um medicamento manipulado, apresentado sob a forma de gel, contendo fluticasona na dosagem de 0,125 mg/ml.....	12
Tabela 4 – Fórmula qualiquantitativa de um medicamento manipulado, apresentado sob a forma de gel oral, contendo budesonida na dosagem de 0,25 mg/ml	12
Tabela 5 – Fórmula qualiquantitativa de um medicamento manipulado, apresentado sob a forma de suspensão oral, contendo budesonida na dosagem de 1 mg/ml	13
Tabela 6 – Fórmula qualiquantitativa de um medicamento manipulado, apresentado sob a forma de gel oral, contendo budesonida na dosagem de 0,2 mg/ml	13
Tabela 7 – Fórmula qualiquantitativa de um medicamento manipulado, apresentado sob a forma de gel oral, contendo budesonida na dosagem de 0,1 mg/ml	13
Tabela 8 – Fórmula qualiquantitativa de um medicamento manipulado, apresentado sob a forma de suspensão oral, contendo budesonida na dosagem de 0,1 mg/ml	14
Tabela 9 – Fórmula qualiquantitativa de um medicamento manipulado, apresentado sob a forma de gel oral, contendo budesonida na dosagem de 0,25 mg/ml	14
Tabela 10 – Fórmula qualiquantitativa de um medicamento manipulado, apresentado sob a forma de gel oral, contendo budesonida na dosagem de 0,5 mg/ml.....	15
Tabela 11 – Fórmula qualiquantitativa de um medicamento manipulado, apresentado sob a forma de gel oral, contendo budesonida na dosagem de 0,1 mg/ml.....	15
Tabela 12 – Técnica de preparação do gel #1	23
Tabela 13 – Técnica de preparação do gel #2	25
Tabela 14 – Técnica de preparação do gel #3	26
Tabela 15 – Técnica de preparação do gel #4	28
Tabela 16 – Condições de preparação das soluções padrão de budesonida.....	31
Tabela 17 – Fórmulas qualiquantitativas dos geles orais, contendo budesonida a 0,25 mg/ml, estudadas.	40
Tabela 18 - Análise da repetibilidade do método analítico.	50

Tabela 19 - Análise da precisão intermédia do método analítico.	51
Tabela 20 - Análise da exatidão do método analítico.	51
Tabela 21 - Teor em substância ativa após preparação dos geles de budesonida.	52
Tabela 22 - pH dos geles de budesonida após preparação.	53
Tabela 23 - Massa das alíquotas de gel medidas em seringa.	61
Tabela 24 - Prazos de utilização atribuídos de acordo com as normas gerais da USP	62
Tabela 25 - Ensaios não destrutivos de controlo de qualidade dos medicamentos manipulados	63
Tabela 26 – Estudo da estabilidade física do gel #1 conservado no frigorífico.	64
Tabela 27 - Estudo da estabilidade física do gel #1 conservado à temperatura ambiente.	65
Tabela 28 - Estudo da estabilidade física do gel #2 conservado no frigorífico.	65
Tabela 29 - Estudo da estabilidade física do gel #2 conservado à temperatura ambiente.	65
Tabela 30 - Estudo da estabilidade física do gel #3 conservado no frigorífico.	65
Tabela 31 - Estudo da estabilidade física do gel #3 conservado à temperatura ambiente.	66
Tabela 32 - Estudo da estabilidade física do gel #4 conservado no frigorífico.	66
Tabela 33 - Estudo da estabilidade física do gel #4 conservado à temperatura ambiente.	66
Tabela 34 - Valores relativos às determinações de pH das preparações armazenadas em ambiente refrigerado.	68
Tabela 35 - Valores relativos às determinações de pH das preparações armazenadas à temperatura ambiente.	68
Tabela 36 - Teor em substância ativa do gel #1 e do gel #2.	69
Tabela 37 – Teor em substância ativa do gel #3 e do gel #4.	69
Tabela 38 - Número de preparações do gel #1 e gel #2 realizada nos SF do CHUdSA entre 2021 e 2024.	71
Tabela 39 – Características físico-químicas e tecnológicas da metilcelulose	89

Tabela 40 - Características físico-químicas e tecnológicas da goma xantana.....	90
Tabela 41 - Características físico-químicas e tecnológicas do polissorbato 80.	91
Tabela 42 - Características físico-químicas e tecnológicas da sacarina sódica.....	92
Tabela 43 - Características físico-químicas e tecnológicas da glicerina.....	93
Tabela 44 - Características físico-químicas e tecnológicas do ácido cítrico	93
Tabela 45 - Características físico-químicas e tecnológicas do citrato de sódio	94
Tabela 46 - Características físico-químicas e tecnológicas do benzoato de sódio.	95
Tabela 47 - Características físico-químicas e tecnológicas do EDTA dissódica.	96
Tabela 48 - Características físico-químicas e tecnológicas do metilparabeno.....	97
Tabela 49 - Características físico-químicas e tecnológicas do propilparabeno	98
Tabela 50 - Características físico-químicas e tecnológicas do propilenoglicol	99
Tabela 51 - Características físico-químicas e tecnológicas da água purificada	99

Lista de Siglas e Acrónimos

AIM – Autorização de introdução no mercado

CGA – Campo de grande ampliação

CHUdSA – Centro Hospitalar Universitário de Santo António

DRGE – Doença do refluxo gastroesofágico

EoE – Esofagite eosinofílica

EUA – Estados Unidos da América

EREFS – *EoE Endoscopic Reference Score*

FGP – Formulário Galénico Português

FP – Farmacopeia Portuguesa

HPLC – *High performance liquid chromatography*

IBP – Inibidores da bomba de protões

ICH – *International Council for Harmonisation*

IL – Interleucina

P – coeficiente de partilha octanol/água

PDPMM – Programa de dispensa programada de medicamentos manipulados

PEG – *Percutaneous Endoscopic Gastrostomy* (Gastrostomia Percutânea Endoscópica)

Ph. Eur. – Farmacopeia Europeia

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SF – Serviços Farmacêuticos

Th2 – Células T-*helper* 2

USP – *United States Pharmacopeia*

1. Esofagite eosinofílica

A esofagite eosinofílica (EoE) foi descrita pela primeira vez em 1978. No entanto, somente em meados da década de 1990 é que foi reconhecida como uma entidade clínica própria e não como um sintoma de outras patologias (1,2).

Tendo já sido considerada uma doença rara, a EoE apresenta-se, atualmente, como a segunda causa mais prevalente de esofagite crónica, depois da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), e como a principal causa de disfagia e impactação alimentar (obstrução do lúmen do esófago causada pelo bolo alimentar ou por alimentos parcialmente digeridos) em crianças e adultos jovens (3–5).

1.1 Definição

A EoE define-se como uma doença crónica, local e imunomediada, caracterizada por inflamação do esófago promovida pelos eosinófilos. Resulta de uma resposta imunitária a alérgenos e origina sintomas relacionados com disfunção esofágica (3,6,7).

A definição conceptual da EoE salienta que é necessário atender às diferenças entre eosinofilia esofágica, enquanto marcador histológico, e EoE como condição clínica individual. Exemplos de outras doenças associadas à eosinofilia esofágica incluem a DRGE, a gastrite eosinofílica, infeções parasíticas, a doença celíaca, a doença de Crohn, a síndrome hipereosinofílica, a síndrome de hiper mobilidade articular, a acalásia, a hipersensibilidade a medicamentos e a vasculite (3,6,7).

1.2 Manifestações clínicas

A EoE apresenta uma variedade de sintomas, de acordo com a idade dos indivíduos. Em crianças e lactentes, os sintomas tendem a ser inespecíficos, incluindo vómitos, recusa alimentar e dor abdominal, e em alguns casos pode originar atrasos no desenvolvimento. Já em adolescentes e adultos, os sintomas mais comuns incluem disfagia e impacto alimentar (6–9).

Os doentes com EoE podem apresentar sintomas semelhantes à DRGE, nomeadamente azia, dor epigástrica, dispepsia e dor torácica. Muitas vezes, desenvolvem mecanismos compensatórios, como mastigar excessivamente, comer devagar, cortar alimentos em pedaços pequenos e evitar alimentos de texturas mais firmes. Estes mecanismos podem mascarar os sintomas e atrasar o diagnóstico (6–8).

A evolução da EoE, sem tratamento adequado, pode originar inflamação crónica, levando ao desenvolvimento de fibrose esofágica, com agravamento dos sintomas, nomeadamente disfagia e impacto alimentar (6–8).

1.3 Epidemiologia

Como se referiu anteriormente, a EoE foi inicialmente considerada uma doença rara. Atualmente, é considerada uma causa cada vez mais comum de morbilidade do trato gastrointestinal superior, em crianças e adultos (8,10).

Afeta predominantemente indivíduos do sexo masculino, com uma proporção de 3:1. Embora em 65% dos casos se manifeste durante a infância, ocorre um segundo pico de incidência entre os 30 e os 44 anos de idade (3,6,11).

A prevalência de EoE tem aumentado nos últimos anos, especialmente nos países mais desenvolvidos. Esta incidência geográfica, a nível mundial, poderá estar relacionada com o desenvolvimento sociodemográfico dos países ocidentais, onde os estudos têm sido maioritariamente realizados, além de refletir um maior acesso aos serviços de saúde e aos procedimentos de diagnóstico precoce da EoE (12).

Dados recentes, decorrentes de revisões sistemáticas e meta-análises, referem uma prevalência global de 68 casos por 100 000 indivíduos e uma incidência global 8,43 novos casos por 100 000 indivíduos. Enquanto a incidência apresenta valores semelhantes nas populações adulta e pediátrica, a prevalência apresenta valores superiores nos adultos, especialmente em homens caucasianos com idade compreendida entre 20 e 40 anos (10,12,13). Algumas subpopulações, como os doentes submetidos a endoscopia por razões de história de impacto alimentar, apresentam uma prevalência superior (3).

Em Portugal, não existem estudos epidemiológicos publicados sobre a EoE. Apenas se encontram disponíveis artigos que descrevem intervenções ou caracterizam a população com EoE acompanhada em determinados centros hospitalares (14–16).

Fatores ambientais e genéticos desempenham papéis importantes na epidemiologia da EoE, sendo o risco de desenvolver a doença maior em indivíduos com histórico de atopia associada a condições como asma, rinite alérgica, dermatite atópica e alergias alimentares (3,8).

1.4 Fisiopatologia

Embora a fisiopatologia da EoE não se encontre totalmente esclarecida, é sabido que envolve uma complexa rede de interações entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais. A presença de eosinófilos no esôfago origina inflamação crônica e disfunção da barreira epitelial esofágica, condições que definem a patologia (17–19).

A principal via fisiopatológica envolve uma resposta imunitária de células T-helper 2 (Th2) mediada por citocinas – como a interleucina (IL)-4, a IL-5 e a IL-13 –, que são responsáveis pelo recrutamento e ativação dos eosinófilos para a mucosa esofágica. Estes últimos, uma vez ativados, libertam mediadores inflamatórios tóxicos, que promovem a disfunção da barreira epitelial esofágica. A exposição contínua a antigénios alimentares e aéreos estimula esta cascata inflamatória, levando à disfunção esofágica, marcada por disfagia, impacto alimentar e, em casos mais graves, à formação de estenoses fibrosas (Figura 1) (17,18,20).

A EoE é considerada uma forma de hipersensibilidade não mediada por IgE, envolvendo mecanismos distintos dos subjacentes às alergias alimentares clássicas (17,18).

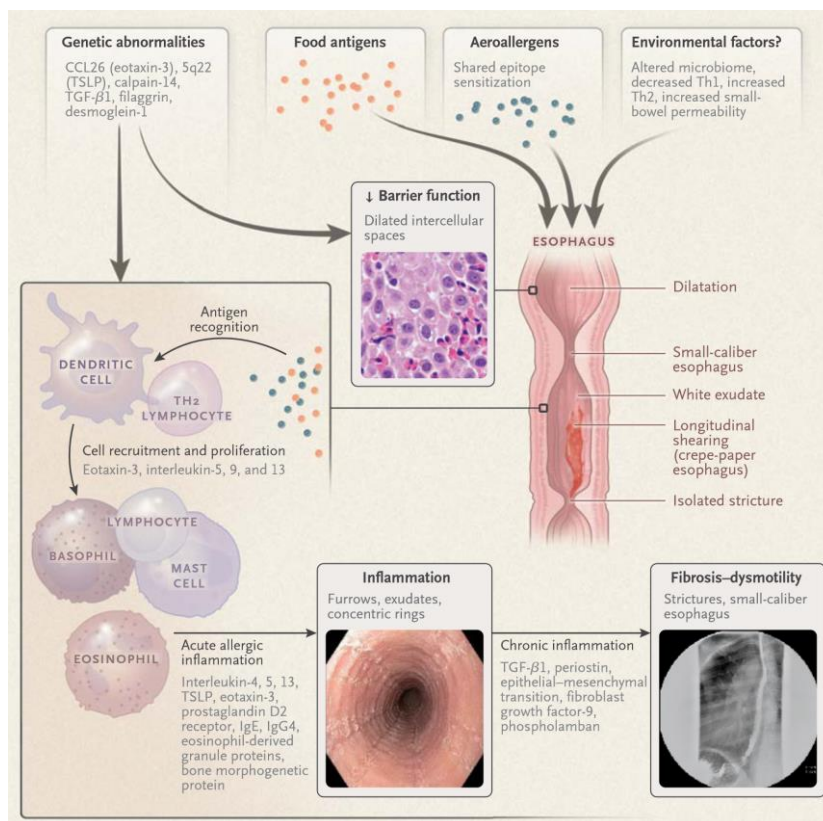


Figura 1 - Esquema descritivo da fisiopatologia da EoE, identificando os fatores e as vias inflamatórias associadas à patologia (Adaptado de (3)).

1.5 Diagnóstico

De acordo com os consensos internacionais, o diagnóstico da EoE tem por base as manifestações clínicas do doente e os resultados da endoscopia esofágica e da análise histológica da mucosa esofágica (7,20).

Os sintomas sugestivos de EoE estão relacionados com a disfunção esofágica associada à patologia, incluindo disfagia, impacto alimentar, recusa alimentar, azia, regurgitação, vômitos e dor torácica de origem não cardíaca. A existência de condições atópicas concomitantes aumenta a suspeita de EoE (7,9,18,20).

Durante a endoscopia esofágica devem ser avaliados sinais típicos de EoE, nomeadamente a presença de anéis esofágicos, sulcos longitudinais, exsudado, edema e estenoses. Os achados endoscópicos devem ser classificados de acordo com o *EoE Endoscopic Reference Score* (EREFS), tendo-se ainda em consideração possíveis distúrbios esofágicos alternativos (7,18,20).

A biópsia esofágica é fundamental no processo de diagnóstico. A EoE é histologicamente definida pela presença de 15 ou mais eosinófilos por campo de grande ampliação (CGA) (≈ 60 eosinófilos/mm²), sendo necessárias 4 a 8 biópsias em diferentes regiões do esófago. Este parâmetro histológico apenas pode ser considerado no diagnóstico da EoE se a infiltração eosinofílica se encontrar restrita ao esófago (7,20).

Nos casos de doentes com critérios histológicos compatíveis com EoE devem ser também avaliadas outras patologias que possam causar ou contribuir potencialmente para a eosinofilia esofágica, designadamente a síndrome hipereosinofílica, distúrbios gastrointestinais eosinofílicos não EoE, acalásia, doença de Crohn, infeções parasitárias, distúrbios do tecido conjuntivo e reações de hipersensibilidade a medicamentos (7,18,20).

De acordo com os consensos atuais, a EoE é diagnosticada quando o doente apresenta sintomas de disfunção esofágica, pelo menos 15 eosinófilos/CGA na biópsia e, após avaliação, não são identificadas outras causas significativas para os sintomas e/ou para a eosinofilia esofágica. Na Figura 2, apresenta-se o algoritmo de diagnóstico da EoE (7).

Os testes cutâneos não são considerados adequados para o diagnóstico da EoE, já que apresentam baixa sensibilidade na identificação dos alérgenos que exacerbam a doença (3,9,18).

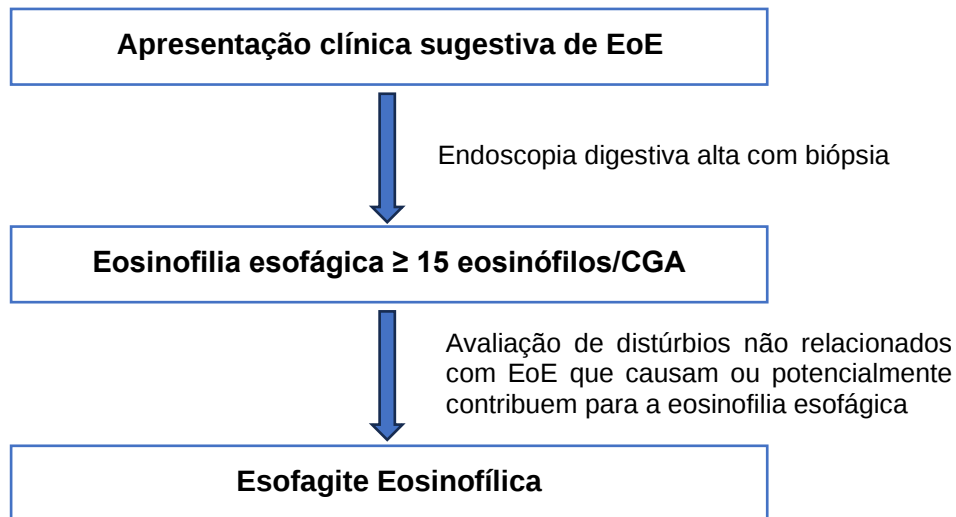


Figura 2 - Algoritmo de diagnóstico da EoE (adaptado de (7)).

Os doentes com EoE podem apresentar desfasamento entre as manifestações clínicas e as características histopatológicas, o que torna necessária a monitorização e avaliação contínua da doença (7,8,18,20).

1.6 Abordagem terapêutica

Os objetivos do tratamento da EoE incluem o alívio dos sintomas, o controlo da inflamação e o restabelecimento da função esofágica. Nesse sentido, baseia-se em intervenções alimentares, farmacológicas e endoscópicas (7,8,18,20).

A maioria dos doentes com EoE (senão todos) necessitam de terapêutica para controlar a inflamação. O controlo pode ser alcançado através de medicamentos, associados ou não a restrições alimentares (18,21).

1.6.1 Intervenção na dieta

A eliminação de determinados alimentos da dieta dos doentes com EoE apresenta-se como uma opção terapêutica não farmacológica custo-efetiva, quando comparada com as terapêuticas farmacológicas. Existem três tipos de dieta de evicção utilizadas na EoE: i) a dieta elementar, ii) a dieta de evicção guiada pelos resultados da avaliação alergológica e iii) a dieta de evicção dos alimentos com maior potencial alergénico (3,9,20).

A dieta elementar, sendo constituída exclusivamente por aminoácidos, apesar de eficaz, não é utilizada como uma abordagem inicial da EoE devido ao seu caráter restritivo e ao custo elevado (3,9,20).

Na dieta de evicção guiada pelos resultados da avaliação alergológica, recorre-se a testes cutâneos de picada, testes cutâneos de contato e ao doseamento de IgE séricas específicas para selecionar os alimentos a eliminar da dieta. Apesar de apenas metade dos doentes com EoE apresentarem uma resposta sustentada, as dietas baseadas na evicção de alimentos que provocam resultados alergológicos sugestivos são consideradas opções de tratamento adequadas (3,17,20).

A dieta de evicção dos alimentos com maior potencial alergénico não se baseia em testes de alergia alimentar, mas sim na eliminação de certos grupos de alimentos. A denominada “dieta de eliminação dos seis alimentos” (trigo, leite, soja, frutos secos, ovos e marisco) é a mais utilizada, podendo ser instituída de forma gradual, eliminando-se um alimento de cada vez, ou, em alternativa, promovendo-se a evicção, simultânea, dos 6 alimentos, seguida de reintrodução gradual dos alimentos eliminados, monitorizando-se sintomas e anomalias histológicas. Este tipo de dieta tem-se revelado efetivo em 70 a 75% dos doentes (9,17,18,20).

Os elevados custos associados às diferentes dieta de evicção, a baixa adesão dos doentes, o surgimento de deficiências nutricionais e a necessidade de se realizar endoscopias com biópsia para avaliar a resposta histológica constituem limitações associadas à intervenção dietética (3,18).

1.6.2 Intervenção endoscópica

A dilatação esofágica por via endoscópica constitui uma opção terapêutica para os doentes com EoE que apresentam estenose esofágica, anéis ou redução luminal esofágica (3,9,18).

A dilatação esofágica não é considerada uma terapêutica de primeira linha na EoE. No entanto, é usada em adolescentes e em adultos em situações extremas ou emergentes, que não respondem à terapêutica farmacológica e apresentam elevado grau de estenose e impactação alimentar recorrente (3,9,17,18).

A intervenção endoscópica deve ser realizada de forma gradual, durante várias sessões, sendo considerada segura, apesar do risco de complicações hemorrágicas e perfuração. Após o procedimento é comum existir dor torácica (3).

Importa salientar que esta técnica aborda com sucesso o estreitamento luminal, que é uma das manifestações da EoE, mas não trata o processo inflamatório subjacente, nem corrige a disfunção da mucosa esofágica (3,17).

1.6.3 Intervenção farmacológica

O tratamento farmacológico da EoE centra-se na redução dos sintomas e do número de eosinófilos presentes no esófago. Para avaliar a eficácia do tratamento, pode ser necessário realizar endoscopias frequentes (3,7,9).

Os inibidores da bomba de protões (IBP) constituem frequentemente a primeira opção terapêutica. É também habitual a utilização de certos corticosteroides, disponíveis sob a forma de suspensões aquosas para inalação, que, nos casos de EoE, são usados *off-label* e administradas por via oral (6,9).

No futuro, perspetiva-se que as opções de tratamento aumentem com a introdução de novos medicamentos, nomeadamente biológicos (6,9).

1.6.3.1 Inibidores da bomba de protões

Os IBP foram usados até 2018 no diagnóstico diferencial da EoE. Entretanto, a atualização dos algoritmos de diagnóstico, eliminou a obrigatoriedade da sua utilização no diagnóstico, ficando o seu uso restringido à terapêutica (7,17).

Presentemente, os IBP, nomeadamente o omeprazol e o lansoprazol, são usados *off-label* no tratamento da EoE em doentes pediátricos e em adultos, sendo capazes de induzir remissão histológica (menos de 15 eosinófilos/CGA) e clínica. Constituem frequentemente a primeira terapêutica instituída, devido ao seu perfil de segurança geralmente favorável, boa tolerabilidade, facilidade de administração e baixo custo (7,17,18,20,21).

Os mecanismos subjacentes à ação dos IBP na EoE parecem estar relacionados com efeitos anti-inflamatórios independentes da supressão do ácido clorídrico gástrico, nomeadamente ação antioxidante, inibição da função das células imunitárias e redução da expressão de citocinas inflamatórias nas células epiteliais (7,17,20).

Doses elevadas de IBP administrados duas vezes por dia, durante oito semanas, permitem alcançar a remissão histológica em 40% a 60% dos doentes com EoE. Nos doentes que respondem a esta terapêutica, a dose de manutenção é determinada

individualmente, caso a caso, em função da manutenção da situação de remissão clínica e histológica (7,18,20).

Os efeitos secundários associados à utilização prolongada de IBP incluem pneumonia, demência, enfarte do miocárdio, doença renal crónica, fraturas, infeções entéricas, infeção associada a *Clostridium difficile* e anemia (17).

1.6.3.2 Corticosteroides

A ação tópica, na mucosa esofágica, de certos corticosteroides – nomeadamente a budesonida e a fluticasona – tem-se revelado eficaz na remissão histológica da EoE, tanto em pediatria, como em adultos, apresentando efetividade em 60% a 95% dos doentes tratados. Perspetiva-se que o mecanismo de ação esteja relacionado com a inibição das vias inflamatórias induzidas pela IL-13, a redução da atividade dos eosinófilos e dos mastócitos no epitélio esofágico e a redução da apoptose epitelial (3,6,18,20).

O medicamento comercializado sob a marca *Jorveza*[®] (Dr. Falk Pharma GmbH, Freiburg, Alemanha), apresentado sob a forma de comprimidos orodispersíveis e disponível nas dosagens de 0,5 mg e 1 mg de budesonida, está indicado para o tratamento da EoE em doentes com mais de 18 anos de idade, sendo o único medicamento contendo corticosteroides disponibilizado pela indústria farmacêutica com indicação aprovada para a EoE (22). No entanto, apesar de possuir autorização de introdução no mercado (AIM) válida em Portugal, não se encontra comercializado (23).

Na prática, o tratamento tópico da EoE com corticosteróides tem vindo a ser realizado através do uso *off-label* de medicamentos contendo budesonida ou fluticasona, aprovados para outras indicações terapêuticas e para administração por outras vias (3,6,18,20).

A fluticasona está disponível em medicamentos comercializados sob a forma de suspensão pressurizada para inalação. No tratamento da EoE, o medicamento é administrado por pulverização na cavidade oral, sendo posteriormente deglutido. (3,6,24–26).

A budesonida está disponível em medicamentos comercializados sob a forma de suspensões aquosas destinadas à administração por inalação. No tratamento da EoE, o medicamento é previamente misturado, pelo próprio doente ou pelo seu cuidador, com

um líquido viscoso (solução aquosa de sacarose com elevada concentração, mel ou chocolate líquido comercial), sendo a mistura administrada por via oral (3,6,18,20,25).

Estudos comparativos da utilização *off-label* destes medicamentos demonstram que a budesonida apresenta uma efetividade semelhante ou superior à fluticasona (20,26,27).

Contudo, o uso *off-label* destes medicamentos apresenta certas limitações, nomeadamente no que respeita à dificuldade em garantir que a dose necessária alcança, de forma consistente, a mucosa esofágica do doente. E, no caso da budesonida, acresce a necessidade de preparação prévia, pelo doente ou pelo cuidador, do produto a administrar (18,28,29).

Relativamente às doses de budesonida e de fluticasona usadas no tratamento da EoE, há que distinguir a dose de indução, geralmente administrada durante um período de 8 semanas, da dose de manutenção, que é instituída após uma resposta terapêutica adequada (6,18).

Na Tabela 1, apresenta-se uma súmula das doses (de indução e de manutenção) destes corticosteroides habitualmente usadas *off-label*, por via oral, na terapêutica tópica da EoE (6,18).

Tabela 1 – Doses recomendadas de budesonida e de fluticasona, para administração oral, na terapêutica tópica da EoE (adaptado de (6,18)).

Doses recomendadas de fluticasona e budesonida na EoE		
	Dose de indução	Dose de manutenção
Fluticasona		
Adultos	1760 µg/dia	880-1760 µg/dia
Crianças	880-1760 µg/dia	440-880 µg/dia
Budesonida		
Adultos	4 mg/dia	2 mg/dia
Crianças	2 mg/dia	1 mg/dia

A instituição, a longo prazo, desta abordagem terapêutica pode ser necessária para controlar os sintomas da EoE e a inflamação esofágica. Nestas situações, a terapêutica deve ser estabelecida caso a caso, de forma individualizada, devendo monitorizar-se o doente, em especial no que respeita à deteção dos potenciais efeitos

secundários, designadamente candidíase esofágica, supressão do eixo adrenal, desmineralização óssea e atraso no crescimento (3,6,18).

Os corticosteroides sistémicos não estão recomendados no tratamento da EoE, reservando-se a sua utilização para casos graves, associados a disfagia grave e perda de peso. Nestas situações, é usada a prednisona, administrada por via oral, em doses compreendidas entre 1 e 2 mg/kg (3,6,18).

1.6.3.3 Terapêuticas biológicas emergentes

Apesar da eficácia dos IBP e dos corticosteroides demonstrada no tratamento da EoE, alguns doentes não respondem a estas terapêuticas, seja de forma imediata, seja a longo prazo. Além disso, estas substâncias ativas proporcionam principalmente a redução dos sintomas da doença, não interferindo diretamente na fisiopatologia subjacente à EoE (20).

A evolução do conhecimento dos mecanismos genéticos e imunológicos da EoE tem permitido o desenvolvimento de terapias mais direcionadas, nomeadamente através da utilização de medicamentos biológicos (17,18,20).

O dupilumab (*Dupixent*[®], Sanofi Winthrop Industrie, Gentilly, França) é um anticorpo monoclonal que inibe a sinalização da IL-4 e da IL-13. Possui AIM em Portugal, sendo indicado para o tratamento da EoE em adultos e em adolescentes com 12 anos ou mais e peso superior a 40 kg, que estão inadequadamente controlados, são intolerantes ou não são candidatos à terapêutica convencional (18,20,30).

Outros anticorpos monoclonais, como o barzvolimab, o tezepelumab e o cendakimab, encontram-se atualmente em ensaios clínicos para o tratamento da EoE (17,20,31).

Devido à falta de eficácia ou a um perfil de segurança desfavorável, o cromoglicato de sódio, o montelucaste, a azatioprina, os antagonistas do TNF, o vedolizumab, o benralizumab, o reslizumab e o omalizumab não são recomendados para o tratamento da EoE (6,21).

1.6.4 Medicamentos manipulados

Como se referiu anteriormente, a terapêutica da EoE com IBP e com corticosteroides é frequentemente realizada em regime *off-label*. Nos casos da

budesonida e da fluticasona, os medicamentos disponibilizados pela indústria farmacêutica são administrados por uma via diferente da prevista nos respectivos RCM, o que acarreta limitações, nomeadamente no que respeita ao rigor posológico das doses administradas e à desejada adesividade à mucosa esofágica. Além disso, no caso da budesonida, torna-se necessária uma manipulação adicional do medicamento por parte do doente ou do seu cuidador (6,18).

Neste contexto, considerando as limitações dos tratamentos atualmente disponíveis, a disponibilização de medicamentos manipulados com características adequadas ao perfil fisiopatológico do doente, à via de administração pretendida e, em especial, à ação desejada no tratamento da EoE, constitui uma opção racional e de grande valor terapêutico, podendo contribuir decisivamente para que sejam alcançados os objetivos clínicos. Em comparação com as terapêuticas realizadas em regime *off-label*, os medicamentos manipulados podem ser formulados de modo a reunirem características galénicas e físico-químicas adequadas à via de administração pretendida, a proporcionarem maior rigor posológico e uma ação mais otimizada, para além de promoverem uma maior adesão do doente à terapêutica (7,32).

No caso dos IBP, como o omeprazol e o lansoprazol, nem sempre são disponibilizados pela indústria farmacêutica medicamentos adequados ao perfil fisiopatológico das diferentes subpopulações de doentes, em particular em contexto pediátrico e em doentes alimentados através de sondas, nomeadamente sondas nasogástricas e sondas de gastrostomia percutânea endoscópica (PEG). Nestas situações, é frequente a preparação de medicamentos manipulados como o correspondente à composição que se apresenta na Tabela 2 (33,34).

Tabela 2 – Fórmula quali-quantitativa de um medicamento manipulado, apresentado sob a forma de solução oral, contendo omeprazol na dosagem de 2mg/ml (adaptado de (28)).

Matérias-primas	Quantidade
Omeprazol	0,2 g
Bicarbonato de sódio	8,4 g
Goma xantana	0,5 g
Sacarina sódica	0,1 g
Essência de morango	0,26 ml
Água purificada	q.b.p. 100 ml

Em alternativa ao uso *off-label* de medicamentos disponibilizados pela indústria farmacêutica, nos últimos anos tem vindo a ser reportada na literatura científica a preparação de medicamentos manipulados contendo fluticasona ou budesonida para administração oral, com a finalidade de exercerem uma ação tópica na mucosa esofágica. Os estudos realizados demonstram que as estas preparações, dotadas de uma viscosidade adequada para promover a adesividade do medicamento à mucosa esofágica, permitem reduzir a contagem de eosinófilos e melhorar os sintomas da EoE, nomeadamente a disfagia e a impactação alimentar (20,26,27,35).

No que respeita à fluticasona, a preparação de medicamentos manipulados para o tratamento da EoE é relativamente limitada, tendo sido identificada na literatura científica apenas uma fórmula, correspondente a um gel para administração por via oral, que se apresenta na Tabela 3 (27).

Tabela 3 – Fórmula qualiquantitativa de um medicamento manipulado, apresentado sob a forma de gel, contendo fluticasona na dosagem de 0,125 mg/ml (adaptado de (27)).

Matérias-primas	Quantidade
Fluticasona	12,5 mg
Gel de metilcelulose	q.b.p. 100 ml

Já no que se refere à budesonida, desde 2012, têm sido descritas várias fórmulas de medicamentos manipulados destinados ao tratamento da EoE, cujas composições qualiquantitativas são apresentadas nas Tabelas 4 a 11 (28,36–41).

Tabela 4 – Fórmula qualiquantitativa de um medicamento manipulado, apresentado sob a forma de gel oral, contendo budesonida na dosagem de 0,25 mg/ml (adaptado de (42)).

Matérias-primas	Quantidade
Budesonida	60 mg
Goma xantana	4,8 g
Sacarina sódica	0,18 g
Stevia	0,18 g
Benzoato de sódio	0,45 g
Glicerina	23,6 ml
EDTA dissódico	0,24 g
Aroma	q.b
Água purificada	q.b.p. 240 ml

Tabela 5 – Fórmula quali quantitativa de um medicamento manipulado, apresentado sob a forma de suspensão oral, contendo budesonida na dosagem de 1 mg/ml (adaptado de (36)).

Matérias-primas	Quantidade
Budesonida	50 mg
Etanol 70°	5 ml
Sucralose	300 mg
Metilcelulose	250 mg
Água purificada	q.b.p. 50 ml

Tabela 6 – Fórmula quali quantitativa de um medicamento manipulado, apresentado sob a forma de gel oral, contendo budesonida na dosagem de 0,2 mg/ml (adaptado de (37)).

Matérias-primas	Quantidade
Budesonida	20 mg
Polissorbato 80	2 g
Metilcelulose	1 g
Ácido cítrico	0,1 g
Citrato de sódio	0,05 g
Sacarina sódica	0,05 g
Metilparabeno	0,044 g
Propilparabeno	0,02 g
Água purificada	q.b.p. 100 ml

Tabela 7 – Fórmula quali quantitativa de um medicamento manipulado, apresentado sob a forma de gel oral, contendo budesonida na dosagem de 0,1 mg/ml (adaptado de (38)).

Matérias-primas	Quantidade (para 50 ml)
Budesonida	5 mg
Glicosídeo de esteviol a 95%	100 mg
Propilparabeno	20 mg
Metilparabeno	40 mg
Água purificada	20 ml
<i>MucoLox™ (Professional Compounding Centers of America, Inc., Houston, Texas, EUA)</i>	q.b.p. 50 ml

(MucoLox™ é um base destinada à preparação de formas farmacêuticas para aplicação em mucosas, apresentado sob a forma de gel (43).)

Tabela 8 – Fórmula quali quantitativa de um medicamento manipulado, apresentado sob a forma de suspensão oral, contendo budesonida na dosagem de 0,1 mg/ml (adaptado de (39)).

Matérias-primas	Quantidade
Budesonida	10 mg
γ-ciclodextrina	200 mg
Hidroxipropilcelulose	1 g
Glicerina	10 g
Sucralose	400 mg
Água purificada	q.b.p 100 ml

Tabela 9 – Fórmula quali quantitativa de um medicamento manipulado, apresentado sob a forma de gel oral, contendo budesonida na dosagem de 0,25 mg/ml (adaptado de (28)).

Matérias-primas	Quantidade
Budesonida (ampolas para nebulização Arrow® (Laboratoire Arrow, Lyon, França))	25 mg
Goma xantana	2 g
Benzoato de sódio	189 mg
Glicerina	12,4 g
EDTA sódico	100 mg
Sacarina sódica	75 mg
Aroma framboesa	6 gotas
Água purificada	q.b.p 100 ml

Tabela 10 – Fórmula quali quantitativa de um medicamento manipulado, apresentado sob a forma de gel oral, contendo budesonida na dosagem de 0,5 mg/ml (adaptado de (41)).

Matérias-primas	Quantidade
Budesonida	50 mg
Metilcelulose ou carboximetilcelulose sódica	1 %
Sacarina sódica	50 mg
Nipagin sódico	0,18 g
Nipazol sódico	0,45 g
Água purificada	q.b.p 100 ml

Tabela 11 – Fórmula quali quantitativa de um medicamento manipulado, apresentado sob a forma de gel oral, contendo budesonida na dosagem de 0,1 mg/ml (adaptado de (40)).

Matérias-primas	Quantidade
Budesonida	10 mg
Aroma (opcional)	q.b.
Syrspend® SF pH 4 (Fagron B.V., Roterdão, Países Baixos)	q.b.p. 100 ml

(Syrspend® SF pH 4 é um veículo destinado à preparação de formas farmacêuticas líquidas orais, apresentado sob a forma de suspensão e constituído por água purificada, amido de milho modificado, sucralose, benzoato de sódio, ácido cítrico simeticone, citrato de sódio e ácido málico (44).

Os medicamentos manipulados apresentados nas Tabelas 4 a 11 consistem em geles orais e suspensões orais de budesonida, com dosagens de substância ativa variando entre 0,1 mg/ml e 1 mg/ml e incluindo dosagens intermédias de 0,20 mg/ml, 0,25 mg/ml e 0,5 mg/ml (28,36–41).

Os veículos usados conferem às preparações viscosidades adequadas à manutenção da sua homogeneidade e características mucoadesivas, o que assume grande relevância no tratamento da EoE. Os agentes gelificantes incluem polímeros com características de bioadesividade, quer sintéticos, como os derivados da celulose (metilcelulose, carboximetilcelulose e hidroxipropilcelulose), quer naturais, como a goma xantana. São também referidos veículos produzidos industrialmente, como o SyrSpend® SF pH 4, comercializado pela Fagron B.V. (Roterdão, Países Baixos) e o MucoLox™, comercializado pela PCCA – Professional Compounding Centers of America, Inc. (Houston, Texas, EUA) (28,36–41).

Outros excipientes presentes são agentes conservantes, como o benzoato de sódio e os parabenos; edulcorantes, como a sacarina sódica, a sucralose e a stevia; reguladores do pH, como o ácido cítrico e o citrato de sódio; e aromatizantes, como o aroma de framboesa (28,36–41).

Em Portugal, o uso de medicamentos manipulados no tratamento da EoE é ainda algo limitado, não existindo dados sobre o assunto na literatura científica.

2. Desenvolvimento galénico de geles contendo budesonida para o tratamento da EoE

2.1 Objetivos

Como se expôs anteriormente, atenta a indisponibilidade de medicamentos fornecidos pela indústria farmacêutica contendo budesonida, com indicação aprovada para o tratamento da EoE, é frequente o uso *off-label* de medicamentos aprovados para outras indicações terapêuticas e apresentados sob a forma de suspensões aquosas destinadas à administração por inalação, os quais, nestes casos, são administrados por via oral, isto é, uma via diferente da prevista nos respetivos RCM (3,6,18,20).

Esta opção apresenta, no entanto, limitações significativas, com impacto na ação terapêutica dos medicamentos, nomeadamente decorrentes do baixo rigor posológico das doses administradas e da ausência de características de adesividade do medicamento à mucosa esofágica. Além disso, a literatura científica reporta a manipulação, por parte dos doentes ou dos seus cuidadores, das suspensões aquosas para inalação contendo budesonida, usadas *off-label*, as quais, previamente à sua administração por via oral, são misturadas com um líquido viscoso (solução aquosa de sacarose com elevada concentração, mel ou chocolate líquido comercial), visando conferir adesividade à mucosa esofágica (6,18).

Neste contexto, a disponibilização de medicamentos manipulados com características adequadas ao perfil fisiopatológico do doente, à via de administração pretendida e, em especial, à ação desejada no tratamento da EoE, constitui uma opção racional e de grande valor terapêutico, que pode contribuir decisivamente para que sejam melhor alcançados os objetivos clínicos. Com efeito, comparativamente às terapêuticas realizadas em regime *off-label*, os medicamentos manipulados apresentam-se vantajosos, já que podem ser formulados de modo a reunirem características galénicas e físico-químicas adequadas à via de administração pretendida, a proporcionarem maior rigor posológico e uma ação mais otimizada, para além de promoverem maior adesão do doente à terapêutica (7,32).

O presente trabalho visou o desenvolvimento e a caracterização físico-química de geles hidrófilos orais contendo budesonida, destinados ao tratamento tópico da EoE em doentes pediátricos, passíveis de serem preparados sob a forma de medicamentos manipulados nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA), localizado no Porto, onde o autor exerce profissionalmente

como farmacêutico hospitalar, bem como, de forma generalizada, noutros serviços farmacêuticos hospitalares e também em farmácias comunitárias.

Foi objetivo do trabalho desenvolver geles hidrófilos estáveis durante os respetivos prazos de utilização, dotados de características adequadas à sua administração por via oral, com propriedades organoléticas apropriadas para promover a adesão dos doentes à terapêutica, e garantindo rigor posológico das doses administradas. Procurou-se ainda dotar os geles de características adequadas à ação tópica pretendida na mucosa esofágica dos doentes, nomeadamente conferindo-lhes bioadesividade, de modo a proporcionar um contacto duradouro da budesonida com a mucosa inflamada. Por fim, visou-se desenvolver técnicas de preparação que garantam a obtenção dos geles com a qualidade adequada ao seu uso e sejam de fácil execução e reprodução, quer em farmácia hospitalar, quer em farmácia comunitária.

2.2 Introdução

2.2.1 Formulação de medicamentos manipulados para uso pediátrico

Na formulação de medicamentos manipulados para uso pediátrico não existe uma solução única, ideal, que abranja todos os doentes das diferentes subpopulações pediátricas, sendo essencial, em cada caso concreto, considerar vários parâmetros, nomeadamente os relacionados com a idade e o perfil fisiopatológico do doente, bem como a via selecionada para a administração do medicamento, e, de um modo geral, ter em atenção as seguintes recomendações (45,46):

- Adequar a dosagem do medicamento e a posologia do tratamento à idade do doente e ao seu perfil fisiopatológico;
- Evitar excipientes potencialmente tóxicos na subpopulação pediátrica em causa e no doente em concreto ou usá-los em conformidade com os limites de concentração estabelecidos/recomendados;
- Selecionar adequadamente a forma farmacêutica, de modo a possibilitar uma administração conveniente, fácil e reprodutível, tendo em atenção a via de administração selecionada e o efeito pretendido, bem como a idade e o perfil fisiopatológico do doente;
- Desenvolver medicamentos de fácil preparação, com a qualidade adequada ao seu uso e uma estabilidade compatível com o seu prazo de utilização;

- Disponibilizar medicamentos com custos aceitáveis.

A EoE apresenta um dos seus picos de incidência durante a infância, podendo também manifestar-se em neonatos. Nestes casos, a seleção dos excipientes a incluir nas preparações orais destinadas ao tratamento tópico da EoE assume uma complexidade acrescida (46–48).

2.2.2 Budesonida

A budesonida, cuja fórmula estrutural se apresenta na Figura 3, é um glucocorticóide não halogenado, com a fórmula molecular $C_{25}H_{34}O_6$ e um peso molecular de 430,5 g/mol. Consiste numa mistura dos epímeros C-22S (epímero A) e C-22R (epímero B) de 16 α ,17-[(1RS)-butilidenobis(oxi)]-11 β ,21-di-hidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona e apresenta-se sob a forma de pó cristalino, branco ou quase branco. É praticamente insolúvel em água (0,0457 mg/ml), apresenta um ponto de fusão compreendido entre 221°C e 232°C e um log P (coeficiente de partilha octanol/água) de aproximadamente 2,5 (41,49,50).

No que respeita à classificação biofarmacêutica, a budesonida é classificada na classe 2 (baixa solubilidade e alta permeabilidade).

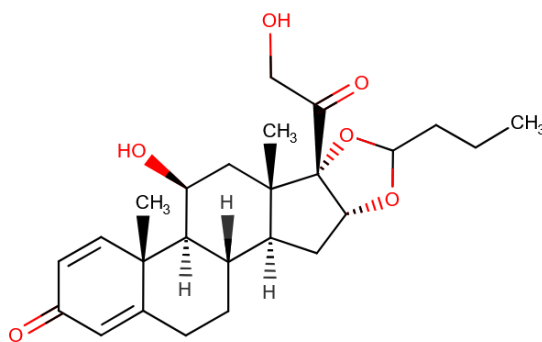


Figura 3 – Fórmula estrutural da budesonida (50).

A budesonida é rapidamente absorvida após administração oral. No entanto, a sua atividade sistémica é relativamente baixa, devido à sua extensa metabolização por efeito da primeira passagem hepática, apresentando um tempo de semivida plasmática de aproximadamente 4 horas.

O perfil farmacocinético da budesonida, caracterizado por baixa atividade sistémica, confere-lhe características adequadas para a utilização em terapêuticas baseadas numa ação tópica (41,50). Com efeito, a budesonida é amplamente utilizada em patologias respiratórias, dermatológicas e gastrointestinais. No entanto, a

administração prolongada de doses elevadas requer precauções específicas, devido a potenciais efeitos sistémicos, nomeadamente a supressão suprarrenal (41,50).

Deve ser utilizada com precaução em doentes com insuficiência hepática ou renal, hipertensão, tuberculose, osteoporose e infeções graves e está contraindicada em casos de miastenia grave, diabetes e insuficiência cardíaca congestiva, entre outras patologias. Após o seu uso prolongado, torna-se necessário realizar um desmame gradual (41,50).

Quando utilizada concomitantemente com diuréticos poupadores de potássio, broncodilatadores agonistas beta-2 ou anfotericina B pode aumentar o risco de hipocaliemia. A rifampicina, carbamazepina e barbitúricos podem reduzir a sua eficácia, enquanto os contraceptivos orais e o ritonavir podem aumentar a sua concentração plasmática. A administração conjunta com AINEs eleva o risco de úlceras gastrointestinais e hemorragias (41,50).

A budesonida desempenha um papel relevante na terapêutica da EoE, devido à sua ação anti-inflamatória tópica. O seu mecanismo de ação envolve a inibição da maturação e ativação dos eosinófilos, suprimindo a libertação de citocinas que estimulam a inflamação eosinofílica no tecido esofágico. Além disso, a budesonida inibe a atividade de outras células do sistema imunitário presentes na mucosa esofágica, levando à redução da inflamação e dos danos tecidulares (3,35,51).

2.3 Materiais e métodos

2.3.1 Matérias-primas e reagentes

Na preparação dos geles hidrófilos orais contendo budesonida, para o tratamento tópico da EoE, foram usadas as seguintes matérias-primas, cuja caracterização é apresentada no Anexo I:

- Ácido cítrico, lote 224904, validade 30/04/2025 (*Acofarma S.A.*, Barcelona, Espanha);
- Água purificada, lote 13TCP122, validade 01/03/2026 (*Fresenius SE & Co. KGaA*, Bad Homburg, Alemanha);
- Benzoato de sódio, lote 232971, validade 01/03/2025 (*Acofarma S.A.*, Barcelona, Espanha);
- Budesonida, lote 226549, validade 31/10/2026 (*Acofarma S.A.*, Barcelona, Espanha);

- Citrato de sódio, lote 230101, validade 30/10/2025 (*Acofarma S.A.*, Barcelona, Espanha);
- EDTA sódico, lote 217211, validade 23/08/2024 (*Acofarma S.A.*, Barcelona, Espanha);
- Gel de metilcelulose 1% (m/V), preparado nos SF do CHUdSA, lote SOMTC1454621CIAD, validade 26/07/2024;
- Glicerina, lote 23E09-T03, validade 11/04/2025 (*Fagron B.V.*, Roterdão, Países Baixos);
- Goma xantana, lote 0121439, validade 30/06/2026 (*Guinama S.L.*, Valência, Espanha);
- Polissorbato 80, lote 233918, validade 30/07/2025 (*Acofarma S.A.*, Barcelona, Espanha);
- Sacarina sódica, lote L2008006-OF, validade 25/11/2024 (*Fagron B.V.*, Roterdão, Países Baixos).

Nos diferentes procedimentos analíticos foram usadas as seguintes substâncias:

- Acetonitrilo (grau de pureza adequada para HPLC), referência 10193144, lote M162M (*Honeywell*, Charlotte, Carolina do Norte, EUA);
- Ácido Fosfórico, referência O/0500/PB15, lote 1725488 (*Fisher Chemical U.K Limited*, Loughborough, Reino Unido);
- Água ultrapura para laboratório, obtida com base sistema Milli-Q[®] Direct-Q[®] 3UV-R, SN: F2PAZ4415B com filtro Millipak[®] Express 20, referência MPGP02001 (*Merck KGaA*, Darmstadt, Alemanha);
- Budesonida (padrão de referência da Ph.Eur.), código B:1157300, lote: 6.0, identidade 00NzUx;
- Budesonida, lote: 226550, validade 28/02/2026 (*Acofarma S.A.*, Barcelona, Espanha);
- Dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, referência 1.37036.1000, lote K54217636 330 (*Merck KGaA*, Darmstadt, Alemanha);
- Etanol (grau de pureza adequada para HPLC), referência 1.11727.100, lote I1198827210, validade 28/02/2025 (*Merck KGaA*, Darmstadt, Alemanha).

2.3.2 Preparação dos geles

Os métodos de preparação dos geles hidrófilos contendo budesonida desenvolvidos no presente trabalho foram definidos com base nas recomendações gerais do Formulário Galénico Português (FGP) (52) relativas à preparação de geles hidrófilos, em metodologias descritas na bibliografia consultada (28,42) e também na experiência do próprio autor, que, como se referiu, é farmacêutico hospitalar, exercendo profissionalmente nos SF do CHUdSA.

No desenvolvimento dos métodos de preparação, procurou-se maximizar a utilização de materiais e equipamentos disponíveis nos SF do CHUdSA e otimizar o tempo e os recursos humanos necessários para a sua obtenção, tendo-se privilegiado técnicas de preparação que garantam a obtenção dos geles com a qualidade adequada ao seu uso e sejam de fácil execução e reprodução, quer em farmácia hospitalar, quer em farmácia comunitária.

Em seguida, apresenta-se as metodologias desenvolvidas e otimizadas para a preparação de cada um dos quatro geles desenvolvidos no presente trabalho. Dois incluem goma xantana como agente gelificante (gel #1 e gel #3) e os outros dois incluem metilcelulose (gel #2 e gel #4). Além disso, o gel #1 e o gel #2 incluem um agente conservante na sua composição e o gel #3 e o gel #4 são isentos de agente conservante.

2.3.2.1 Gel #1

Na preparação do gel #1 foi usada goma xantana como excipiente hidrófilo, gelificante, sendo esta a matéria-prima responsável pela formação do gel, no qual a substância ativa budesonida fica dispersa.

Estão descritos diversos métodos para a preparação de geles de goma xantana. O processo pode ser realizado com recurso a aquecimento ou à temperatura ambiente, mediante a maceração prévia da goma xantana em álcool ou glicerina, ou pela sua dispersão direta em água purificada, sob agitação constante (53,54).

No presente trabalho, foram testadas diferentes metodologias na preparação do gel #1, cuja otimização permitiu estabelecer a proposta que se descreve na Tabela 12, que se revelou adequada para a obtenção de grandes volumes de gel (até 1000 ml). A mistura inicial das matérias-primas, a maceração da goma xantana com a glicerina, a formação do gel e a sua homogeneização foram efetuadas usando o misturador mecânico *Gako Unguator*[®] Pro (*Fagron B.V.*, Roterdão, Países Baixos) (Figura 4).

Tabela 12 – Técnica de preparação do gel #1.

Gel #1 – técnica de preparação
1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.
2. Medir, utilizando uma seringa graduada, a glicerina diretamente num recipiente <i>Unguator</i> [®] de capacidade adequada.
3. Pesar as matérias-primas sólidas e adicioná-las a 2.
4. Acoplar o recipiente <i>Unguator</i> [®] , com o conteúdo estabelecido em 3., ao misturador mecânico <i>Gako Unguator</i> [®] .
5. Misturar as matérias-primas contidas no recipiente <i>Unguator</i> [®] , selecionando o modo "pré-mistura" e mantendo a agitação mecânica durante 2 minutos.
6. Adicionar cerca de metade da água purificada ao recipiente <i>Unguator</i> [®] com o conteúdo estabelecido em 5. e misturar mecanicamente selecionando o modo "gel" e mantendo a agitação durante 30 minutos.
7. Remover o recipiente <i>Unguator</i> [®] do misturador mecânico.
8. Transferir o gel obtido em 7. para uma proveta rolhada de capacidade adequada.
9. Lavar 3 vezes o recipiente <i>Unguator</i> [®] e a pá agitadora com água purificada e, em cada vez, transferir para a proveta rolhada (8.).
10. Completar o volume final, adicionando água purificada ao conteúdo da proveta rolhada (9.), e agitar manualmente, invertendo várias vezes a proveta, até à obtenção de um gel homogêneo.
11. Transferir o gel obtido para o respetivo material de embalagem.
12. Rotular.



Figura 4 – Misturador mecânico Gako Unguator® Pro (55) usado na preparação do gel #1.

2.3.2.2 Gel #2

Na preparação do gel #2 foi usada metilcelulose como excipiente hidrófilo, gelificante, sendo esta a matéria-prima responsável pela formação do gel, no qual a substância ativa budesonida fica dispersa.

Os geles de metilcelulose podem ser preparados segundo várias técnicas. A mais comum consiste em dispersar a metilcelulose em 1/3 a 1/2 do volume total de água, previamente aquecida à ebulição, seguindo-se a adição da restante água, arrefecida no frigorífico (temperatura entre 2°C e 8°C). A adição da metilcelulose à água quente deve ser efetuada muito lentamente, de preferência sob a forma de “chuveiro”, através de um pequeno tamis. Outras técnicas consistem em macerar a metilcelulose em água, durante 10 a 12 horas, ou em macerar a metilcelulose com álcool ou glicerina, adicionando-se posteriormente a água (52,53,56).

No presente trabalho, a base do gel #2 consiste no gel de metilcelulose a 1% (m/V) FGP, referente à monografia B.11. do FGP, que foi preparado antecipadamente nos SF do CHUdSA, em conformidade com a metodologia descrita na citada monografia do FGP. Este veículo possui na sua composição metilcelulose, metilparabeno, propilparabeno, propilenoglicol e água purificada (52).

Foram testadas diferentes metodologias na preparação do gel #2, cuja otimização permitiu estabelecer a proposta que se descreve na Tabela 13. As etapas de mistura das matérias-primas sólidas, adição do polissorbato 80 e incorporação no gel de metilcelulose a 1% (m/V) FGP foram efetuadas num almofariz de porcelana,

transferindo-se depois a preparação para uma proveta rolhada, onde se completou o volume final da preparação.

Tabela 13 – Técnica de preparação do gel #2.

Gel #2 – técnica de preparação
1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.
2. Pesar todas as matérias-primas, à exceção do gel de metilcelulose a 1% (m/V) FGP.
3. Transferir todas as matérias-primas sólidas para um almofariz de porcelana de capacidade adequada e misturar, triturando.
4. Adicionar, aos poucos, o polissorbato 80 ao conteúdo do almofariz de porcelana (3.) e misturar, triturando até à obtenção de uma massa homogénea.
5. Adicionar, aos poucos, cerca de metade da quantidade de gel de metilcelulose a 1% (m/V) FGP ao conteúdo do almofariz de porcelana (4.) e misturar, triturando até à obtenção de uma preparação homogénea.
6. Transferir a preparação obtida em 5. para uma proveta rolhada de capacidade adequada.
7. Lavar 3 vezes o almofariz de porcelana e o pilão com gel de metilcelulose a 1% (m/V) FGP e, em cada vez, transferir para a proveta rolhada (6.).
8. Completar o volume final, adicionando gel de metilcelulose a 1% (m/V) FGP ao conteúdo da proveta rolhada (7.), e agitar manualmente, invertendo várias vezes a proveta, até à obtenção de um gel homogéneo.
9. Transferir o gel obtido em 8. para o respetivo material de embalagem.
10. Rotular.

2.3.2.3 Gel #3

Dado que a EoE também se manifesta em neonatos, no presente trabalho desenvolveu-se o gel #3, destinado especificamente a esta subpopulação pediátrica. Tal como no gel #1, usou-se goma xantana como excipiente hidrófilo, gelificante, responsável pela formação do gel, mas omitiu-se a presença de agente conservante, de modo a evitar a toxicidade potencial inerente a estes excipientes em neonatos (57).

Atentas as características da população-alvo e o reduzido prazo de utilização do gel #3, devido à sua espectável baixa estabilidade microbiológica, pois não inclui qualquer conservante na sua composição, os volumes de gel #3 a preparar em cada

momento serão evidentemente pequenos (até 50 ml). Por esta razão, para a preparação do gel #3 não se optou pela metodologia desenvolvida para a preparação do gel #1, tendo sido selecionada uma técnica manual.

Foram testadas diferentes metodologias na preparação do gel #3, cuja otimização permitiu estabelecer a proposta que se descreve na Tabela 14.

As etapas de mistura das matérias-primas sólidas, maceração da goma xantana com a glicerina e adição da água purificada para se obter o gel foram efetuadas manualmente, num almofariz de porcelana (Figura 5.), transferindo-se depois o gel formado para uma proveta rolhada, onde se completou o volume final.

Tabela 14 – Técnica de preparação do gel #3.

Gel #3 – técnica de preparação
1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.
2. Pesar todas as matérias-primas, à exceção da água purificada.
3. Transferir todas as matérias-primas sólidas para um almofariz de porcelana de capacidade adequada e misturar, triturando.
4. Adicionar, aos poucos, a glicerina ao conteúdo do almofariz de porcelana (3.) e misturar, triturando até à obtenção de uma massa homogénea.
5. Adicionar, aos poucos, cerca de metade da quantidade de água purificada ao conteúdo do almofariz de porcelana (4.) e misturar, triturando até à obtenção de um gel homogéneo.
6. Transferir o gel obtido em 5. para uma proveta rolhada de capacidade adequada.
7. Lavar 3 vezes o almofariz de porcelana e o pilão com água purificada e, em cada vez, transferir para a proveta rolhada (6.).
8. Completar o volume final, adicionando água purificada ao conteúdo da proveta rolhada (7.), e agitar manualmente, invertendo várias vezes a proveta, até à obtenção de um gel homogéneo.
9. Transferir o gel obtido em 8. para o respetivo material de embalagem.
10. Rotular.



Figura 5 – Preparação do gel #3 em almofariz de porcelana.

2.3.2.4 Gel #4

Pelas razões referidas a propósito do gel #3, o gel #4 foi igualmente desenvolvido para ser usado especificamente no tratamento de EoE em neonatos.

Tal como no gel #2, na preparação do gel #4 foi usada metilcelulose como excipiente hidrófilo, gelificante, sendo esta a matéria-prima responsável pela formação do gel, mas omitiu-se a presença de agente conservante, de modo a evitar a toxicidade potencial inerente a estes excipientes em neonatos (57).

Como se referiu anteriormente, atentas as características da população-alvo e o reduzido prazo de utilização do gel #4, devido à sua espectável baixa estabilidade microbiológica, pois não inclui qualquer conservante na sua composição, os volumes de gel #4 a preparar em cada momento serão evidentemente pequenos (até 50 ml), o que é compatível com a sua preparação com base numa técnica manual.

Foram testadas diferentes metodologias na preparação do gel #4, cuja otimização permitiu estabelecer a proposta que se descreve na Tabela 15.

As etapas de mistura das matérias-primas sólidas, maceração da metilcelulose com a glicerina e adição da água purificada para se obter o gel foram efetuadas manualmente, num almofariz de porcelana, transferindo-se depois o gel formado para uma proveta rolhada, onde se completou o volume final.

Tabela 15 – Técnica de preparação do gel #4.

Gel #4 – técnica de preparação
1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.
2. Pesar todas as matérias-primas, à exceção da água purificada.
3. Transferir todas as matérias-primas sólidas para um almofariz de porcelana de capacidade adequada e misturar, triturando.
4. Adicionar, aos poucos, a glicerina ao conteúdo do almofariz de porcelana (3.) e misturar, triturando até à obtenção de uma massa homogênea.
5. Adicionar, aos poucos, cerca de metade da quantidade de água purificada ao conteúdo do almofariz de porcelana (4.) e misturar, triturando até à obtenção de um gel homogêneo.
6. Transferir o gel obtido em 5. para uma proveta rolhada de capacidade adequada.
7. Lavar 3 vezes o almofariz de porcelana e o pilão com água purificada e, em cada vez, transferir para a proveta rolhada (6.).
8. Completar o volume final, adicionando água purificada ao conteúdo da proveta rolhada (7.), e agitar manualmente, invertendo várias vezes a proveta, até à obtenção de um gel homogêneo.
9. Transferir o gel obtido em 8. para o respetivo material de embalagem.
10. Rotular.

2.3.3 Avaliação das características organoléticas

A análise sensorial das características organoléticas dos geles incidiu na sua cor, aspeto e odor.

A cor foi avaliada macroscopicamente, por observação direta de cada gel à luz natural, sobre um fundo preto, tendo sido realizada sempre pelo mesmo operador.

O aspeto dos geles foi avaliado macroscopicamente, por observação direta de cada gel à luz natural sobre um fundo preto e também sobre um fundo branco, sempre pelo mesmo operador, verificando-se a homogeneidade do gel, a eventual presença de partículas visíveis e outras alterações.

O odor dos geles foi avaliado por inspeção olfativa de cada gel, realizada sempre pelo mesmo operador, com base na seguinte escala: "inodoro", "odor característico", "odor estranho".

2.3.4 Doseamento da substância ativa

O doseamento do teor em budesonida presente nos geles foi efetuado através de um método analítico desenvolvido e validado no presente trabalho, baseado em cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), com detecção espectrofotométrica na região do UV.

Em seguida, apresenta-se o equipamento usado na determinação, as condições cromatográficas, os procedimentos de preparação da fase móvel, das soluções padrão e da amostra e também a validação do método analítico desenvolvido e os respectivos parâmetros avaliados.

2.3.4.1 Equipamento

O doseamento do teor em budesonida foi realizado através do seguinte sistema cromatográfico:

- Sistema de HPLC *Thermo Scientific*TM, modelo Ultimate 3000, equipado com uma bomba *Dionex*TM UltiMate 3000, autoinjeter *Dionex*TM UltiMate 3000 e detector UV *Dionex*TM UltiMate 3000 (*Thermo Fisher Scientific Inc.*, Waltham, Massachusetts, EUA);
- Coluna cromatográfica BDS *Hypersil*TM C18, Dim (mm) 150 x 4,6, 5 µm, SN:20534567, LOT: 21216 *Thermo Scientific*TM (*Thermo Fisher Scientific Inc.*, Waltham, Massachusetts, EUA);
- Software Chromoleon 7.2 SR4, da *Thermo Scientific*TM (*Thermo Fisher Scientific Inc.*, Waltham, Massachusetts, EUA).

2.3.4.2 Condições cromatográficas

As condições cromatográficas desenvolvidas no presente trabalho, para o doseamento do teor em budesonida dos geles, basearam-se em métodos analíticos descritos na literatura científica (49,58,59), tendo sido as seguintes características:

- Volume a injetar: 20 µl;
- Composição da fase móvel: etanol, acetonitrilo, tampão de fosfato pH 3,2 (2:30:68, V/V/V);
- Tipo de eluição: isocrática;
- Velocidade de fluxo: 1,5 ml/min;
- Detecção espectrofotométrica: $\lambda = 240 \text{ nm}$;

- Temperatura da coluna: não controlada;
- Acerto automático do zero: no tempo zero;
- Tempo de corrida: 25 min.

Como se referiu anteriormente, a budesonida é composta por uma mistura de dois epímeros – epímero A e epímero B. Nas condições cromatográficas definidas, cada epímero é detetado individualmente, originando picos de absorção distintos nos cromatogramas (Figura 6). No presente trabalho, procedeu-se à soma das áreas dos picos correspondentes a cada epímero, obtendo-se a área total de absorção, proporcional à concentração total de budesonida presente na amostra (41,49,50).

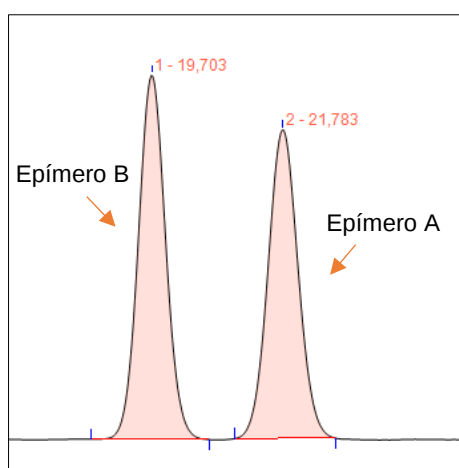


Figura 6 - Picos de absorção dos epímeros A e B da budesonida.

2.3.4.3 Fase móvel

A fase móvel usada no presente trabalho era composta por etanol, acetonitrilo e tampão de fosfato pH 3,2, na proporção 2:30:68 (V/V/V).

O tampão de fosfato pH 3,2 foi preparado de acordo com as indicações da Farmacopeia Portuguesa (FP) 9.0 (60), tendo sido sujeito a uma filtração, através de um filtro com 0,45 μm de porosidade, sob vácuo, antes de ser misturado com os restantes solventes da fase móvel.

2.3.4.4 Soluções padrão

Preparou-se uma solução mãe de budesonida com a concentração de 100 $\mu\text{g/ml}$, através da pesagem rigorosa de 0,0100 g de budesonida, seguida da dissolução em

balão volumétrico com uma mistura de acetonitrilo e tampão fosfato pH 3,2 (30:70, V/V), perfazendo o volume final de 100 ml.

Em seguida, foram preparadas 6 soluções padrão, com concentrações de budesonida compreendidas entre 5 e 30 µg/ml, através da diluição da solução mãe de budesonida numa mistura de acetonitrilo e tampão fosfato pH 3,2 (30:70, V/V), medindo-se com rigor os volumes apresentados na Tabela 16.

Tabela 16 – Condições de preparação das soluções padrão de budesonida.

Padrão	Concentração final de budesonida (µg/ml)	Volume de solução mãe de budesonida (100 µg/ml) (ml)	Volume solução diluente (ml)
P1	5	0,50	9,50
P2	10	1,00	9,00
P3	15	1,50	8,50
P4	20	2,00	8,00
P5	25	2,50	7,50
P6	30	3,00	7,00

2.3.4.5 Preparação da amostra

A amostra referente aos geles contendo budesonida ensaiados foi processada de acordo com a seguinte metodologia:

1. Transferir 1 ml de gel, medido com uma seringa, para um balão volumétrico de 10 ml e registrar rigorosamente a massa correspondente;
2. Adicionar 3 ml de acetonitrilo e misturar, em agitador do tipo *vortex*, durante 30 segundos;
3. Completar o volume do balão volumétrico de 10 ml com tampão de fosfato pH 3,2;
4. Misturar, em agitador do tipo *vortex*, durante 60 segundos;
5. Filtrar a amostra, através de um filtro com 0,45 µm de porosidade, para um frasco de HPLC de 1,5 ml de capacidade;
6. Injetar, em triplicado, a amostra no sistema cromatográfico.

2.3.4.6 Validação do método

Tendo por base a diretriz ICH Q2(R2) *Guideline on Validation of Analytical Procedures* (61), procedeu-se à validação do método analítico desenvolvido no presente trabalho para o doseamento por HPLC/UV do teor em budesonida dos geles, considerando os parâmetros de especificidade, linearidade, precisão e exatidão.

2.3.4.6.1 Especificidade

De acordo com a diretriz ICH Q2(R2), devem ser utilizados dados representativos, como cromatogramas, para demonstrar a especificidade. No caso das técnicas de separação, os espectros das diferentes substâncias potencialmente presentes podem ser comparados para avaliar a possibilidade de interferência (61,62).

No presente trabalho, o estudo da especificidade do método analítico desenvolvido foi efetuado por comparação do cromatograma correspondente a uma solução contendo budesonida com os cromatogramas referentes às soluções contendo cada um dos excipientes presentes nos geles estudados.

Todas as soluções foram preparadas por dissolução da budesonida ou de cada um dos excipientes presentes nos geles, em balão volumétrico de 10 ml, num solvente constituído por uma mistura de acetonitrilo e tampão fosfato pH 3,2 (30:70, V/V).

2.3.4.6.2 Linearidade

O método analítico desenvolvido no presente trabalho tem por objetivo dosar o teor em budesonida em amostras com uma concentração estimada de budesonida de 25 µg/ml. Por este motivo, definiu-se uma gama de trabalho compreendida entre 5 e 30 µg/ml.

Para a análise da linearidade do método analítico na gama de trabalho definida, foram usadas seis soluções padrão de budesonida, com concentrações de 5 µg/ml, 10 µg/ml, 15 µg/ml, 20 µg/ml, 25 µg/ml e 30 µg/ml, preparadas conforme descrito anteriormente (2.3.4.4).

Cada solução padrão foi injetada em triplicado no sistema cromatográfico, calculando-se a área do pico de absorção da budesonida, somando as áreas dos picos de absorção dos dois epímeros.

Com os dados obtidos, foi traçado um gráfico relacionando as áreas médias dos picos de budesonida e a concentração das respectivas soluções padrão.

A análise da linearidade foi efetuada calculando a regressão linear pelo método dos mínimos quadráticos, obtendo-se o coeficiente de correlação, os valores da interceção no eixo dos yy e do declive da linha de regressão. Adicionalmente, foi realizada a análise do desvio dos pontos experimentais em relação à linha de regressão, bem como o teste *Rikilt* (61,62).

2.3.4.6.3 Precisão

A precisão de um método analítico pode ser medida com base na repetibilidade, reprodutibilidade e precisão intermédia (61,62). Atendendo a que a reprodutibilidade se refere à utilização do procedimento analítico em diferentes laboratórios, no presente trabalho estudou-se a repetibilidade e a precisão intermédia do método analítico desenvolvido.

A repetibilidade foi avaliada com base na injeção, no mesmo dia, de soluções com concentrações de budesonida de 10 µg/ml, 20 µg/ml e 30 µg/ml, em triplicado, no sistema cromatográfico. As áreas dos picos de absorção da budesonida foram calculadas através da soma das áreas correspondentes aos picos de absorção dos seus dois epímeros. Com os dados obtidos, procedeu-se à determinação do desvio padrão médio e do coeficiente de variação associado a cada concentração analisada (61,62).

A precisão intermédia foi avaliada com base na injeção, em dias diferentes, de soluções com concentrações de budesonida de 10 µg/ml, 20 µg/ml e 30 µg/ml, em triplicado, no sistema cromatográfico. As áreas dos picos de absorção da budesonida foram calculadas e analisadas do modo referido para a repetibilidade. Foi ainda analisada a variação dos resultados obtidos em dias diferentes, com recurso à ferramenta estatística ANOVA (análise de variância).

2.3.4.6.4 Exatidão

A análise da exatidão do método analítico desenvolvido foi realizada usando o padrão de referência da budesonida da Ph. Eur. (código B:1157300, lote: 6.0, identidade 00NzUx).

Procedeu-se à preparação, de forma independente, em balão volumétrico de 100 ml, de três soluções de budesonida, através da pesagem rigorosa de 0,0100 g do padrão

de referência da budesonida da Ph. Eur. e da sua dissolução no solvente constituído por acetonitrilo e tampão de fosfato pH 3,2 (30:70, V/V), completando-se o volume de 100 ml.

De cada uma das soluções anteriores, recolheu-se os volumes necessários para, após diluição com mistura acetonitrilo e tampão de fosfato pH 3,2 (30:70, V/V) até ao volume de 10 ml, se obter três soluções com concentrações finais de budesonida de 20 µg/ml, 25 µg/ml e 30 µg/ml.

Cada solução foi injetada em triplicado no sistema cromatográfico, sendo a área do pico de absorção da budesonida calculada pela soma das áreas correspondentes aos picos de absorção dos seus dois epímeros. Com os valores médios obtidos para cada solução, determinaram-se as concentrações reais de budesonida em cada amostra.

A exatidão foi analisada através do cálculo da percentagem de recuperação, através da fórmula seguinte (62):

$$\text{Recuperação (\%)} = \frac{\text{Concentração obtida (\mu g/ml)}}{\text{Concentração teórica (\mu g/ml)}} \times 100$$

2.3.5 Determinação do pH

A medição do pH dos geles foi realizada à temperatura ambiente, utilizando o equipamento *Crison*® Basic 20 (*Crison Instruments*, SA, Barcelona, Espanha) (63).

Previamente à medição do pH dos geles, em cada dia, procedeu-se à calibração do equipamento através da imersão do eletrodo de vidro em soluções tampão com valores de pH 4; 7 e 9. Após a realização deste procedimento, imergia-se o eletrodo de vidro no gel em estudo, garantindo que a zona de medição se encontrava totalmente submersa e não tocava nas paredes do recipiente que continha o gel. Após estabilização, procedeu-se ao registo do valor de pH apresentado no visor do aparelho. No final, o eletrodo de vidro era lavado com água destilada e seco com papel absorvente.

2.3.6. Estudos reológicos

Os estudos reológicos dos geles desenvolvidos no presente trabalho foram realizados através do reómetro *Kinexus*® Lab+, modelo KNX2110, SN: MAL1168235 (*Malvern Instruments Limited*, Worcestershire, Reino Unido) (Figura 7), equipado com

um sistema de pratos paralelos e com o software *rSpace*, versão 2.0.0.0, da *NETZSCH*[®] (*Erich NETZSCH B.V. & Co. Holding KG*, Selb, Alemanha) (64).

A avaliação da viscosidade dos geles, foi realizada à temperatura ambiente e a 37°C. Procedeu-se à análise da viscosidade, em função da taxa de deformação de corte, assim como à avaliação da tensão de corte, em função da mesma taxa de deformação. Os ensaios foram realizados com uma variação da velocidade de deformação de corte entre 0,1 s⁻¹ e 100 s⁻¹, após estabilização do equipamento.

Procedeu-se também à avaliação do grau de tixotropia do gel #1, realizando-se o ensaio a 37°C, com três etapas de deformação. Na primeira etapa, foi aplicada a taxa de deformação de 0,1 s⁻¹ durante 30 segundos; na segunda etapa, a taxa de 100 s⁻¹ também durante 30 segundos; e, na terceira etapa, a taxa de deformação retornou a 0,1 s⁻¹.



Figura 7 - Equipamento Kinexus[®] Lab+ utilizado nos estudos reológicos (64).

2.3.7 Avaliação da uniformidade de massa dos geles acondicionados em seringas

A avaliação da uniformidade de massa dos geles acondicionados em seringas foi realizada através da pesagem individual de 10 seringas vazias, seguida da pesagem das mesmas seringas contendo 50 ml de gel. A massa do gel acondicionado em cada

seringa foi calculada subtraindo a massa da respetiva seringa vazia da massa da respetiva seringa cheia.

Com base nos valores obtidos, calculou-se a massa média, o desvio padrão e o coeficiente de variação. O resultado do ensaio foi considerado conforme se nenhuma das massas individuais diferia da massa média mais de 5%, de acordo com o critério adotado pelo FGP para a verificação da massa ou volume de medicamentos manipulados (52).

2.3.8 Determinação do volume extraível dos geles acondicionados em seringas

A determinação do volume extraível dos geles acondicionados em seringas foi realizada transferindo-se, individualmente, a totalidade do conteúdo de 10 seringas contendo o gel para uma proveta de volume adequado. O volume extraído foi medido na escala da proveta.

O resultado do ensaio foi considerado conforme se nenhum dos volumes medidos diferia da volume final inscrito no rótulo mais de 5%, de acordo com o critério adotado pelo FGP para a verificação da massa ou volume de medicamentos manipulados (52).

2.3.9 Avaliação da uniformidade de massa de alíquotas de gel medidas em seringa

Para avaliar a adequação da escala presente na seringa para a medição dos volumes de gel a administrar, foi realizado um ensaio de uniformidade de massa das alíquotas medidas em seringa.

Este ensaio, baseado no ensaio farmacotécnico 2.9.27, “Uniformidade de massa da dose dispensada pelos recipiente multidoses”, da FP 9.0, consistiu na pesagem individual de 20 alíquotas de gel, cujo volume correspondia a 0,5 mg de budesonida, e no cálculo da respetiva massa média (60).

Para o resultado do ensaio cumprir com a especificação da FP, duas massas individuais, no máximo, podem desviar-se da massa média mais de 10% e nenhuma pode desviar-se mais de 20% (60).

2.3.10. Estudos de estabilidade

Os estudos de avaliação da estabilidade dos geles desenvolvidos no presente trabalho incidiram nas características organoléticas e na estabilidade física e química das preparações, nomeadamente o pH e o teor em budesonida.

Durante o período em estudo, os geles foram conservados à temperatura ambiente (15°C – 25°C) e no frigorífico (2°C – 8°C) e os parâmetros mencionados foram avaliados semanalmente.

2.3.10.1 Características organoléticas

A análise sensorial das características organoléticas dos geles, nos estudos de avaliação da estabilidade, incidiu na cor, aspeto e odor, tendo sido realizada à temperatura ambiente, através da metodologia descrita anteriormente (2.3.3).

Em momentos pré-estabelecidos, durante o período em estudo, procedeu-se à avaliação das características organoléticas dos geles. Os resultados foram considerados conformes sempre que se apresentavam em conformidade com as seguintes especificações:

- Gel #1: coloração esbranquiçada, aspeto homogéneo e turvo, inodoro;
- Gel #2: coloração ligeiramente amarelada, aspeto homogéneo e ligeiramente turva, inodoro;
- Gel #3: coloração esbranquiçada, aspeto homogéneo e turvo, inodoro;
- Gel #4: coloração ligeiramente esbranquiçada, aspeto homogéneo e moderadamente turvo, inodoro.

2.3.10.2 Estabilidade física

Para o estudo da estabilidade física dos geles orais contendo budesonida desenvolvidos no presente trabalho foi elaborado um protocolo baseado na publicação intitulada “*Validación galénica de las formulaciones no estériles*”, da autoria do Grupo de Trabalho de Farmacotecnia da Sociedade Espanhola de Farmácia Hospitalar (65), tendo em atenção os potenciais fenómenos físicos de instabilização dos geles hidrófilos (53,66). No Anexo II apresenta-se o protocolo desenvolvido.

Procedeu-se à análise de parâmetros indicativos de instabilidade física dos geles, nomeadamente retração de volume, separação de líquido do gel (sinérese),

ocorrência de aglomerados irredispersíveis, sedimentação das partículas dispersas nos geles e formação de cristais (49,53,67).

A retração de volume dos geles acondicionados em seringa foi avaliada através da observação do respetivo volume na escala volumétrica da seringa. Em momentos pré-estabelecidos, durante o período em estudo, procedeu-se ao registo de eventuais alterações. O resultado foi considerado conforme se não tiver sido verificada qualquer variação no volume do gel em análise.

Para avaliar a sinérese, uma pequena quantidade de amostra foi colocada na base de uma placa de Petri posicionada sobre um fundo preto. Procedeu-se à observação direta, com o objetivo de identificar a eventual existência de líquido separado do gel. Em momentos pré-estabelecidos, durante o período em estudo, procedeu-se ao registo da eventual ocorrência de separação de líquido. O resultado foi considerado conforme se não tiver sido visível a separação de líquido do gel em análise.

Para avaliar o tempo de sedimentação das partículas dispersas nos geles acondicionados em frasco, adotou-se o seguinte método (65):

1. Agitar manualmente o frasco contendo o gel;
2. Transferir aproximadamente 5 ml do gel para um tubo de ensaio;
3. Agitar a amostra contida no tubo de ensaio;
4. Observar a eventual existência de sedimentação de partículas, após decorrer um minuto da agitação.

Estabeleceu-se como especificação que ao fim de um minuto não pode ter ocorrido a formação de qualquer sedimento.

Nos geles acondicionados em frasco, foi avaliada, em momentos pré-estabelecidos, durante o período em estudo, a redispersibilidade de eventuais sedimentos de budesonida formados ao longo do tempo. Para tal, o recipiente foi submetido a agitação manual, transferindo-se de seguida cerca de 5 ml de gel para um tubo de ensaio transparente. Observou-se a distribuição das partículas de budesonida suspensas no gel, confirmando-se a ausência de formação de agregados irredispersíveis. O resultado foi considerado conforme se não tiverem sido observados aglomerados irredispersíveis no gele em análise.

Para avaliar a ocorrência de crescimento de cristais nos geles, uma pequena quantidade de amostra foi espalhada na base de uma placa de Petri, que é colocada sobre um fundo preto. Procedeu-se à observação direta, de forma a detetar a eventual

ocorrência de crescimento de cristais. Em momentos pré-estabelecidos, durante o período em estudo, procedeu-se ao registo da eventual ocorrência de ocorrência de crescimento de cristais. O resultado foi considerado conforme se não tiver sido visível a ocorrência de crescimento de cristais.

2.3.10.3 Estabilidade química

Para o estudo da estabilidade química dos geles orais contendo budesonida desenvolvidos no presente trabalho, as preparações foram conservadas à temperatura ambiente e no frigorífico durante o período em estudo. Em momentos pré-estabelecidos, procedeu-se à avaliação do pH dos geles e também do respetivo teor em budesonida.

2.3.10.3.1 pH

A medição do pH dos geles, nos estudos de estabilidade, foi sempre realizada à temperatura ambiente através da metodologia descrita anteriormente (2.3.5).

2.3.10.3.2 Teor em substância ativa

O teor em budesonida dos geles, nos estudos de estabilidade, foi determinado por HPLC, através da metodologia descrita anteriormente (2.3.4).

Os teores foram considerados aceitáveis sempre que se apresentavam compreendidos entre 90% e 110% do teor rotulado (66,68).

2.4 Resultados e discussão

2.4.1 Composição dos geles desenvolvidos

Considerando que estas preparações tinham como objetivo proporcionar aos doentes pediátricos do CHUdSA acesso a medicamentos com características adequadas para o tratamento tópico da EoE por via oral, a escolha da dosagem e das características dos geles foi definida em articulação com médicos envolvidos na terapêutica dos doentes.

De acordo com a pesquisa bibliográfica efetuada e após discussão com a equipa médica da unidade de Gastroenterologia Pediátrica, procedeu-se à seleção dos geles que se apresentam na Tabela 17, contendo budesonida a 0,25 mg/ml. Os geles #1 e #3, pretenderam-se mais viscosos, e os geles #2 e #4, mais fluidos, apresentando, no entanto, características adequadas para promover a adesividade à mucosa esofágica.

Tabela 17 – Fórmulas quali-quantitativas dos geles orais, contendo budesonida a 0,25 mg/ml, estudadas.

Matérias-Primas	Gel #1	Gel #2	Gel #3	Gel #4
Budesonida	25 mg	25 mg	25 mg	25 mg
Metilcelulose 1500 cP				1 g
Goma Xantana	2 g		2 g	
Polissorbato 80		2,5 g		
Sacarina sódica	100 mg	100 mg		
Glicerina	5 ml		5 ml	5 ml
Ácido Cítrico		100 mg		
Citrato de sódio		50 mg		
Benzoato Sódio	190 mg			
EDTA sódico	100 mg			
Água Purificada	q.b.p. 100 ml		q.b.p. 100 ml	q.b.p. 100 ml
Gel de metilcelulose 1%(m/V)*		q.b.p. 100 ml		

*O gel de metilcelulose 1% (m/V) FGP (monografia B.11. do FGP), contém metilcelulose, metilparabeno, propilparabeno, propilenoglicol e água purificada.

Os polímeros metilcelulose e goma xantana foram selecionados como agentes hidrófilos gelificantes devido às suas características tecnológicas, propriedades bioadesivas, acessibilidade e baixo custo. A utilização destes excipientes possibilitou a preparação de geles com diferentes viscosidades, atendendo ao solicitado pela unidade de Gastroenterologia Pediátrica (54,56,69–71).

A matéria-prima goma xantana foi utilizada na preparação dos geles #1 e #3. No caso da metilcelulose, recorreu-se à matéria-prima na preparação do gel #4, enquanto para a preparação do gel #2, se utilizou o gel de metilcelulose a 1% (*m/V*), previamente preparado conforme descrito na monografia B.11 da FGP.

Considerando que estas preparações se destinam a períodos de utilização prolongados, a sacarose foi excluída da composição, apesar do seu amplo uso como viscosificante e edulcorante, devido ao seu potencial cariogénico e à sua utilização limitada em algumas populações, como diabéticos e indivíduos com intolerâncias metabólicas (71,72).

A glicerina foi incluída na composição dos geles #1, #3 e #4, permitindo a preparação destes através da maceração do agente gelificante com glicerina. Esta técnica possibilita uma preparação mais rápida dos geles e não necessita de aquecimento (52).

O gel #2 contém polissorbato 80, um tensioativo não iónico, utilizado com o objetivo de humectar a budesonida e aumentar sua solubilidade em meio aquoso. (37,73). Inclui também um tampão citrato, composto por ácido cítrico e citrato de sódio, com o objetivo de corrigir o pH, no sentido de aumentar a estabilidade da preparação (37,41,74,75).

A sacarina sódica foi utilizada como agente edulcorante nos geles #1 e #2, com o objetivo de melhorar a palatabilidade dos geles destinados ao uso oral em doentes pediátricos (76).

Visando garantir estabilidade microbiológica dos geles #1 e #2 incluíram-se agentes conservantes nas fórmulas. No gel #1 utilizou-se benzoato de sódio e no gel #2 recorreu-se ao metilparabeno e propilparabeno, como agentes conservantes.

O EDTA dissódico encontra-se na fórmula do gel #1 com o propósito de aumentar a estabilidade química da preparação, reduzindo a potencial oxidação induzida por iões metálicos (71,77,78).

Embora a EoE se apresente com maior frequência em crianças em idade escolar, entre os 6 e os 12 anos, a doença pode também ocorrer em neonatos (57). Tendo em conta este facto, prepararam-se duas fórmulas, os geles #3 e #4, utilizando os mesmos agentes suspensores dos geles #1 e #2, mas isentas de agentes conservantes. (47,48).

Relativamente a excipientes potencialmente tóxicos, foram consideradas as doses máximas diárias permitidas, garantindo que estas permaneciam dentro dos intervalos de segurança definidos (47,71,72,79).

2.4.2 Obtenção dos geles

Os métodos de preparação desenvolvidos para os diferentes geles mostraram-se adequados para à finalidade pretendida, garantindo homogeneidade e qualidade galénica das preparações finais obtidas.

Para os geles #1 e #2, destinados a um elevado número de doentes com EoE, procurou-se desenvolver técnicas de preparação que recorressem ao uso de equipamentos de mistura e homogeneização mecânica. No entanto, esta técnica revelou-se adequada apenas para o gel #1, uma vez que, na preparação do gel #2, a utilização do misturador mecânico mostrou-se desajustada, devido à incorporação de ar e à formação de espuma no gel.

Após a preparação, os geles #1 e #3 foram acondicionados em seringas opacas com capacidade de 50 ml (Figura 8). Estes dispositivos, além de servirem como acondicionamento primário, permitem a utilização da escala graduada na medição do volume de gel oral a ser administrado.

O acondicionamento dos geles #1 e #3 em frasco foi considerado inadequado, devido à viscosidade apresentada por estas preparações.



Figura 8 –Seringas utilizadas para acondicionar os geles #1 e #3.

Os geles #2 e #4, mais fluídos, foram acondicionados em frascos de vidro âmbar tipo III, com capacidade adequada para permitir a agitação da preparação antes da sua utilização (Figura 9).



Figura 9 – Frascos utilizadas para acondicionar os geles #2 e #4.

Em ambos os casos, procedeu-se à identificação das preparações utilizando rotulagem adequada, tal como a apresentada na Figura 10. Nos geles acondicionados em frascos, foi incluído no rótulo a menção "Agitar antes de usar" (52,53).

 santo antónio CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DE SANTO ANTÓNIO		Budesonida Gel Oral 0,25mg/ml Seringa 50mL	
Data Prep.:	16/06/2024	Cada ml de Gel Oral contém 0,25 mg de substância activa em excipiente adequado. Contém glicerina e benzoato de sódio.	
Utilizar até:	21/07/2024		
Lote:	GOBUD0,2545459CIBS	Via Administração:	Oral
USO ORAL		Manter fora do alcance das crianças	
Conservação:	Frigorífico (2°C-8°C)	Posologia: de acordo com indicação médica	
Nome do doente:			
ULSSA - Serviços Farmacêuticos - Dir. Téc.: Dr. Patrocínia Rocha			

 santo antónio CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DE SANTO ANTÓNIO		Budesonida Gel Oral 0,25mg/mL Fr. 100mL	
Data Prep.:	09/03/2024	Cada ml de Gel Oral contém 0,25 mg de substância activa em excipiente adequado. Contém Metilparabeno, Propilparabeno e Propilenoglicol.	
Utilizar até:	13/04/2024		
Lote:	GOBUD545360ADAC	Via Administração:	Oral
AGITAR ANTES DE USAR		Manter fora do alcance das crianças	
Conservação:	2°C-8°C	Posologia: de acordo com indicação médica	
Nome Doente:			
ULSSA - Serviços Farmacêuticos - Dir. Téc.: Dr. Patrocínia Rocha			

Figura 10 - Rótulos dos medicamentos manipulados correspondentes ao gel #1 (em cima) e gel #2 (em baixo).

De referir que a utilização de seringas para acondicionar preparações orais apresenta riscos, devido à possibilidade de administração inadvertida por via injetável do seu conteúdo (80). Considerando que este tratamento é utilizado exclusivamente em regime de ambulatório, as seringas são rotuladas com a indicação “USO ORAL” e são fornecidas instruções claras sobre a via de administração do medicamento no momento da dispensa, entende-se que esse risco é reduzido.

2.4.3 Características organoléticas

A avaliação das características organoléticas dos geles preparados foi realizada conforme o descrito anteriormente no capítulo “Materiais e métodos” (2.3.3).

O gel #1 apresentava-se sob a forma de um gel viscoso, com coloração esbranquiçada, inodoro, com aspeto homogéneo e turvo (Figura 11).



Figura 11 – Aspeto do gel #1.

O gel #2 apresentava-se sob a forma de um líquido com coloração ligeiramente amarelada, inodoro, aspeto homogéneo e ligeiramente turvo (Figura 12).

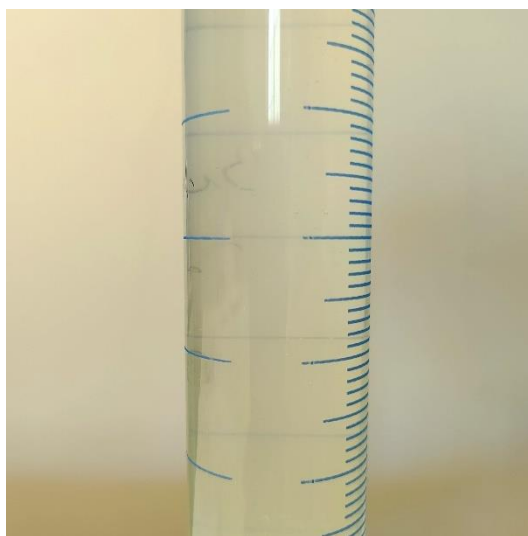


Figura 12 – Aspeto do gel #2.

O gel #3 apresentava-se com coloração esbranquiçada, inodoro, com aspeto homogéneo e turvo, semelhante ao gel #1 (Figura 13).



Figura 13 - Aspeto do gel #3 (esquerda) e do gel #1 (direita).

O gel #4 apresentava-se sob a forma de um líquido com coloração esbranquiçada, inodoro, aspeto homogêneo e moderadamente turvo (Figura 14).



Figura 14 – Aspeto do gel #4.

Os quatro geles preparados apresentaram-se com o aspeto de dispersões homogêneas, exibindo diferentes graus de turbidez. Este comportamento pode ser explicado pela limitada solubilidade da budesonida em meio aquoso, que, ao não se dissolver completamente, resulta na formação de um sistema bifásico (41,50).

Os geles #1, #3 e #4 apresentaram uma coloração esbranquiçada, enquanto o gel #2 exibiu uma tonalidade amarelada e menor turbidez. Esta diferença no aspeto deve-se à presença de polissorbato 80, que aumenta a solubilidade da budesonida, reduzindo a quantidade de partículas em suspensão (37,81,82).

2.4.4 Teor em substância ativa

2.4.4.1 Validação do método

2.4.4.1.1 Especificidade

A especificidade é a capacidade de avaliar inequivocamente o analito na presença de outras substâncias suscetíveis de estarem presentes na amostra (61,62).

No presente trabalho, a especificidade do método analítico utilizado no doseamento do teor em budesonida presente nos geles foi avaliada conforme descrito no capítulo “Materiais e métodos” (2.3.4.6.1).

Na Figura 15 compararam-se os cromatogramas de uma solução contendo budesonida (parte superior da imagem) com cromatogramas de soluções contendo cada um dos excipientes presentes nos geles estudados.

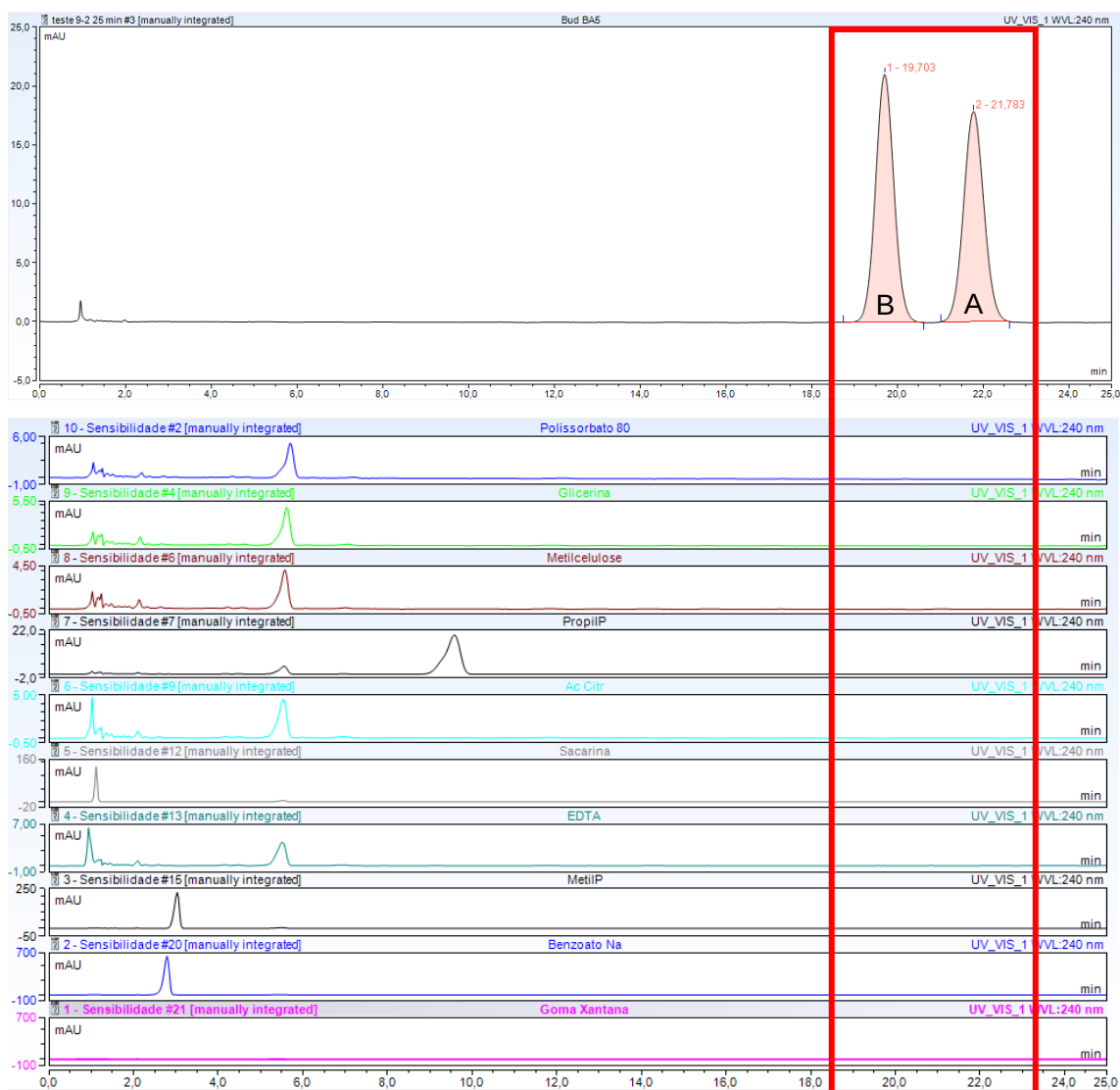


Figura 15 - Estudo da especificidade do método de doseamento da budesonida.

Legenda: A - Epímero A da budesonida; B - Epímero B da budesonida.

Da análise da Figura 15 é possível verificar que a especificidade do método foi confirmada, atendendo a que não se identificam interferências no tempo de retenção dos epímeros da substância ativa (61) .

2.4.4.1.2 Linearidade

A linearidade de um método analítico é a capacidade de gerar resultados diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra (61,62).

No presente trabalho, a linearidade do método analítico utilizado no doseamento do teor em budesonida presente nos geles foi avaliada conforme descrito no capítulo “Materiais e métodos” (2.3.4.6.2).

Na Figura 16 é apresentado o gráfico correspondente às áreas médias dos picos de absorção da budesonida, em função das concentrações das seis soluções padrão analisadas.

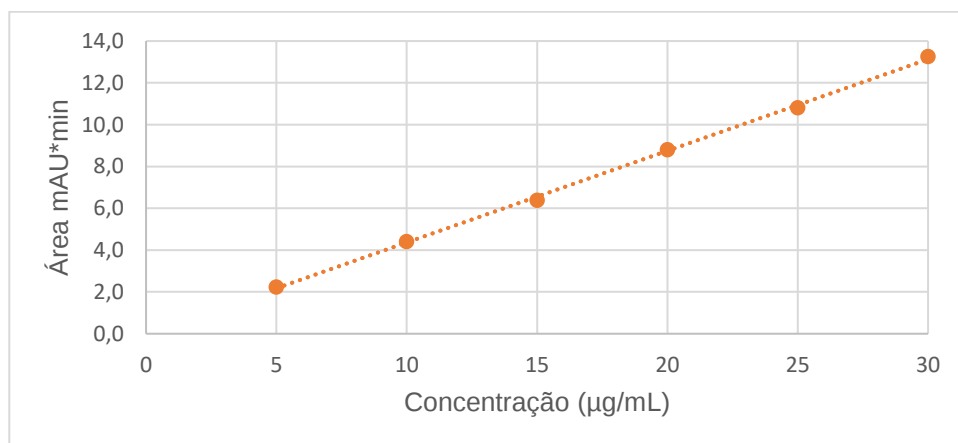


Figura 16 - Gráfico das áreas médias dos picos de absorção, em função da concentração das soluções padrões de budesonida.

A equação da reta obtida, utilizando o método de regressão linear, foi $y = 0,4383x - 0,017$, o coeficiente de correlação (R) = 0,9996 e um coeficiente de determinação (R^2) = 0,9992.

Analisando os desvios dos pontos de dados reais, relativamente à linha de regressão, verificou-se que resíduos se encontram distribuídos aleatoriamente em torno do zero (Figura 17) e que a soma do quadrado dos desvios era de 0,0685.

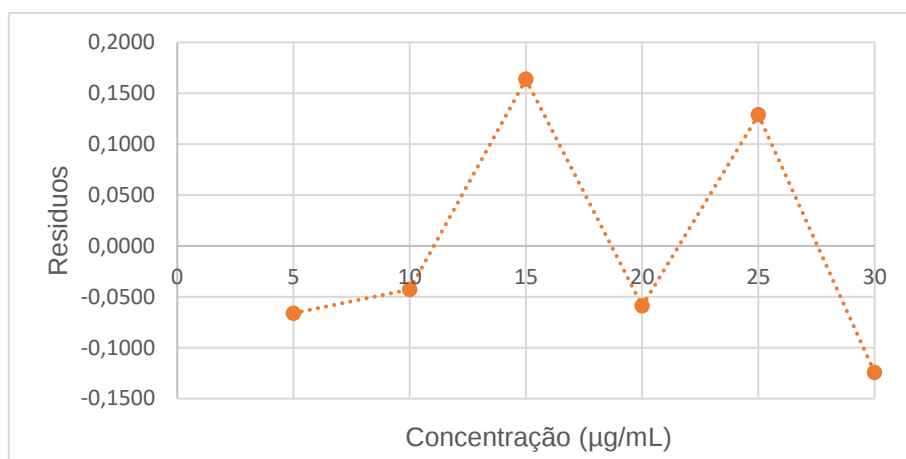


Figura 17 - Gráfico dos desvios em função da concentração.

Realizou-se ainda uma análise complementar da linearidade, recorrendo ao teste *Rikilt* (Figura 18), constatando-se que o fator resposta/concentração se encontrava dentro do intervalo 100% +/-5% em todos os padrões analisados.

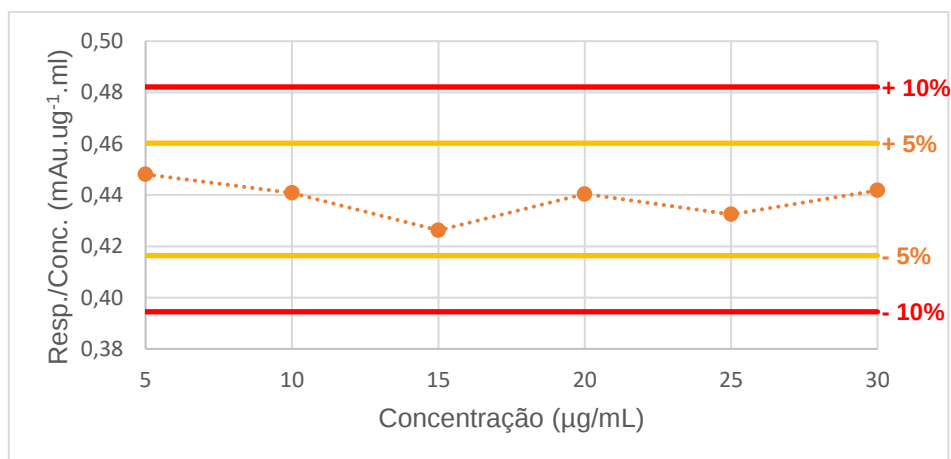


Figura 18 - Gráfico de análise da linearidade recorrendo ao teste *Rikilt*.

A linearidade do nosso método foi demonstrada no intervalo de 5 µg/ml a 30 µg/ml, com um coeficiente de correlação (R) de 0,9996 e um coeficiente de determinação (R²) de 0,9992. Outros dados, como a interceção no eixo y próxima de zero, uma soma do quadrado dos desvios de 0,0685, a distribuição aleatória dos resíduos em torno do zero e o resultado positivo do teste *Rikilt*, indicam uma relação linear robusta entre a concentração e a resposta medida (61,62,83).

2.4.4.1.3 Precisão

A precisão de um método analítico é o grau de concordância entre resultados quando o método é aplicado de forma repetida a amostras sujeitas às mesmas condições analíticas. A precisão de um procedimento analítico é geralmente expressa como variância, desvio-padrão ou coeficiente de variação de uma série de medições (61,62).

No presente trabalho, a precisão do método analítico de doseamento do teor em budesonida presente nos geles foi avaliada através do estudo da repetibilidade e da precisão intermédia, conforme descrito no capítulo “Materiais e métodos” (2.3.4.6.3).

A repetibilidade expressa a precisão nas mesmas condições durante um curto intervalo de tempo. A repetibilidade também é denominada precisão intra-ensaio e expressa a precisão medida nas melhores condições experimentais possíveis, como o facto de ser usado o mesmo equipamento, o mesmo analista e existir pouca variação de tempo, entre outros aspetos (61,62).

Os dados obtidos na avaliação da repetibilidade, encontram-se descritos na Tabela 18.

Tabela 18 - Análise da repetibilidade do método analítico.

Padrão	Média(mAU*min)	Desvio Padrão	Coeficiente Variação (%)
10 µg/ml	4,4085	0,024648	0,559095
20 µg/ml	8,807367	0,094886	1,077349
30 µg/ml	13,17897	0,080158	0,608228

A precisão, avaliada pela repetibilidade, apresentou coeficientes de variação inferiores a 2%, evidenciando a consistência dos resultados sob diferentes condições analíticas (61,62,83).

A precisão intermédia expressa variações intra-laboratoriais. Os fatores a considerar devem incluir potenciais fontes de variabilidade como, por exemplo, dias diferentes, condições ambientais diferentes, analistas diferentes e equipamento diferente (61).

Os dados obtidos na avaliação da precisão intermédia, obtidos em dias diferentes, encontram-se descritos na Tabela 19.

Tabela 19 - Análise da precisão intermédia do método analítico.

Padrão	Média (mAU*min)	Desvio Padrão	Coefficiente Variação (%)
10 µg/ml / Dia 1	4,4085	0,024648	0,559095
20 µg/ml / Dia 1	8,807367	0,094886	1,077349
30 µg/ml / Dia 1	13,17897	0,080158	0,608228
10 µg/ml / Dia 2	4,471467	0,078328	1,751726
20 µg/ml / Dia 2	8,7656	0,027954	0,318902
30 µg/ml / Dia 2	13,19153	0,067321	0,510825

Na análise deste parâmetro, para além da análise dos coeficientes de variação, que se apresentaram inferiores a 2%, utilizou-se também a ferramenta estatística ANOVA, de fator único (Anexo III). Pela análise dos resultados obtidos, verificou-se nas três concentrações testadas, que o valor experimental (F) não excede o valor crítico ($F_{crítico}$), para um nível de confiança de 95%. Estes resultados permitem concluir que o método apresenta precisão intermédia adequada (61,62,83).

2.4.4.1.4 Exatidão

A exatidão expressa a proximidade entre o valor obtido e o valor aceite como convencional, teórico ou de referência, podendo ser determinada utilizando um material de referência (61,62).

No presente trabalho, a exatidão do método analítico de doseamento do teor em budesonida presente nos geles foi avaliada conforme descrito no capítulo “Materiais e métodos” (2.3.4.6.4).

As percentagens de recuperação obtidos na avaliação da exatidão do método encontram-se descritas na Tabela 20.

Tabela 20 - Análise da exatidão do método analítico.

Padrão	Recuperação	
	Conc. obtida (µg/ml)	Percentagem (%)
20	19,525	97,62
25	25,132	100,53
30	30,036	100,12

De acordo com os valores de recuperação obtidos foi possível confirmar a exatidão do nosso método, atendendo à obtenção de percentagens de recuperação próximas de 100% (61,62,83).

2.4.4.2 Teor em substância ativa

No presente trabalho, o teor em budesonida presente nos geles foi avaliada conforme descrito no capítulo “Materiais e métodos” (2.3.4), recorrendo-se a um método analítico que demonstrou ser adequado para a finalidade pretendida.

Após preparações dos quatro geles de budesonida, efetuou-se o doseamento do teor em budesonida, apresentando-se os resultados obtidos na Tabela 21.

Tabela 21 - Teor em substância ativa após preparação dos geles de budesonida.

	Teor em budesonida
Gel #1	99,88%
Gel #2	103,41%
Gel #3	98,94%
Gel #4	98,71%

A título de exemplo, apresenta-se na Figura 19 cromatogramas correspondentes aos geles #1 e #2, obtidos na determinação do teor em budesonida.

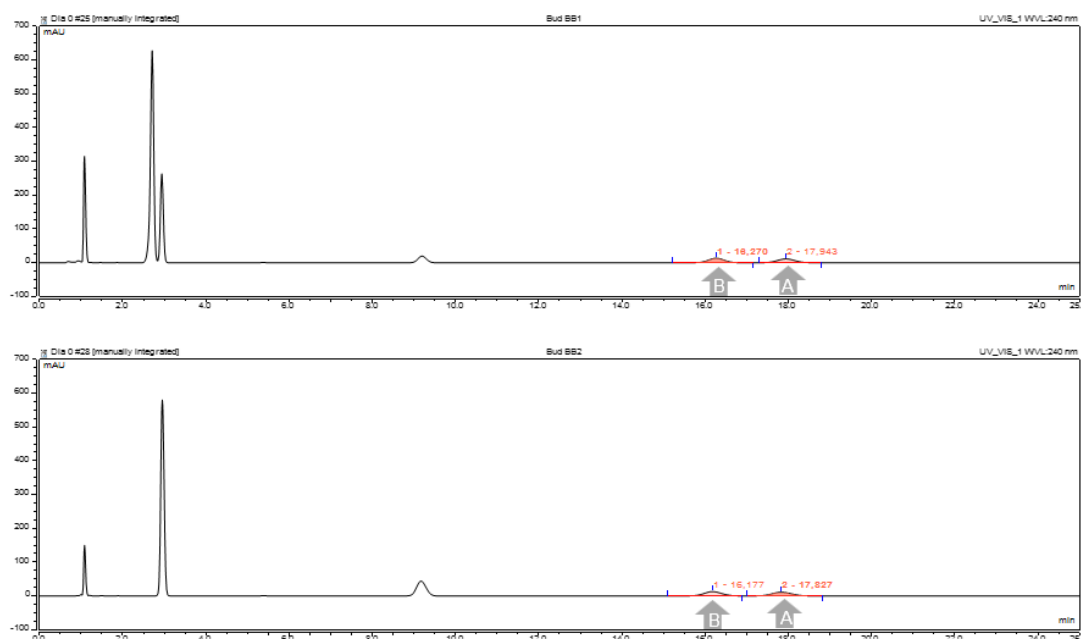


Figura 19 - Cromatogramas correspondentes aos geles estudados.

Legenda: Gel #1 (em cima); Gel #2 (em baixo); A – Epímero A; B – Epímero B.

Considerando que todos os geles estudados apresentaram um teor em substância ativa enquadrado no intervalo compreendido entre 90% e 110% da concentração declarada, concluiu-se que o teor em budesonida dos geles, após preparação, satisfazia a especificação definida (66,68).

2.4.5 pH

As boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, recomendam a determinação do pH como ensaio não destrutivo a efetuar para garantir a boa qualidade final do medicamento manipulado, sempre que aplicável (52,67).

No presente trabalho, a determinação do pH dos geles preparados foi efetuada conforme descrito no capítulo “Materiais e métodos” (2.3.5), apresentando-se os resultados obtidos na Tabela 22.

Tabela 22 - pH dos geles de budesonida após preparação.

	pH
Gel #1	6,02
Gel #2	3,91
Gel #3	6,97
Gel #4	6,54

O valor de pH dos geles encontrou-se compreendido entre 3,91 e 6,97, sendo que estes valores se enquadram no intervalo descrito como tolerado para a via oral (77).

O pH descrito na bibliografia, em preparações com composição semelhante aos geles #1 e #2, é idêntico ao obtido no nosso estudo (28,37,38,81).

2.4.6 Características reológicas

No presente trabalho, os estudos de reologia dos geles preparados foram efetuados conforme descrito no capítulo “Materiais e métodos” (2.3.6).

Para a caracterização do comportamento reológico do gel #1 realizou-se um estudo da viscosidade em função da razão de corte. Verificou-se que a viscosidade do gel diminui com o aumento da velocidade de deformação de corte (Figura 20) e e que a temperatura não induziu variações significativas das características reológicas do gel (Figura 21).

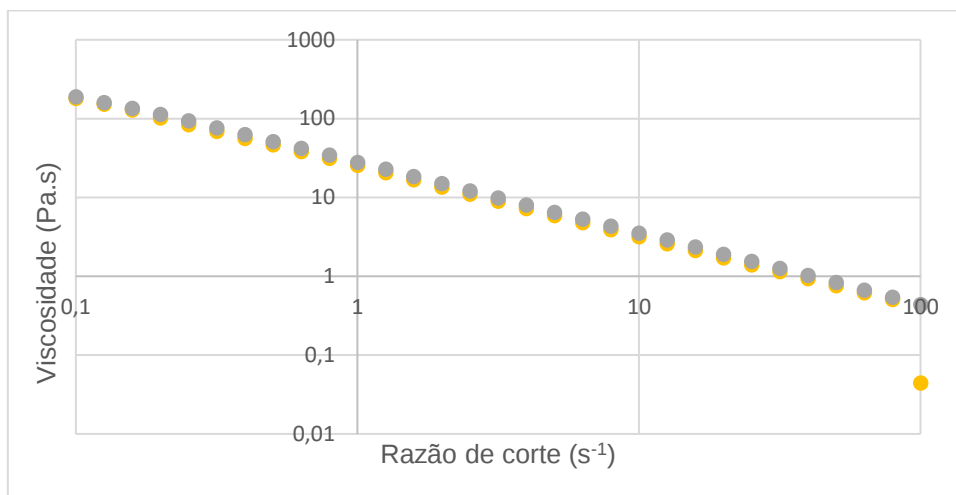


Figura 20 - Gráfico relativo à viscosidade do gel #1, a 25°C (•) e 37°C (•) em função da razão de corte.

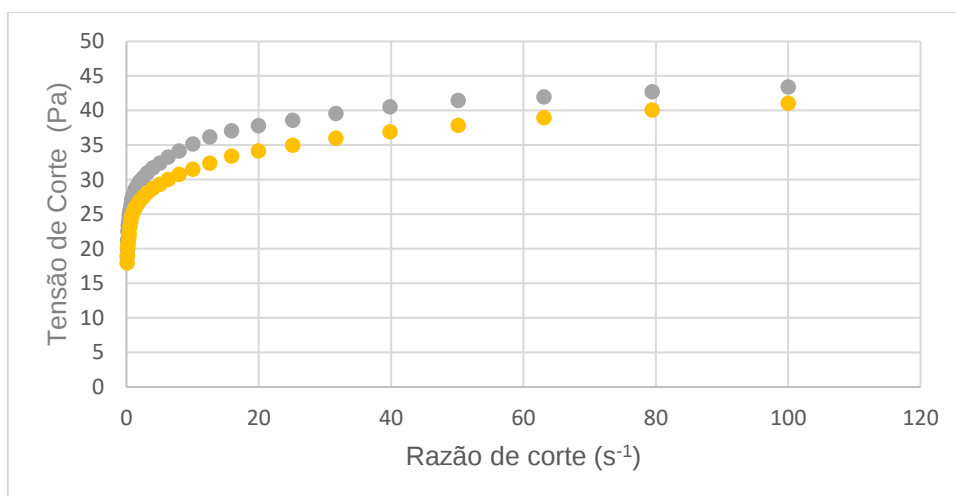


Figura 21 - Gráfico relativo à tensão de corte do gel #1, a 25°C (•) e 37°C (•) em função da razão de corte.

Com base nestes resultados, caracterizou-se o gel #1 como um fluido com comportamento não Newtoniano pseudoplástico (84).

Procedeu-se ainda à avaliação do grau de tixotropia do gel #1, realizando-se um ensaio de 3 etapas de deformação (Figura 22). Pela avaliação do tempo necessário

para a recuperação de 90% da viscosidade inicial caracterizou-se o gel como um fluido de tixotropia pouco assinalável (84).

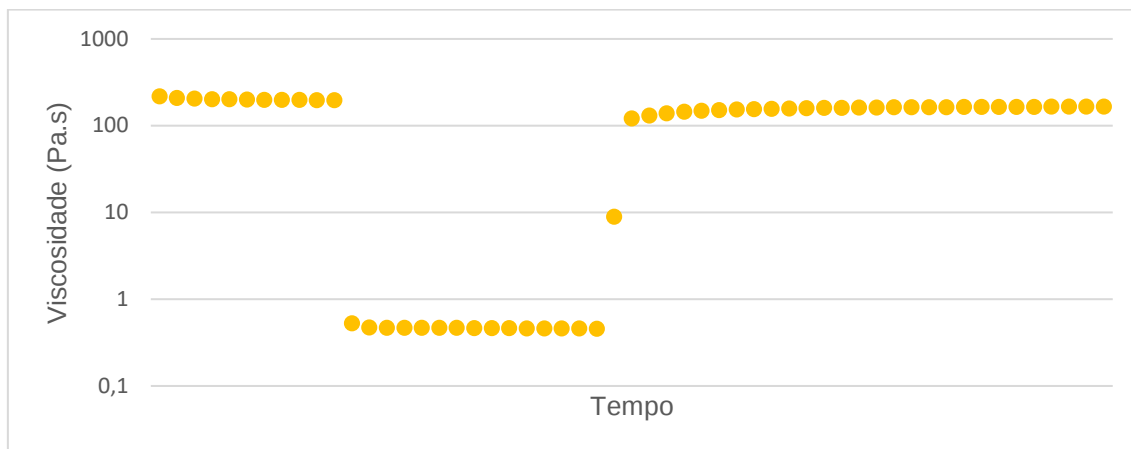


Figura 22 - Gráfico relativo à viscosidade do gel #1 ao longo do tempo, quando sujeita a diferentes taxas de deformação.

Para a caracterização do comportamento reológico do gel #2 realizou-se um estudo da viscosidade em função da razão de corte. Verificou-se que a viscosidade do gel não apresentou variação significativa com o aumento da velocidade de deformação de corte (Figura 23) e que o aumento da temperatura diminuiu a viscosidade do gel (Figura 24).

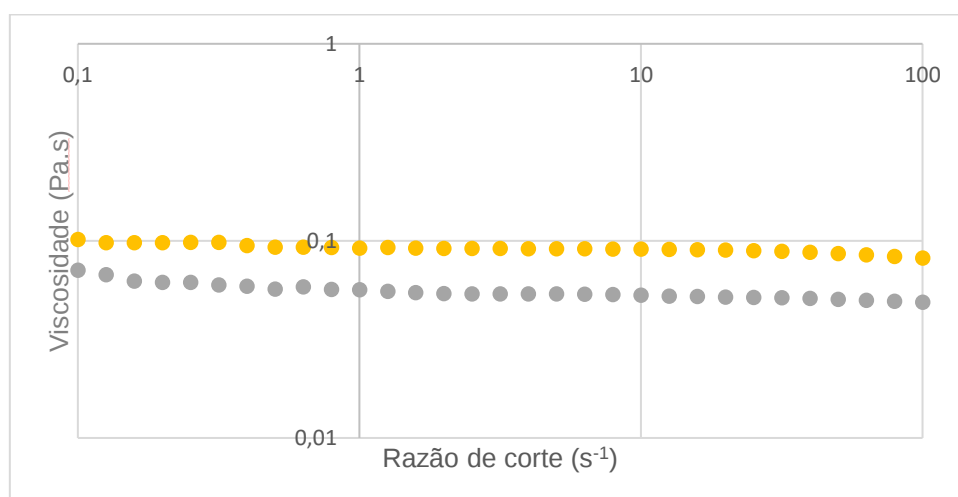


Figura 23 - Gráfico relativo à viscosidade do gel #2, a 25°C (•) e 37°C (•), em função da razão de corte.

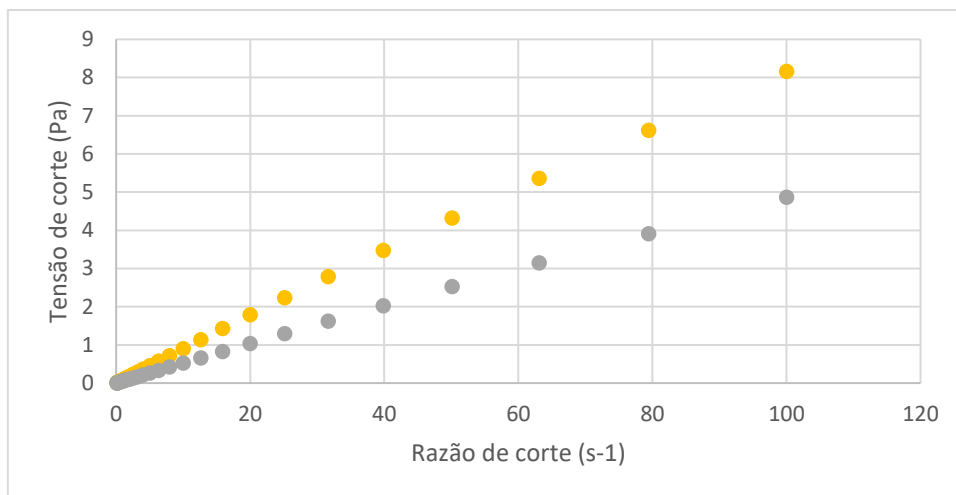


Figura 24 - Gráfico relativo à tensão de corte do gel #2, a 25°C (•) e 37°C (•), em função da razão de corte.

Com base nestes resultados, caracterizou-se o gel #2 como um fluido com comportamento Newtoniano (84).

Para a caracterização do comportamento reológico do gel #3 realizou-se um estudo da viscosidade em função da razão de corte. Verificou-se que a viscosidade diminuiu com o aumento da velocidade de deformação de corte (Figura 25) e que a temperatura não induziu variações significativas das características reológicas do gel (Figura 26).

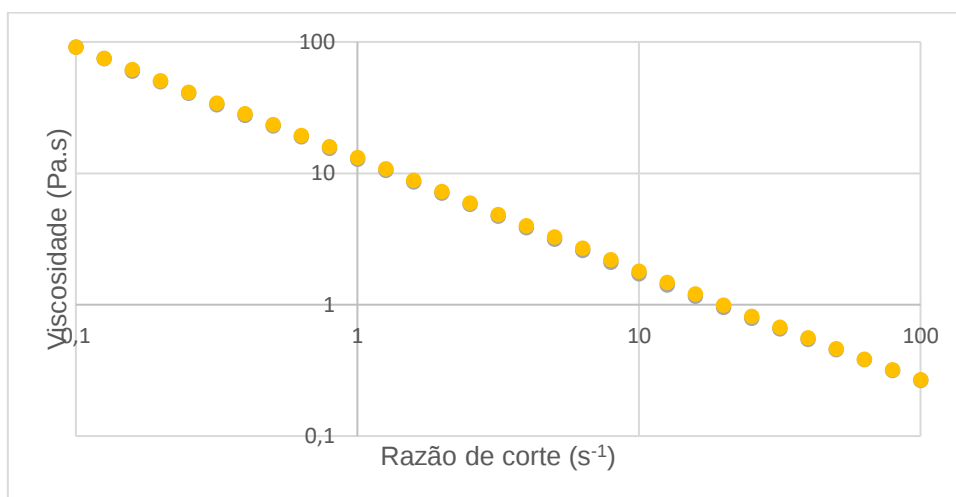


Figura 25 - Gráfico relativo à viscosidade do gel #3, a 25°C (•) e 37°C (•), em função da razão de corte.

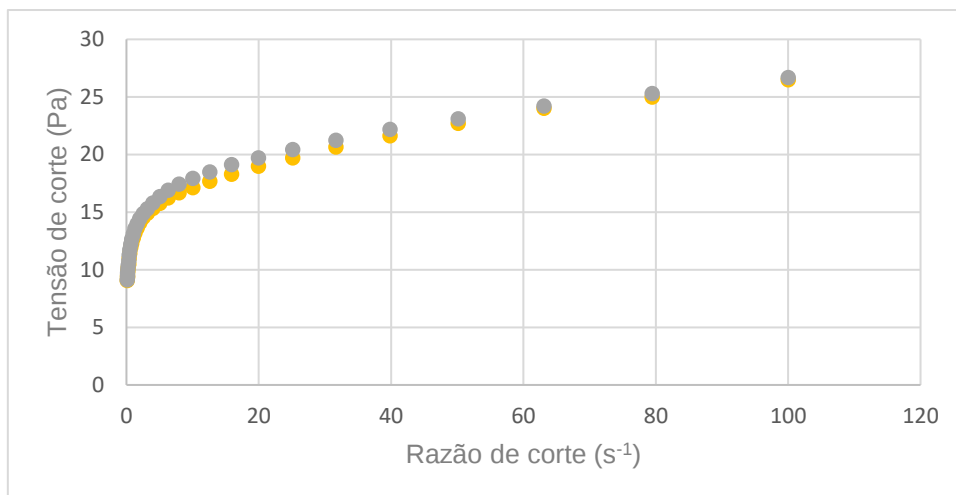


Figura 26 - Gráfico relativo à tensão de corte do gel #3, a 25°C (•) e 37°C (•), em função da razão de corte.

Com base nestes resultados caracterizou-se o gel#3 como um fluido com comportamento não Newtoniano pseudoplástico (84).

Para a caracterização do comportamento reológico do gel #4 realizou-se o estudo de viscosidade em função da razão de corte. Verificou-se que a viscosidade do gel não apresentou variação significativa com o aumento da velocidade de deformação de corte (Figura 27) e que o aumento da temperatura diminuiu a viscosidade da preparação (Figura 28).

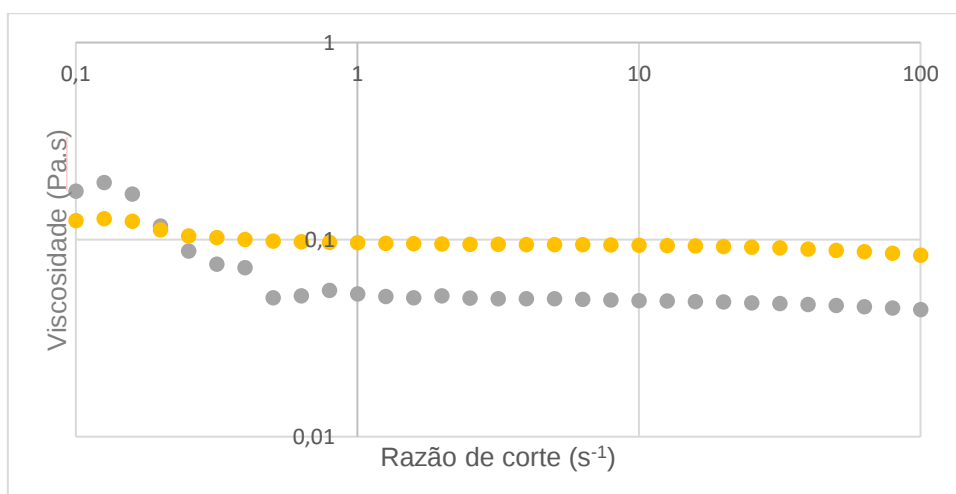


Figura 27 - Gráfico relativo à viscosidade do gel #4, a 25°C (•) e 37°C (•), em função da razão de corte.

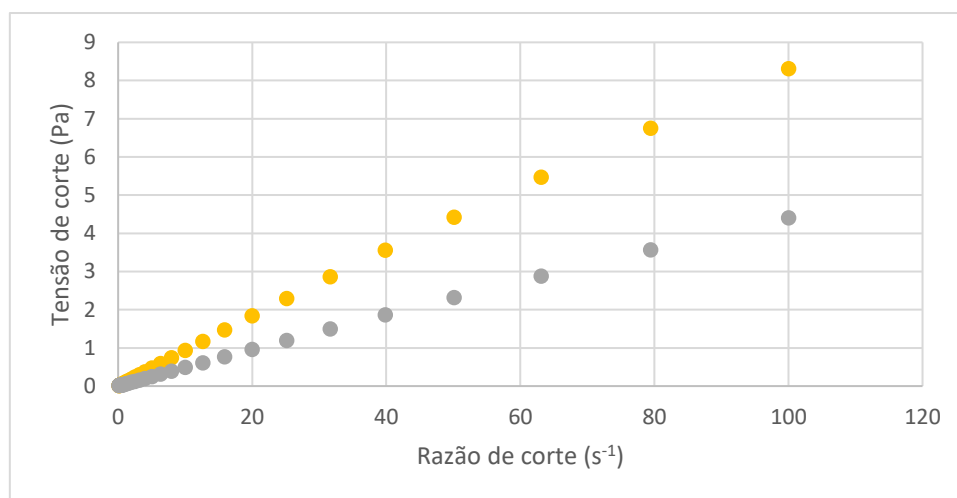


Figura 28 - Gráfico relativo à tensão de corte do gel #4, a 25°C (●) e 37°C (◐), em função da razão de corte.

Com base nestes resultados caracterizou-se o gel #4 como um fluido com comportamento Newtoniano (84).

Os quatros geles foram desenvolvidos visando apresentar um grau adequado de viscosidade, permitindo, por um lado, manter a budesonida homogeneamente dispersa no seio dos geles e, por outro, promover a bioadesividade à mucosa esofágica, potencializando assim a ação tópica da substância ativa (35,38).

Todas as preparações apresentaram viscosidade, sendo que os geles #1 e #3, contendo goma xantana como agente gelificante, apresentaram viscosidade superior à dos geles #2 e #4, que utilizam metilcelulose como agente gelificante.

Os valores de viscosidade obtidos, assim como a caracterização dos geles #1 e #3 como fluidos de comportamento não-Newtoniano pseudoplástico e dos geles #2 e #4 como fluidos de comportamento Newtoniano, estão de acordo com o descrito na literatura (69–71,84,85).

Da análise dos resultados das fórmulas com menor número de excipientes (gel #3 vs. gel #1 e gel #4 vs. gel #2), concluiu-se que a viscosidade das preparações é determinada principalmente pelos polímeros gelificantes, enquanto os restantes excipientes desempenham um papel secundário neste parâmetro.

Atendendo a que os geles contendo goma xantana como agente gelificante apresentaram maior viscosidade e foram acondicionadas em seringas é necessário exercer pressão sobre o embolo do dispositivo para extrair o gel da seringa. Atendendo a este facto, analisou-se a tixotropia do gel #1.

A avaliação do tempo necessário para a recuperação de 90% da viscosidade inicial permitiu caracterizar o gel como apresentando uma tixotropia pouco assinalável (84). Esta característica pode ser vantajosa na utilização clínica do medicamento, pois a rápida recuperação da viscosidade após a medição do volume a ser administrado permite restabelecer as suas propriedades iniciais, permitindo manter as características de bioadesividade.

2.4.7 Uniformidade de massa dos geles acondicionados em seringas

No presente trabalho, a avaliação da uniformidade de massa dos geles acondicionados em seringas foi realizada conforme descrito no capítulo “Materiais e métodos” (2.3.7).

Os resultados relativos às massas individuais correspondentes ao gel acondicionado em cada seringa apresentam-se na Figura 29. A massa média individual das seringas foi de 49,0 g, o desvio padrão de 0,557 g e o coeficiente de variação de 1,14%.

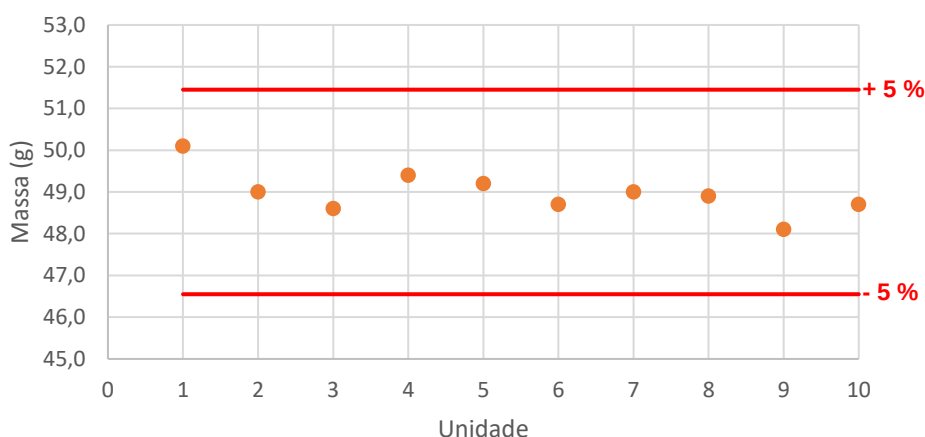


Figura 29 – Massas individuais referentes ao estudo da uniformidade de massa dos geles acondicionados em seringas.

Todos os elementos da amostra apresentaram massas individuais dentro dos limites estabelecidos pelo FGP para a verificação final de massa ou volume (52). Com base nestes resultados foi possível demonstrar que as seringas utilizadas garantem uniformidade de massa dos geles nelas acondicionados.

2.4.8 Volume extraível dos geles acondicionados em seringas

No presente trabalho, a avaliação do volume extraível dos geles acondicionados em seringas foi realizada conforme descrito no capítulo “Materiais e métodos” (2.3.8).

O volume medido na escala da proveta, resultante da extração do gel contido nas seringas, encontrou-se, em todas as determinações, dentro dos limites estabelecidos pelo FGP, no que respeita à verificação final de massa ou volume ($\pm 5\%$), considerando-se que o dispositivo cumpre com a especificação estabelecida (52).

A Figura 30 apresenta uma imagem referente a um dos ensaios realizados durante o presente estudo.

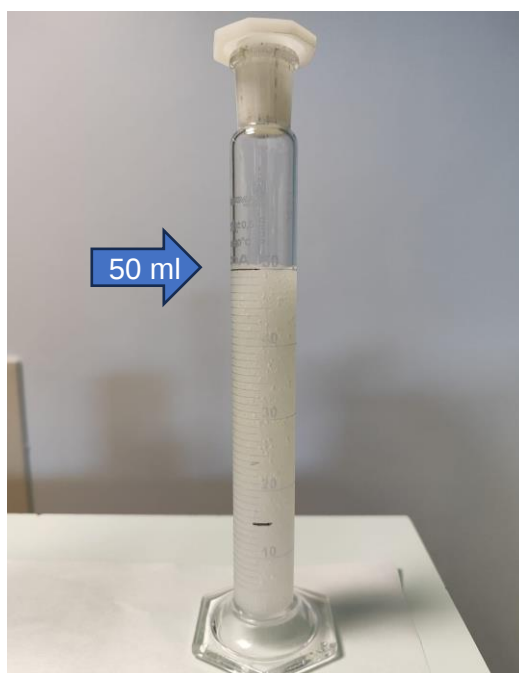


Figura 30 – Volume de gel extraído de uma seringa.

2.4.9 Uniformidade de massa das alíquotas de gel medidas em seringa

No presente trabalho, o ensaio de uniformidade de massa das alíquotas de gel medidas em seringa foi realizado conforme descrito no capítulo “Materiais e métodos” (2.3.9).

As massas individuais de 20 doses de gel, cujo volume correspondia a 0,5 mg de budesonida, medidas em seringa, estão apresentadas na Tabela 23.

Tabela 23 - Massa das alíquotas de gel medidas em seringa.

Unidade	Massa (g)	Unidade	Massa (g)
1	1,76800	11	1,96188
2	1,87824	12	2,04614
3	1,99280	13	2,03771
4	1,81595	14	2,08189
5	1,92109	15	2,16890
6	1,98849	16	2,08948
7	1,91849	17	1,83676
8	1,91849	18	1,73655
9	1,97624	19	1,95555
10	1,77783	20	2,06248

Atendendo a que não mais do que duas das massas individuais se desviaram da massa média em mais de 10%, conforme apresentado no gráfico da Figura 31, concluímos que o dispositivo cumpre a especificação definida (60).

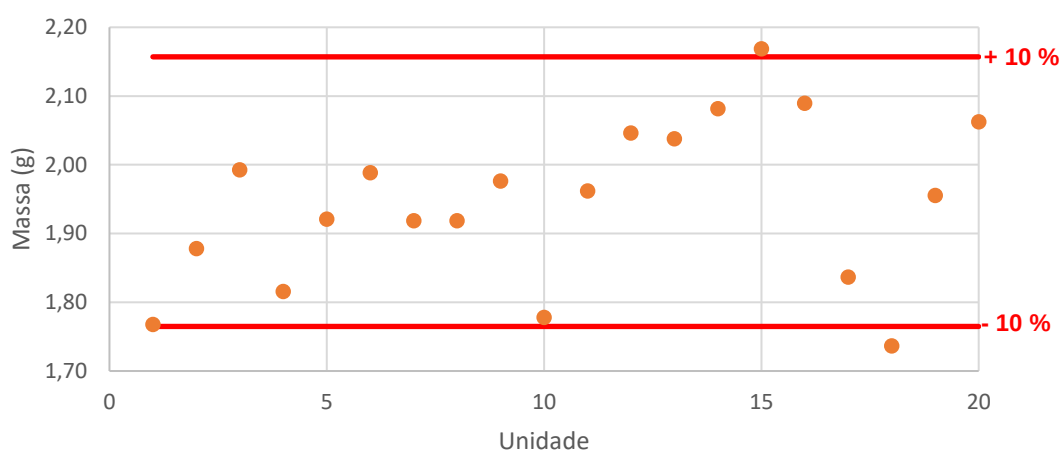


Figura 31 – Gráfico relativo à uniformidade de massa das alíquotas de gel medidas em seringa.

2.4.10. Estabilidade

A estabilidade de um medicamento manipulado refere-se à sua capacidade de manter, dentro de limites especificados e ao longo de todo o seu período de armazenamento e utilização, as mesmas propriedades e características que possuía no momento da sua preparação (53).

A *United States Pharmacopeia (USP)* define cinco tipos gerais de estabilidade: química, onde cada substância ativa mantém sua integridade química e potência rotulada; física, que abrange a preservação das propriedades físicas originais, como o aspeto, palatabilidade, uniformidade, entre outras; microbiológica, que garante a resistência ao crescimento microbiano; terapêutica, que assegura que o efeito terapêutico do medicamento permanece inalterado; e toxicológica, que garante que não ocorra um aumento significativo de toxicidade ao longo do prazo de utilização (53,86).

Para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos manipulados, é essencial analisar sinais de instabilidade ao longo de todas as fases de preparação, armazenamento e dispensa. No que refere ao aspeto físico, sinais como retração de volume, separação de líquido do gel (sinérese) e descoloração, fenómenos de “*caking*”, dificuldade na ressuspensão e formação de cristais, são indicativos de instabilidade das preparações (52,53).

No que respeita aos medicamentos manipulados, a atribuição de prazos de utilização desempenha um papel crucial ao indicar o período seguro para a utilização da preparação. Estes prazos são habitualmente definidos com base em pesquisa bibliográfica, relativa à estabilidade, atendendo a normas gerais definidas em compêndios oficiais como o FGP e a USP (52,53,86,87).

Tabela 24 - Prazos de utilização atribuídos de acordo com as normas gerais da USP (87).

Formas farmacêuticas	Prazo de utilização
Formas farmacêuticas aquosas sem conservantes	14 dias
Formas farmacêuticas aquosas com conservantes	35 dias
Formas farmacêuticas não aquosas	90 dias
Formas farmacêuticas sólidas	180 dias

De acordo com a legislação aplicável, os medicamentos manipulados são submetidos a um conjunto de ensaios com o objetivo de garantir a qualidade final das preparações. Além da avaliação dos caracteres organoléticos, realizam-se outros ensaios não destrutivos, conforme descrito na Tabela 25, bem como a verificação final da massa ou volume. Embora sejam de grande importância, essas verificações são insuficientes para aferir a estabilidade das preparações ao longo de todo o prazo de utilização do medicamento (52,53,67).

Tabela 25 - Ensaio não destrutivos de controlo de qualidade dos medicamentos manipulados (88).

Forma Farmacêutica	Ensaio
Formas farmacêuticas sólidas	Uniformidade de massa
Formas farmacêuticas semissólidas	pH (quando aplicável)
Soluções não estéreis	Partículas em suspensão pH (quando aplicável)
Soluções injetáveis	Partículas em suspensão pH (quando aplicável) Fecho dos recipientes Doseamento da(s) substância(s) ativa(s) Esterilidade

Os estudos de estabilidade são, portanto, essenciais para definir o prazo de utilização e as condições adequadas de armazenamento, garantindo a integridade do medicamento sob diferentes condições ambientais (53).

No presente trabalho avaliou-se a estabilidade do gel #1 e do gel #2 durante um período de 35 dias. A estabilidade do gel #3 e gel #4 foi avaliada durante 14 dias, dado que não contam com a presença de conservantes na sua composição.

Em ambos os casos, os geles foram conservados no frigorífico (2°C – 8°C) e à temperatura ambiente (15°C – 25°C).

2.4.10.1 Características organoléticas

A avaliação das características organoléticas dos geles preparados, foi determinado com base na metodologia anteriormente descrita (2.3.3), recorrendo às especificações definidas no capítulo “Materiais e métodos” (2.3.10.1).

No gel #1 e #2 não se verificaram alterações das características organoléticas no decorrer dos 35 dias de estudo, independentemente da temperatura de armazenagem.

No gel #3, conservado no frigorífico, não se verificaram alterações das características organoléticas no decorrer dos 14 dias de estudo. A amostra conservada

à temperatura ambiente apresentou contaminação microbiológica, a partir do dia 7 (Figura 32).



Figura 32 - Contaminação microbiológica do gel #3 armazenada à temperatura ambiente.

A ausência de agentes conservante, de modo a evitar a toxicidade potencial inerente a estes excipientes em neonatos, associada a uma temperatura de armazenamento no intervalo 15°C-25°C, são fatores que podem favorecer a contaminação microbiana, podendo ter sido responsáveis pelo fenómeno ocorrido no gel #3 (53,89,90).

No gel #4 não se verificaram alterações das características organoléticas no decorrer dos 14 dias de estudo, independentemente da temperatura de armazenagem.

2.4.10.2 Estabilidade Física

A avaliação da estabilidade física dos geles preparados decorreu conforme descrito anteriormente no capítulo “Materiais e métodos” (2.3.10.1).

Os resultados relativos à estabilidade física dos quatro geles preparados, armazenados no frigorífico e à temperatura ambiente, estão apresentados nas Tabelas 26 a 31.

Tabela 26 – Estudo da estabilidade física do gel #1 conservado no frigorífico.

Especificação	Dia 0	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28	Dia 35
Retração de volume	N/A	Não	Não	Não	Não	Não
Sinérese	N/A	Não	Não	Não	Não	Não
Tempo de sedimentação	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Redispersibilidade	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Crescimento de cristais	N/A	Não	Não	Não	Não	Não

Tabela 27 - Estudo da estabilidade física do gel #1 conservado à temperatura ambiente.

Especificação	Dia 0	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28	Dia 35
Retração de volume	N/A	Não	Não	Não	Não	Não
Sinérese	N/A	Não	Não	Não	Não	Não
Tempo de sedimentação	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Redispersibilidade	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Crescimento de cristais	N/A	Não	Não	Não	Não	Não

Tabela 28 - Estudo da estabilidade física do gel #2 conservado no frigorífico.

Especificação	Dia 0	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28	Dia 35
Retração de volume	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Sinérese	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Tempo de Sedimentação	>1 min.	>1 min.	>1 min.	>1 min.	>1 min.	>1 min.
Redispersibilidade	N/A	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Crescimento de cristais	N/A	Não	Não	Não	Não	Não

Tabela 29 - Estudo da estabilidade física do gel #2 conservado à temperatura ambiente.

Especificação	Dia 0	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28	Dia 35
Retração de volume	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Sinérese	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Tempo de sedimentação	>1 min.	>1 min.	>1 min.	>1 min.	>1 min.	>1 min.
Redispersibilidade	N/A	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Crescimento de cristais	N/A	Não	Não	Não	Não	Não

Tabela 30 - Estudo da estabilidade física do gel #3 conservado no frigorífico.

Especificação	Dia 0	Dia 7	Dia 14
Retração de volume	N/A	Não	Não
Sinérese	N/A	Não	Não
Tempo de sedimentação	N/A	N/A	N/A
Redispersibilidade	N/A	N/A	N/A
Crescimento de cristais	N/A	Não	Não

Tabela 31 - Estudo da estabilidade física do gel #3 conservado à temperatura ambiente.

Especificação	Dia 0	Dia 7	Dia 14
Retração de volume	N/A	Não	Não
Sinérese	N/A	Não	Não
Tempo de sedimentação	N/A	N/A	N/A
Redispersibilidade	N/A	N/A	N/A
Crescimento de cristais	N/A	Não	Não

Tabela 32 - Estudo da estabilidade física do gel #4 conservado no frigorífico.

Especificação	Dia 0	Dia 7	Dia 14
Retração de volume	N/A	N/A	N/A
Sinérese	Não	Não	Não
Tempo de Sedimentação	>1 min.	>1 min.	>1 min.
Redispersibilidade	N/A	Sim	Sim
Crescimento de cristais	N/A	Não	Não

Tabela 33 - Estudo da estabilidade física do gel #4 conservado à temperatura ambiente.

Especificação	Dia 0	Dia 7	Dia 14
Retração de volume	N/A	N/A	N/A
Sinérese	Não	Não	Não
Tempo de sedimentação	>1 min.	>1 min.	>1 min.
Redispersibilidade	N/A	Sim	Sim
Crescimento de cristais	N/A	Não	Não

Relativamente à avaliação do tempo de sedimentação dos geles, de referir que estes mantiveram um aspeto homogéneo por períodos prolongados, sem ocorrência de qualquer sedimentação de partículas, cumprindo a especificação (>1 min) (Figura 33).



Figura 33 - Aspeto do gel #4 após 1 minuto do início da avaliação do tempo de sedimentação.

A ausência de fenômenos de instabilidade física dos geles, nomeadamente retração de volume, separação de líquido do gel, ocorrência de aglomerados irredispersíveis, sedimentação das partículas dispersas nos geles e formação de cristais, sugere boa estabilidade física das preparações (52,53,86,87,90).

2.4.10.3 Estabilidade química da substância ativa

2.4.10.3.1 pH

O pH é um fator crítico para todos os medicamentos que contém água na sua composição, condicionando a sua estabilidade. O estudo das alterações de pH, ao longo do prazo de utilização, pode contribuir para alterações na fórmula, corrigindo-se o pH no sentido de aumentar a estabilidade das preparações (53,90,91).

Após a preparação dos geles correspondentes às diferentes fórmulas, avaliou-se a variação do pH durante o período em estudo, conforme descrito no capítulo “Materiais e métodos” (2.3.5).

Os resultados obtidos, de acordo com as condições de armazenamento, estão apresentados nas Tabelas 34 e 35.

Tabela 34 - Valores relativos às determinações de pH das preparações armazenadas em ambiente refrigerado.

	Dia 0	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28	Dia 35
Gel #1	6,02	6,00	5,95	5,89	5,90	6,15
Gel #2	3,91	4,01	3,96	3,91	3,97	3,99
Gel #3	6,97	6,58	6,46			
Gel #4	6,54	6,60	6,32			

Tabela 35 - Valores relativos às determinações de pH das preparações armazenadas à temperatura ambiente.

	Dia 0	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28	Dia 35
Gel #1	6,02	5,97	5,95	6,02	5,99	6,09
Gel #2	3,91	3,95	3,75	3,92	3,95	3,80
Gel #3	6,97	6,26	6,07			
Gel #4	6,54	6,38	5,97			

Verificou-se que este parâmetro se manteve estável ao longo do período em análise, para os geles #1 e #2. Relativamente aos geles #3 e #4, foi observada uma diminuição dos valores de pH, com variações mais acentuadas nas preparações armazenadas à temperatura ambiente.

A ausência de excipientes com propriedades conservantes, antioxidantes e corretoras de pH pode contribuir para a formação de compostos de degradação, potencialmente responsáveis pelas variações de pH observadas nos geles #3 e #4 (53,58,91).

2.4.10.3.2 Teor em substância ativa

Na estudo da estabilidade do teor em substância ativa considerou-se que a budesonida mantém uma estabilidade aceitável quando o seu teor se encontra dentro do intervalo de 90% a 110% da concentração inicialmente declarada (66,68).

No presente trabalho, o estudo da variação do teor em budesonida presente nos geles foi avaliada conforme descrito no capítulo “Materiais e métodos” (2.3.4).

Os resultados relativos ao teor em budesonida doseada, em cada um dos dias analisados, estão descritos nas Tabelas 36 e 37.

Tabela 36 - Teor em substância ativa do gel #1 e do gel #2.

	D0	D7	D14	D21	D28	D35
Gel #1 (2°C-8°C)	99,88%	92,16%	93,37%	93,24%	94,34%	91,38%
Gel #2 (2°C-8°C)	103,41%	99,64%	103,30%	100,28%	104,08%	94,18%
Gel #1 (TA)	99,88%	95,08%	94,36%	91,00%	89,00%	78,16%
Gel #2 (TA)	103,41%	94,80%	91,91%	94,04%	86,16%	75,92%

Tabela 37 – Teor em substância ativa do gel #3 e do gel #4.

	D0	D7	D14
Gel #3 (2°C-8°C)	98,94%	90,06%	90,56%
Gel #4 (2°C-8°C)	98,71%	95,14%	85,90%
Gel #3 (TA)	98,94%	101,68%	92,01%
Gel #4 (TA)	98,71%	90,36%	83,70%

Nas Figuras 34 e 35, apresentam-se gráficos que mostram a evolução do teor em budesonida durante o período em estudo.

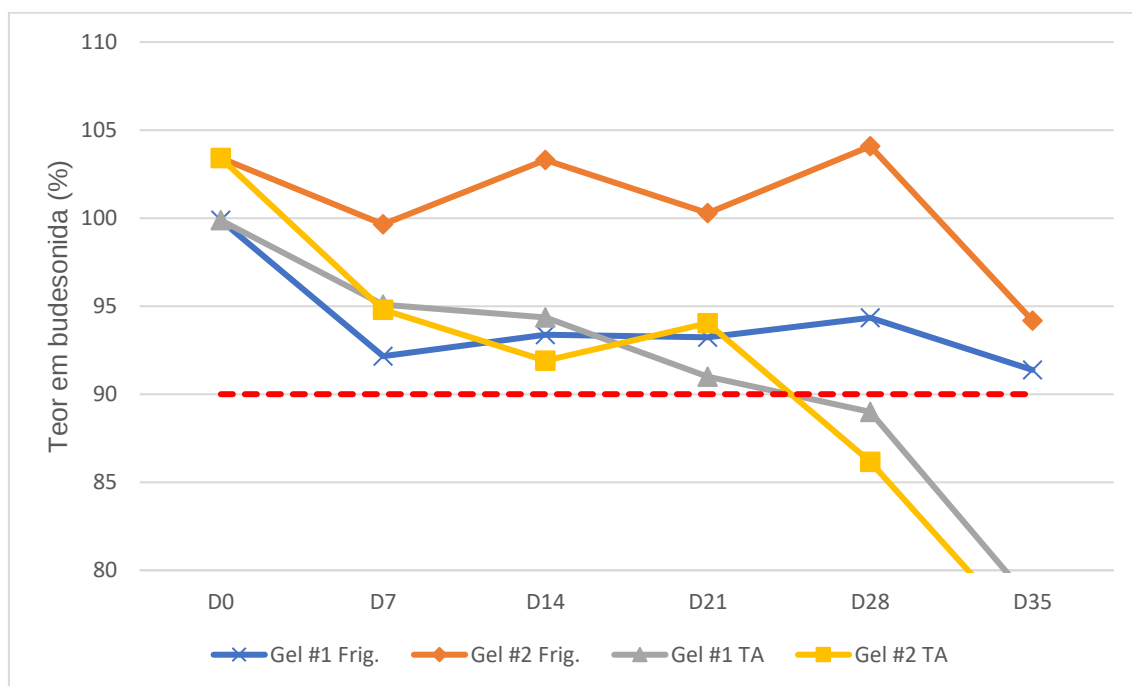


Figura 34 - Evolução do teor em budesonida do gel #1 e do gel #2, durante o período em estudo.

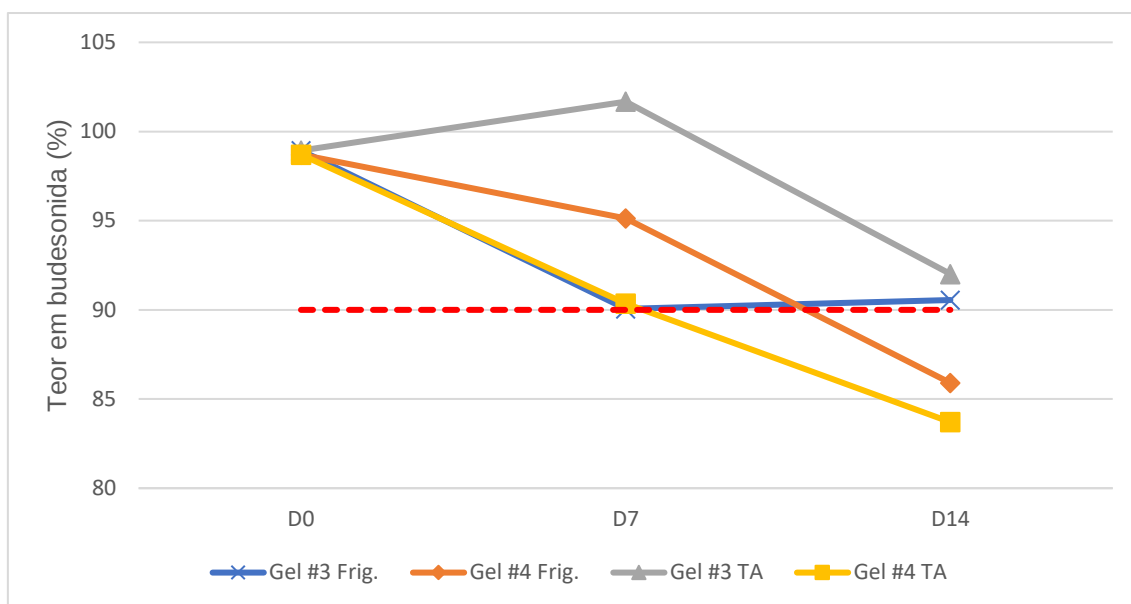


Figura 35 - Evolução do teor em budesonida do gel #3 e do gel#4, durante o período em estudo.

Os géles #1 e #2, armazenados à temperatura ambiente, assim como o gel #4, conservado tanto no frigorífico quanto à temperatura ambiente, não demonstraram estabilidade no teor em budesonida durante o período em estudo.

A temperatura é um dos fatores mais relevantes para a estabilidade química das substâncias ativas (53,77), sendo que o aumento da temperatura de armazenamento das nossas preparações resultou em menores teores da substância ativa, sugerindo a ocorrência de processos de degradação da budesonida a temperaturas mais elevadas. Este fenómeno foi observado em todas as preparações, com maior destaque para os géles #1 e #2 armazenados à temperatura ambiente que, apesar dos excipientes auxiliares utilizados, não demonstraram a mesma estabilidade química que as preparações conservadas no frigorífico.

Embora o pH seja também um dos fatores mais relevantes que podem afetar a estabilidade química das preparações farmacêuticas (53,90,91), e a maior estabilidade da budesonida seja observada em valores de pH entre 4 e 5 (37,41), este parâmetro parece não ter influenciado o teor em budesonida durante o período em estudo.

Estudos descritos na literatura, relativos a preparações com composições semelhantes aos géles #1 e #2, armazenadas no frigorífico, demonstraram estabilidade no teor em budesonida por períodos iguais ou superiores aos observados no presente estudo (28,37,38,81).

2.4.11. Utilização clínica dos geles desenvolvidos

Durante a realização do presente trabalho, visando o desenvolvimento de geles orais contendo budesonida para administração por via oral para o tratamento da EoE, o autor, no âmbito da sua atividade profissional nos SF do CHUdSA, preparou e disponibilizou, pela primeira vez em 2021, os geles #1 e #2, a pedido dos médicos da especialidade de Gastroenterologia, para uso em doentes pediátricos com EoE.

Apresenta-se de seguida uma análise retrospectiva da utilização clínica dos geles orais, no período compreendido entre julho de 2021 e outubro de 2024, após introdução dos geles #1 e #2 no seu arsenal terapêutico do CHUdSA.

Os geles #3 e #4, desenvolvidos para uso em neonatos, não estão a ser utilizados, dado que, até ao momento, o CHUdSA não diagnosticou nenhum caso de EoE nesta faixa etária.

No período em estudo foram tratados 24 doentes com estes medicamentos manipulados, tendo sido preparadas 989 unidades de geles, das quais 649 correspondem ao gel #1 e 340 ao gel #2 (Tabela 38).

Tabela 38 - Número de preparações do gel #1 e gel #2 realizada nos SF do CHUdSA entre 2021 e 2024.

	2021	2022	2023	2024
Gel #1	97	203	176	173
Gel #2	35	87	117	101
Total	132	290	293	274

O número total de preparações dos medicamentos manipulados referentes ao gel #1 e ao gel #2 têm-se mantido estáveis, em torno de 300 preparações anuais. Considerando que o ano de 2024 ainda não terminou, perspetiva-se que este ano se possa atingir o maior número de preparações até ao momento (Figura 36).

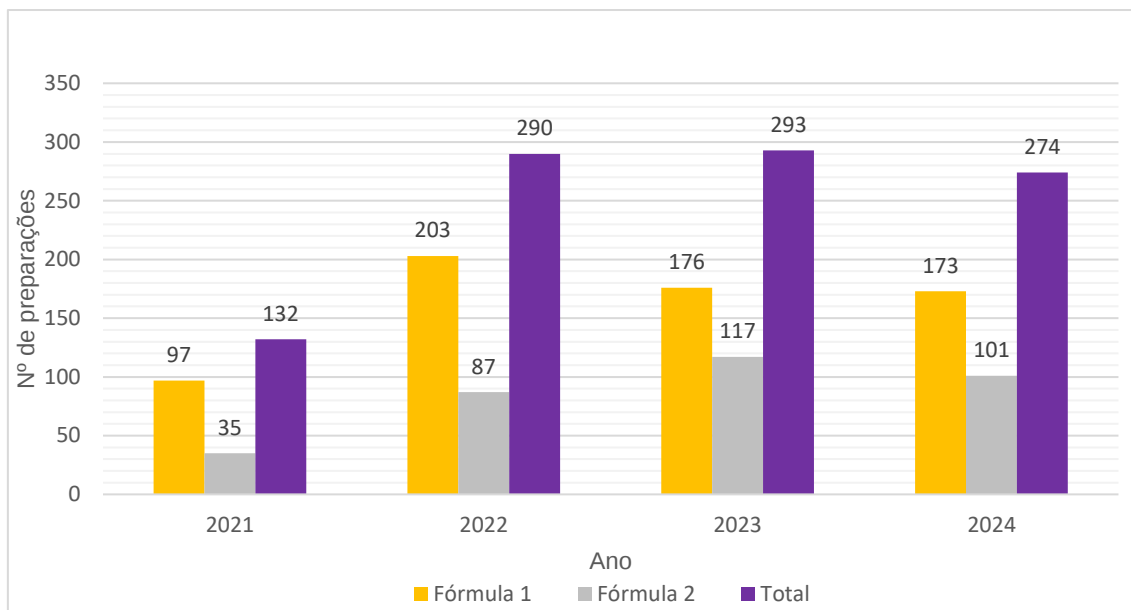


Figura 36 - Evolução do número de preparações dos geles #1 e #2 realizada nos SF do CHUdSA entre 2021 e 2024.

O gel #1 registou o seu número máximo de preparações em 2022, com uma ligeira redução no ano seguinte. Em contrapartida, a utilização do gel #2 tem apresentado uma tendência crescente ao longo dos anos.

Os doentes com EoE tratados foram predominantemente do sexo masculino (Figura 37), com uma idade média atual de 15,7 anos (intervalo: 9-20 anos; desvio padrão: 3,17 anos) e idade média na data de início do tratamento de 13,7 anos (intervalo: 7-18 anos; desvio padrão: 3,1 anos). A duração média do tratamento foi de 18,1 meses (intervalo: 0,9-40,6 meses; desvio padrão: 12,4 meses).

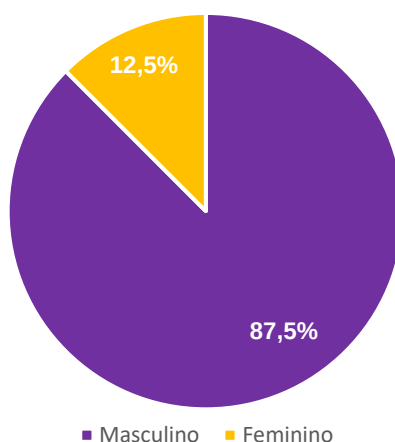


Figura 37 - Caracterização do sexo dos doentes com EoE assistidos pelos SF do CHUdSA.

A distribuição por sexo dos doentes com EoE assistidos pelos SF do CHUdSA, embora esteja em linha com a prevalência mais elevada no sexo masculino, supera a relação de 3:1 descrita na literatura (3,6,11).

As doses prescritas variaram entre 0,5 mg e 1,5 mg por administração, sendo a dose mais frequente de 0,75 mg (41,0% das prescrições), seguida pelas doses de 0,5 mg (20,5%) e 1 mg (17,9%). A frequência de administração mais prescrita foi de 12 em 12 horas, correspondendo a 79,5% dos casos.

De acordo com os dados fornecidos pela unidade de Gastroenterologia Pediátrica, os doentes que utilizam os geles relatam características organolépticas adequadas, especialmente em termos de sabor e consistência, além de referirem facilidade na administração. Os clínicos observam uma resposta globalmente favorável, com relatos de casos de reversão de estenose esofágica e remissão histológica (Figura 38) (92).

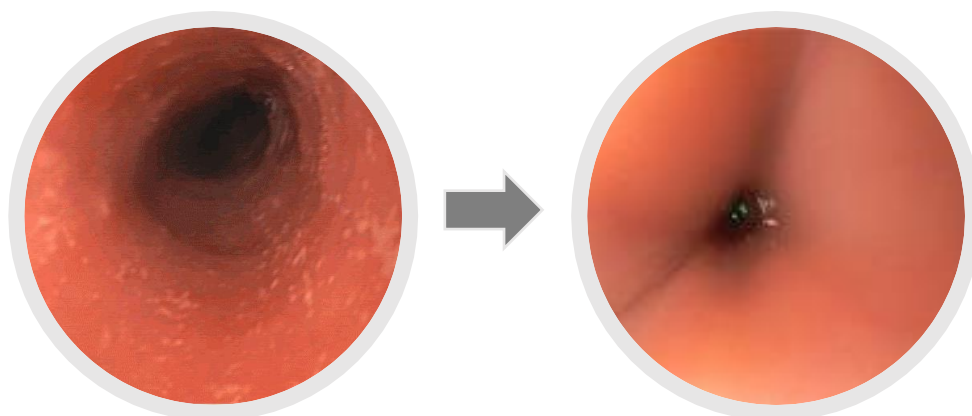


Figura 38 - Imagem de endoscopia esofágica, antes e após administração do gel oral de budesonida a 0,25 mg/ml (92).

Do total de doentes que iniciaram a terapêutica, 50% mantiveram a administração crónica das preparações, enquanto os restantes suspenderam a utilização após um determinado período. Os doentes que interromperam a utilização permaneceram, em média, 10,2 meses em tratamento (intervalo: 0,9–17,1 meses; desvio padrão: 6,0 meses).

Atualmente, 12 doentes encontram-se em tratamento, com uma distribuição equilibrada, sendo que seis utilizam o medicamento manipulado correspondente ao gel #1 e seis utilizam o medicamento manipulado correspondente ao gel #2.

Sendo esta preparação e dispensa enquadrada no âmbito da legislação relativa aos medicamentos manipulados (67,88), a seleção do medicamento manipulado é da responsabilidade do prescriptor, que identifica e prescreve o gel mais adequado, promovendo assim uma maior eficácia e adesão terapêutica para cada doente.

Nos SF do CHUdSA tem-se observado um aumento significativo da atividade de preparação de medicamentos manipulados ao longo dos últimos anos (93,94). A preparação de medicamentos manipulados para a EoE, que corresponde a cerca de 300 preparações anuais, contribuiu também para este crescimento.

Com o objetivo otimizar os recursos humanos e o equipamento existente, bem como garantir um acesso constante e previsível à terapêutica pelos doentes, foi desenvolvido, nos SF do CHUdSA, o programa de dispensa programada de medicamentos manipulados (PDPMM).

O PDPMM tem como objetivo explorar o conceito de manipulação clínica (95), adequando os medicamentos manipulados às necessidades específicas dos doentes. Adicionalmente, o programa permite otimizar a gestão das matérias-primas e dos recursos humanos alocados à preparação e dispensa de medicamentos manipulados.

O PDPMM arrancou em julho de 2024, tendo os primeiros medicamentos manipulados selecionados para integrar o programa sido os geles #1 e #2, utilizados no tratamento de doentes pediátricos do CHUdSA com EoE.

Ao abrigo deste programas os medicamentos manipulados são preparados e dispensados de acordo com um plano definido pelos SF (Figura 39), com uma periodicidade mensal, enquadrada nos procedimentos de cedência de medicamentos no ambulatório hospitalar (96).

A disponibilização dos medicamentos é acompanhada pela informação necessária ao seu uso correto e seguro, sendo o doente, informado no momento da dispensa da data a partir da qual pode levantar o medicamento no mês seguinte. Esta informação é fornecida verbalmente e em suporte físico.

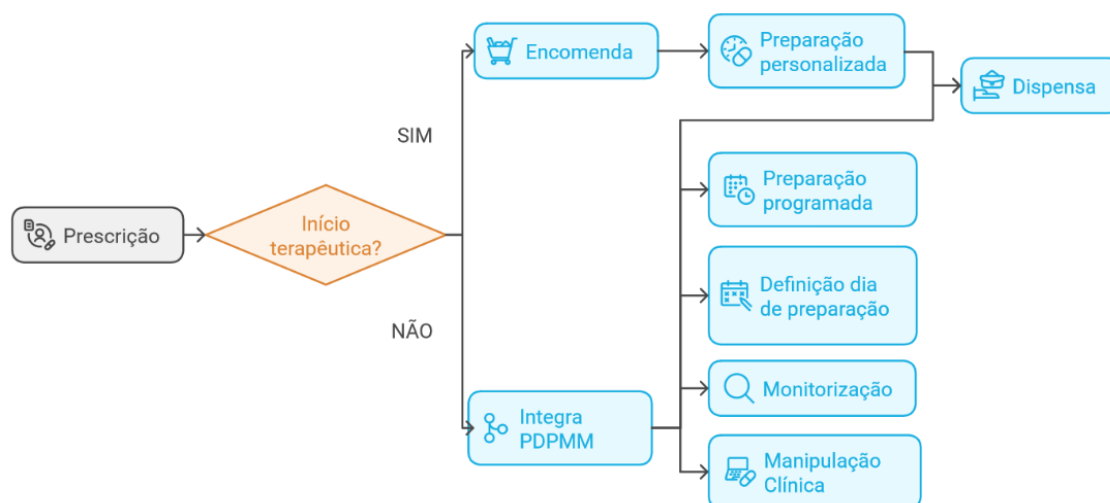


Figura 39 - Fluxograma descritivo do PDPMM dos SF do CHUdSA.

2.5 Conclusões

O presente trabalho visou o desenvolvimento e a caracterização físico-química de geles hidrófilos orais contendo budesonida, destinados ao tratamento tópico da EoE em doentes pediátricos, passíveis de serem preparados sob a forma de medicamentos manipulados nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA).

De acordo com a pesquisa bibliográfica realizada, desenvolveram-se quatro geles orais contendo budesonida na dosagem de 0,25 mg/ml. Os geles #1 e #2 foram formulados para uma utilização mais abrangente e, dado que a EoE também se manifesta em neonatos, desenvolveram-se os geles #3 e #4 destinado especificamente a esta subpopulação pediátrica, omitindo-se a presença de agente conservante, de modo a evitar a toxicidade potencial inerente a estes excipientes nesta faixa etária.

Os geles orais preparados apresentaram características organoléticas adequadas à sua administração por via oral e os materiais de embalagem selecionados garantem rigor posológico das doses administradas.

As características reológicas demonstraram-se adequadas à ação tópica pretendida na mucosa esofágica dos doentes, nomeadamente bioadesividade conferida pelos agentes gelificantes, de modo a proporcionar um contacto duradouro da budesonida com a mucosa inflamada. Neste aspeto, os geles contendo goma xantana evidenciaram maior viscosidade, relativamente aos preparados com metilcelulose.

O estudo da estabilidade abrangeu as características organoléticas, a estabilidade física e a estabilidade química, durante períodos compatíveis com as normas gerais da USP para a atribuição de prazos de utilização de medicamentos manipulados. No que se refere às características organoléticas e à estabilidade física dos geles, não se observaram variações perceptíveis nos parâmetros analisados, com exceção do gel #3, armazenado à temperatura ambiente, no qual foi verificada contaminação microbiológica.

Relativamente à estabilidade química, avaliada através de um método analítico validado no âmbito do presente trabalho, demonstrou-se que os geles #1 e #2, quando armazenados no frigorífico, mantêm estabilidade deste parâmetro durante 35 dias. O gel #3 apresentou estabilidade durante 14 dias, independentemente de ser armazenado à temperatura ambiente ou no frigorífico.

Com base nos resultados dos estudos de estabilidade a que se submeteram os quatro geles orais, atribuíram-se prazos de utilização de 35 dias para os geles #1 e #2,

quando conservados no frigorífico, e de 21 dias, quando conservados à temperatura ambiente. Ao gel #3, armazenado no frigorífico, atribuiu-se um prazo de utilização de 14 dias, e ao gel #4 atribuiu-se um prazo de utilização de 7 dias, independentemente da temperatura de armazenamento.

As técnicas de preparação desenvolvidas permitiram obter geles com a qualidade adequada ao seu uso e demonstraram ser de fácil execução e reprodução, quer em farmácia hospitalar, quer em farmácia comunitária.

Fruto da atividade profissional do autor, que exerce funções de farmacêutico hospitalar no CHUdSA, foi possível proporcionar aos doentes pediátricos com EoE acompanhados nessa instituição acesso às formulações desenvolvidas. Desde 2021, os SF do CHUdSA preparam e dispensam medicamentos manipulados correspondentes aos geles #1 e #2 a doentes pediátricos. Até outubro de 2024, foram preparadas 989 unidades de geles orais para um total de 24 doentes, encontram-se atualmente 12 doentes em tratamento.

Em conclusão, o trabalho desenvolvido permitiu a disponibilização de medicamentos manipulados com características adequadas ao perfil fisiopatológico dos doentes, à via de administração pretendida e, em especial, à ação tópica desejada no tratamento da EoE, preenchendo uma lacuna na terapêutica da doença.

Como nota final, importa referir que o presente trabalho procurou estreitar a relação entre a prática diária da Farmácia Hospitalar e a Academia. No futuro, espera-se que parcerias como a desenvolvida presentemente continuem a beneficiar os doentes, através da disponibilização de soluções terapêuticas personalizadas, focadas nas suas necessidades específicas e com qualidade farmacêutica comprovada por metodologias científicas.

3. Perspetivas futuras

Com base no trabalho realizado, é possível identificar um conjunto de áreas para futuros desenvolvimentos, com o objetivo de complementar e aprofundar o trabalho desenvolvido.

Os estudos de caracterização da estabilidade físico-química podem ser aprofundados, nomeadamente preparando-se diferentes lotes de cada um dos geles, idealmente em triplicado, seguindo os referenciais ICH Q1A (R2) *Stability testing of new drug substances and drug products* (97).

O presente trabalho não visava o estudo microbiológico dos geles, mas, no futuro tais estudos serão necessários, realizando-se estudos de estabilidade microbiológica dos geles.

Relativamente à composição dos geles orais preparados, e considerando que a viscosidade e a adesividade à mucosa esofágica são fatores críticos para a eficácia da budesonida na terapêutica tópica da EoE, poderão ser desenvolvidos estudos nesta área (20,26,27,35).

Por um lado, é importante aprofundar o estudo adesividade dos polímeros utilizados à mucosa esofágica; por outro, investigar polímeros alternativos, ou associações destes, que possam potencialmente aumentar a eficácia terapêutica da budesonida na EoE, podem ser linhas de investigação. Polímeros naturais, como o alginato, a pectina ou o quitosano, ou polímeros sintéticos, como os derivados do ácido acrílico, constituem opções para futuras investigações (98–100).

Poder-se-á também explorar a utilização de novos materiais de acondicionamento. O estudo da compatibilidade das formulações com recipientes contendo dispositivos de medição de volume acoplados (Figura 40), constitui assim uma perspetiva para futuras análises (101).



Figura 40 - Recipiente dispensador de dose medida (101).

Sistemas com dispositivo de medição de volumes como o UnoDose™ (DoseLogix™, Woodstock, Geórgia, EUA), permitem a dispensa de 0,25 ml por cada quarto de volta do botão presente no dispositivo (Figura 41). O erro médio de volume dispensado é de 0,5% ao longo de todo o ciclo do recipiente. Este sistemas permite ainda a preparação do medicamento manipulado, recorrendo a um misturador mecânico, no interior do recipiente de acondicionamento final (102).

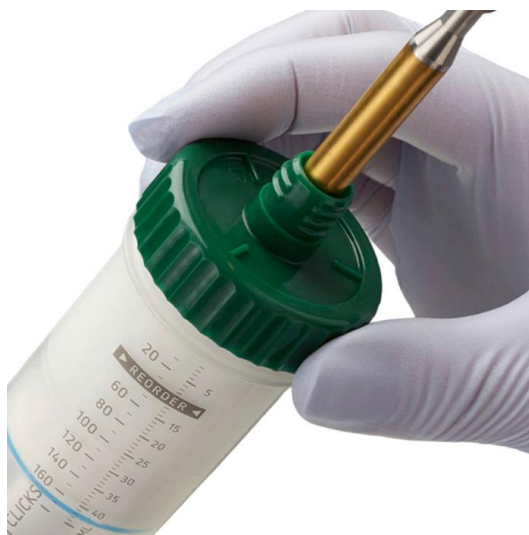


Figura 41 - Sistemas dispensador UnoDose™.

O desenvolvimento de outras formas farmacêuticas, com dosagens personalizadas adaptadas às necessidades dos doentes com EoE, como películas bucais, comprimidos orodispersíveis, comprimidos para chupar ou pastilhas, pode ser explorado (103–105).

Considerando os trabalhos já existentes relativos à preparação de formas farmacêuticas sólidas contendo budesonida, obtidas por tecnologia de impressão 3D em impressoras como a apresentada na Figura 41, o desenvolvimento e a adaptação desta tecnologia às necessidades específicas dos doentes com EoE apresenta-se como uma possível área de estudo (106,107).



Figura 42 – Exemplo de uma impressora 3D de medicamentos (107).

Por último, é importante referir que a colaboração interdisciplinar entre os diversos profissionais de saúde responsáveis pela prestação de cuidados aos doentes com EoE deve continuar a ser aprofundada, unindo conhecimentos clínicos e farmacológicos para o contínuo desenvolvimento de soluções personalizadas, adaptadas às necessidades individuais dos pacientes.

1. Attwood SEA, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia: A distinct clinicopathologic syndrome. *Digest Dis Sci.* janeiro de 1993;38(1):109–16.
2. Gonsalves N. Eosinophilic Esophagitis: History, Nomenclature, and Diagnostic Guidelines. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America.* janeiro de 2008;18(1):1–9.
3. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med.* 22 de outubro de 2015;373(17):1640–8.
4. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, Von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *UEG Journal.* abril de 2017;5(3):335–58.
5. MSD. Corpos estranhos esofágicos. Manual MSD - Versão para profissionais de saúde. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-gastrointestinais/bezoares-e-corpos-estranhos/corpos-estranhos-esof%C3%A1gicos>
6. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* julho de 2011;128(1):3-20.e6.
7. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology.* outubro de 2018;155(4):1022-1033.e10.
8. Kumar S, Choi SS, Gupta SK. Eosinophilic esophagitis: current status and future directions. *Pediatr Res.* setembro de 2020;88(3):345–7.
9. Spergel J, Aceves SS. Allergic components of eosinophilic esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* julho de 2018;142(1):1–8.
10. Arias Á, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of Dietary Interventions for Inducing Histologic Remission in Patients With Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* junho de 2014;146(7):1639–48.
11. Esteves Caldeira L, Limão R, Brás R, Pedro E, Costa C. A real-world characterization of a cohort with eosinophilic esophagitis: looking for severity biomarkers. *Eur Ann Allergy Clin Immunol [Internet].* março de 2023 [citado 14 de novembro de 2024];(online first). Disponível em: <http://www.eurannallergyimm.com/cont/online-first/1206/original-articlebra-realworld-characterization-cohort-with-eosinophilic.asp?pgg=1>
12. Navarro P, Arias Á, Arias-González L, Laserna-Mendieta EJ, Ruiz-Ponce M, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther.* maio de 2019;49(9):1116–25.

13. Ray CM, Buhler K, Ma C. A215 DEFINING THE MODERN GLOBAL INCIDENCE AND PREVALENCE OF EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS IN POPULATION-BASED STUDIES. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 14 de fevereiro de 2024;7(Supplement_1):170–1.
14. Marcelino J, Aguiar R, Duarte F, Costa AC, Pereira-Barbosa M. Eosinophilic esophagitis in Portuguese children: clinical and allergological characterisation. *Clinical & Translational All*. 30 de março de 2015;5(S3):P44.
15. Costa S, Ferreira M, Gonçalves B, Gonçalves R. Eosinophilic Esophagitis. *Acta Med Port*. 31 de maio de 2016;29(5):348–348.
16. Dias JA, Fernandes S, Corujeira S, Trindade E, Tavares M, Murch S. Salbutamol Therapy for Food Impaction in Eosinophilic Oesophagitis. *J pediatr gastroenterol nutr* [Internet]. outubro de 2017 [citado 15 de novembro de 2024];65(4). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/MPG.0000000000001661>
17. A. Muir, G. Falk. Eosinophilic Esophagitis: A Review. *JAMA*. 5 de outubro de 2021;326 13:1310–8.
18. Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *Annals of Internal Medicine*. 5 de maio de 2020;172(9):ITC65–80.
19. Seohyun Ryu, Keumwha Lee, K. Tizaoui, S. Terrazzino, S. Cargnin, M. Effenberger, et al. Pathogenesis of Eosinophilic Esophagitis: A Comprehensive Review of the Genetic and Molecular Aspects. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 30 de setembro de 2020;21. Disponível em: <https://consensus.app/papers/pathogenesis-eosinophilic-esophagitis-comprehensive-ryu/a0922dd9128a5189b7f206a51d7ee9ce/>
20. Low EE, Dellon ES. Review article: Emerging insights into the epidemiology, pathophysiology, diagnostic and therapeutic aspects of eosinophilic oesophagitis and other eosinophilic gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. fevereiro de 2024;59(3):322–40.
21. Schoepfer AM, Safroneeva E. Pharmacologic treatment of eosinophilic esophagitis: efficacious, likely efficacious, and failed drugs. *Inflamm Intest Dis* [Internet]. 26 de julho de 2024 [citado 9 de outubro de 2024]; Disponível em: <https://karger.com/doi/10.1159/000540275>
22. Dr. Falk Pharma GmbH. Jorveza® - Resumo das características do medicamento.
23. Infarmed. Infomed - Base de dados de medicamentos do Infarmed [Internet]. [citado 10 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>
24. Andrae DA, Hanna MG, Magid MS, Malerba S, Andrae MH, Bagiella E, et al. Swallowed Fluticasone Propionate Is an Effective Long-Term Maintenance Therapy for Children With Eosinophilic Esophagitis. *American Journal of Gastroenterology*. agosto de 2016;111(8):1187–97.
25. Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, McGee SJ, Covington J, Moist SE, et al. Efficacy of Budesonide vs Fluticasone for Initial Treatment of Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. julho de 2019;157(1):65-73.e5.

26. Fable JM, Fernandez M, Goodine S, Lerer T, Sayej WN. Retrospective Comparison of Fluticasone Propionate and Oral Viscous Budesonide in Children With Eosinophilic Esophagitis. *J pediatr gastroenterol nutr.* janeiro de 2018;66(1):26–32.
27. Ketchem CJ, Reed CC, Stefanadis Z, Dellon ES. Treatment with compounded fluticasone suspension improves the clinical, endoscopic, and histologic features of eosinophilic esophagitis. *Diseases of the Esophagus.* 12 de julho de 2021;34(7):doaa120.
28. Bonnet M, Dermu M, Roessle C, Bellaiche M, Abarou T, Vasseur V, et al. Formulation of a 3-months Stability Oral Viscous Budesonide Gel and Development of an Indicating Stability HPLC Method. *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy.* 1 de junho de 2018;3(2):91–9.
29. C. Reed C, Fan C, Koutlas N, Stefanadis Z, Eluri, Nicholas J. Shaheen S, S. Dellon E, et al. Compounded Oral Viscous Budesonide is Effective and Provides a Durable Response in Eosinophilic Esophagitis: Reed CC et al. Compounded Budesonide in Eosinophilic Esophagitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research.* 2018;7(1):2509–15.
30. Sanofi Winthrop Industrie. Dupixent® - Resuma das Características do Medicamento.
31. European Medicines Agency. Clinical Trials [Internet]. [citado 10 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://euclinicaltrials.eu/>
32. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM, et al. Viscous Topical Is More Effective Than Nebulized Steroid Therapy for Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* agosto de 2012;143(2):321-324.e1.
33. Barbosa CM. Manipulação Clínica. *Boletim do centro de Informação de Medicamentos.* 2009;Março/Abril:1–4.
34. Molina EV. *Farmacia Pediátrica Hospitalaria.* 1ª. España,: Elsevier España, S.L.; 2011.
35. Casiraghi A, Gennari CG, Musazzi UM, Ortenzi MA, Bordignon S, Minghetti P. Mucoadhesive Budesonide Formulation for the Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Pharmaceutics.* 1 de março de 2020;12(3):211.
36. Olivares J. Budesonida Viscosa. Em Sevilla; 2012.
37. Lucero M. Formulación de budesonida viscosa en esofagitis eosinofílica. Em Sevilla; 2013. Disponível em: <http://www.formulistasdeandalucia.es/ficherosgrandes/symposiumV.pdf>
38. Ip K, Carvalho M, Shan A, Banov D. Physical and Chemical Stability of Budesonide Mucoadhesive Oral Suspensions (MucoLox). *Int J Pharm Compd.* 2017;21(4):322–9.
39. Ey C, Hosselet C, Villon B, Marçon F. Paediatric formulation: budesonide 0.1 mg/mL viscous oral solution for eosinophilic esophagitis using cyclodextrins. *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy.* 1 de junho de 2018;3(2):71–7.
40. Fagron.de. SyrSpend® SF Herstellungsempfehlungen für Wirkstoffe mit globalem Lieferengpass [Internet]. [citado 11 de outubro de 2024]. Disponível em:

https://fagron.de/wp-content/uploads/2023/06/Fagron_SyrSpend-Herstellempfehlungen-05-2024_01.pdf

41. Acofarma. Budesonida - Fichas de Información Técnica [Internet]. [citado 3 de maio de 2023]. Disponível em: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f6673594f10b8362.pdf>
42. Zur E. Eosinophilic Esophagitis Treatment with Oral Viscous Budesonide. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. 2012;16(4).
43. PCCA. MUCOLOX™ (30-4782) [Internet]. Disponível em: <https://pccarx.com/products/PCCAMUCOLOX%E2%84%A2/30-4782/PROPRIETARYBASES>
44. Fagron Academy. SyrSpend SF unflavored [Internet]. Disponível em: [https://assets-global.website-files.com/64104787c37f019158a80f9e/64a5e05a87805aee646ef007_Fagron%20SyrSpend%20SF%20\(Liquid\)%20Unflavored%20%20TDS.pdf](https://assets-global.website-files.com/64104787c37f019158a80f9e/64a5e05a87805aee646ef007_Fagron%20SyrSpend%20SF%20(Liquid)%20Unflavored%20%20TDS.pdf)
45. European Medicines Agency. Reflection paper on the use of methyl and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use [Internet]. 2015 [citado 7 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/use-methyl-propylparaben-excipients-human-medicinal-products-oral-use-scientific-guideline>
46. European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use [Internet]. 2013 [citado 22 de dezembro de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf
47. Kogermann K, Lass J, Nellis G, Metsvaht T, Lutsar I. Age-Appropriate Formulations Including Pharmaceutical Excipients in Neonatal Medicines. *CPD*. 9 de fevereiro de 2018;23(38):5779–89.
48. Cuzzolin L. Neonates exposed to excipients: concern about safety. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*. abril de 2018;7(1):e070112.
49. European Pharmacopoeia Commission. *European Pharmacopoeia*. 11.0. Strasbourg: Council of Europe; 2023.
50. DrugBank Online [Internet]. [citado 1 de outubro de 2024]. Budesonide. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01222>
51. G. Furuta, D. Katzka. Eosinophilic Esophagitis. *The New England journal of medicine*. 25 de novembro de 2021;373 17:1640–8.
52. Barbosa CM. *Formulário Galénico Português*. Centro Tecnológico do Medicamento Associação Nacional das Farmácias; 2001.
53. Allen LV. *The art, science, and technology of pharmaceutical compounding*. 4th ed. Washington, D.C: American Pharmacists Association; 2012. 590 p.
54. Acofarma. Goma Xantan - Fichas de Información Técnica [Internet]. [citado 3 de maio de 2023]. Disponível em: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/fca89f49910a2a5d.pdf>

55. gako unguator PRO [Internet]. [citado 19 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.unguator.com/product/gako-unguator-pro>
56. Acofarma. Metilcelulose - Fichas de Información Técnica [Internet]. [citado 3 de maio de 2023]. Disponível em: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/ffc3aae87c4218f4.pdf>
57. Lyles JL, Martin LJ, Shoda T, Collins MH, Trimarchi MP, He H, et al. Very early onset eosinophilic esophagitis is common, responds to standard therapy, and demonstrates enrichment for CAPN14 genetic variants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. janeiro de 2021;147(1):244-254.e6.
58. Hou S, Hindle M, Byron PR. A stability-indicating HPLC assay method for budesonide. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. janeiro de 2001;24(3):371–80.
59. Gupta M, Bhargava HN. Development and validation of a high-performance liquid chromatographic method for the analysis of budesonide. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. fevereiro de 2006;40(2):423–8.
60. Infarmed. Farmacopeia Portuguesa 9.0. 9.^a ed. Lisboa: Ministério da Saúde; 2008.
61. European Medicines Agency. ICH Q2(R2) Guideline on validation of analytical procedures. Amsterdam; 2023.
62. Merck KGaA,. A Practical Guide to High Performance Liquid Chromatography The life. 2021.
63. Crison Instruments. Medidor PH BASIC 20 [Internet]. Disponível em: <https://www.crisoninstruments.com/es/laboratorio/medidor-de-ph-/medidor-de-ph-de-sobremesa/Medidor-PH-basic-20>
64. NETZSCH Group. Kinexus Prime lab+ [Internet]. Disponível em: <https://analyzing-testing.netzsch.com/en-US/products/rheometers>
65. SEFH. FARMACOTECNIA - BOLETÍN INFORMATIVO. agosto de 2018;8(2):6–10.
66. European Medicines Agency. ICH Q6A specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances - Scientific guideline. 2000.
67. Portaria n.º 594/2004. jun 2, 2004.
68. Allen LV, Bassani GS, Elder Jr EJ, Parr AF. Strength and stability testing for compounded preparations [Internet]. US Pharmacopeia; 2014. Disponível em: <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/FAQs/strength-stability-testing-compounded-preparations.pdf>
69. Nasatto P, Pignon F, Silveira J, Duarte M, Nosedá M, Rinaudo M. Methylcellulose, a Cellulose Derivative with Original Physical Properties and Extended Applications. *Polymers*. 24 de abril de 2015;7(5):777–803.
70. Nsengiyumva EM, Alexandridis P. Xanthan gum in aqueous solutions: Fundamentals and applications. *International Journal of Biological Macromolecules*. setembro de 2022;216:583–604.

71. Rowe RC, editor. Handbook of pharmaceutical excipients. 6. ed. London: APhA, (PhP) Pharmaceutical Press; 2009. 888 p.
72. European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI). Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics [Internet]. [citado 1 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://step-db.ucl.ac.uk/eupfi>
73. Acofarma. Tween 80 - Fichas de Información Técnica [Internet]. [citado 3 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.sefh.es/fichadjuntos/TWEEN80.pdf>
74. Acofarma. Sodio Citrato Dihidratado Cristal - Fichas de Información Técnica [Internet]. [citado 3 de maio de 2023]. Disponível em: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/fb89ea2afbda9ecd.pdf>
75. Acofarma. Acido Citrico - Fichas de Información Técnica [Internet]. [citado 3 de maio de 2023]. Disponível em: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f92d2224c6ec2c8d.pdf>
76. Acofarma. Sacarina Sódica- Fichas de Información Técnica [Internet]. [citado 3 de maio de 2023]. Disponível em: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/producto-quimico/excipientes/sacarina-sodica>
77. Taylor KMG, Aulton ME, editores. Aulton's Pharmaceutics E-Book: The Design and Manufacture of Medicines. Fifth edition. Edinburgh: Elsevier; 2017. 1 p.
78. Acofarma. EDTA Sal Disodica- Fichas de Información Técnica [Internet]. [citado 7 de maio de 2023]. Disponível em: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f06a75fe6522d7a9.pdf>
79. European Medicines Agency. Annex to the European Commission guideline on «Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use» [Internet]. [citado 15 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human-use>
80. Grissinger M. Oral syringes: making better use of a crucial and economical risk-reduction strategy. P T. janeiro de 2013;38(1):5–6.
81. Roessle C, Jacolin C, Thouvenin A, Rochereau A, Boudon O, Storme T. Oral Viscous Gel of Budesonide: Optimised formulation improving productivity [Internet]. 2018. Disponível em: <https://www.gerpac.eu/oral-viscous-gel-of-budesonide-optimised-formulation-improving-productivity>
82. Borra SP, Eswaraiah MC, Reddy GK. Effect of Polysorbate 80 and Particle Size of Budesonide API on In-vitro Dissolution Profiles of Budesonide MUPS Tablets 9 mg. Rese Jour of Pharm and Technol. 2018;11(10):4285.
83. Gustavo González A, Ángeles Herrador M. A practical guide to analytical method validation, including measurement uncertainty and accuracy profiles. TrAC Trends in Analytical Chemistry. março de 2007;26(3):227–38.
84. Malvern Instruments Limited. A Basic Introduction to Rheology [Internet]. 2016 [citado 29 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://cdn.technologynetworks.com/tn/resources/pdf/wp160620basicintrorheology.pdf>

85. Herráez-Domínguez JV, León FGGD, Díez-Sales O, Herráez-Domínguez M. Rheological characterization of two viscosity grades of methylcellulose: an approach to the modeling of the thixotropic behaviour. *Colloid Polym Sci.* outubro de 2005;284(1):86–91.
86. Allen LV. Basics of compounding: potency and stability testing. *Int J Pharm Compd.* 2013;17(3):220–4.
87. United States Pharmacopeia. USP Compounding Standards and Beyond-Use Dates (BUDs) [Internet]. 2019. Disponível em: <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/compounding/usp-bud-factsheet.pdf>
88. Infarmed. Medicamentos Manipulados [Internet]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/31_Medicamentos_Manipulados.pdf/5ae18274-df2c-477b-ad80-100cd4ef8b18?version=1.0
89. Dao H, Lakhani P, Police A, Kallakunta V, Ajjarapu SS, Wu KW, et al. Microbial Stability of Pharmaceutical and Cosmetic Products. *AAPS PharmSciTech.* janeiro de 2018;19(1):60–78.
90. Allen LV. Science & Technology for the Hospital Pharmacist. [citado 26 de setembro de 2024]. pH and Solubility, Stability, and Absorption, Part II. Disponível em: https://compoundingtoday.com/newsletter/science_and_tech_1112.cfm
91. Vázquez-Blanco S, González-Freire L, Dávila-Pousa MC, Crespo-Diz C. pH determination as a quality standard for the elaboration of oral liquid compounding formula. *Farm Hosp.* 1 de novembro de 2018;42(6):221–7.
92. Mendes AD, Tavares M, Lima R, Rocha P. Budesonido Viscoso em Manipulado de Formulação Hospitalar Experiência de um centro terciário. XXXIII Reunião Anual da Sociedade Portuguesa da Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica; 2021 nov 25; Amarante.
93. Mendes AD. A Importância dos Medicamentos Manipulados; Análise da realidade de um Centro Hospitalar Universitário. Em 2023.
94. Mendes AD, Caldeira A, Santos B, Rocha P. The expanding role of compounded medications in a pediatric hospital (2021-2024). *Nascer e crescer - Birth and growth medical journal* [Internet]. 2024;XXXII(Suplemento I). Disponível em: <https://revistas.rcaap.pt/nascercrescer/issue/view/1875/544>
95. Barbosa CM. Manipulação Clínica, Dispensa clínica de Medicamentos Manipulados. *Boletim do Centro de Informação do Medicamento, ROF.* abril de 2009;(88):1–4.
96. Infarmed. Procedimentos de cedência de medicamentos no ambulatório hospitalar.
97. European Medicines Agency. ICH Topic Q 1 A (R2) Stability Testing of new Drug Substances and Products [Internet]. London, UK; 2003. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1a-r2-stability-testing-new-drug-substances-drug-products-scientific-guideline>
98. G.M. Rupesh Kumar, Sd. Jagadeesh Singh M, K. K, Kumar R, Jagadee. Novel Mucoadhesive Polymers –A Review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science.* 2011;

99. Roy S, Pal K, Anis A, Pramanik K, Prabhakar B. Polymers in Mucoadhesive Drug-Delivery Systems: A Brief Note. Designed Monomers and Polymers. janeiro de 2009;12(6):483–95.
100. Figueiras A, Carvalho R, Viegas F. Sistemas mucoadesivos de administração de fármacos na cavidade oral : mecanismo de mucoadesão e polímeros mucoadesivos. Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde. 2007;
101. Medisca. Medisca Devices [Internet]. Disponível em: <https://www.medisca.com/products/categories/devices>
102. SpecializedRX. UnoDose™ Topical Mixing Jar And Metered Dose Applicator/Dispenser [Internet]. Disponível em: <https://specializedrx.com/products/unodose-topical-applicator-25-pack>
103. Council of Europe. Standard Terms. Standard Terms. Disponível em: <https://standardterms.edqm.eu>
104. Greuter T, Hirano I, Dellon ES. Emerging therapies for eosinophilic esophagitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. janeiro de 2020;145(1):38–45.
105. Syverson EP, Hait E. Update on Emerging Pharmacologic Therapies for Patients With Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterol Hepatol (N Y). abril de 2022;18(4):207–12.
106. Magariños-Triviño M, Díaz-Torres E, Suárez-González J, Santoveña-Estévez A, Fariña JB. The Design of Novel 3D-Printed, Moulded, and Oral Viscous Budesonide Formulations for Paediatrics: A Comparative Evaluation of Their Mucoadhesive Properties. Pharmaceutics. 18 de outubro de 2024;16(10):1338.
107. FABRX. Pharmaceutical printers for personalized medicine [Internet]. Disponível em: <https://www.fabrx.co.uk/products>
108. Acofarma. Glicerina - Fichas de Información Técnica [Internet]. [citado 3 de maio de 2023]. Disponível em: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f0652fb8453f4dc1.pdf>
109. Acofarma. Sodio Benzoato - Fichas de Información Técnica [Internet]. [citado 7 de maio de 2023]. Disponível em: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f963b2f9d94fc183.pdf>
110. Acofarma. Nipagin y Nipasol - Fichas de Información Técnica [Internet]. [citado 7 de maio de 2023]. Disponível em: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/fe433ef274cc0c0e.pdf>

5. Anexos

ANEXO I

Caracterização das matérias-primas utilizadas na preparação dos geles orais de budesonida para o tratamento da EoE

I - Metilcelulose

A metilcelulose é um excipiente de ampla utilização nas preparações farmacêuticas orais e tópicas. É utilizada como agentes suspensor ou espessante em preparações líquidas administradas por via oral, recorrendo-se frequentemente à metilcelulose para substituir o xarope comum como veículo isento de açúcares (56,71).

Tabela 39 – Características físico-químicas e tecnológicas da metilcelulose (56,71).

Fórmula molecular	C ₂₀ H ₃₈ O ₁₁
Sinónimos	Metil-éter de celulose, E-461.
Descrição	Polímero derivado da celulose, de aspeto incolor e aderente. Praticamente isento de odor e de sabor. Apresentam um número relativo à viscosidade aproximada, em mPa.s, de uma solução a 2% a 20°C. No presente trabalho, a metilcelulose utilizada tem uma viscosidade de 1500 mPa.s.
Categoria funcional	agente de revestimento, agente emulsivo, agente suspensor, desagregante, aglutinante e espessante.
Incompatibilidades	Incompatível com ácidos fortes e com alguns sais metálicos, que podem causar a precipitação do polímero. A presença de agentes oxidantes fortes também pode comprometer as suas propriedades.

A metilcelulose é um excipiente com baixa toxicidade, apresentando um perfil de segurança favorável que permite a sua utilização em formulações pediátricas (56,71).

II - Goma Xantana

A goma xantana é frequentemente utilizada para aumentar a viscosidade e estabilidade das formas farmacêuticas líquidas. Apresenta compatibilidade com grande número de substâncias ativas e mantém a viscosidade numa grande amplitude térmica e de pH. Os geles de goma xantana apresentam comportamento pseudoplástico, o que lhes transmite características de muco adesividade (54,71).

Tabela 40 - Características físico-químicas e tecnológicas da goma xantana (54,71).

Fórmula molecular	(C ₃₅ H ₄₉ O ₂₉) n
Sinónimos	Goma xantano, Goma de açúcar de milho, E-415.
Descrição	Pó fluido, branco ou branco-amarelado. Solúvel em água, originando soluções viscosas, e praticamente insolúvel em solventes orgânicos. Normalmente produzida por fermentação em cultura pura de <i>Xanthomonas campestris</i> e subsequente purificação.
Categoria funcional	Gelificante, estabilizante, agente suspensor e espessante.
Incompatibilidades	A goma xantana é incompatível com ácidos fortes e álcalis, os quais podem alterar a sua estrutura polimérica e alterar as suas capacidades viscosificantes.

A goma xantana é um excipiente com baixa toxicidade, apresentando um perfil de segurança favorável que permite a sua utilização em formulações pediátricas (54,71).

III - Polissorbato 80

O polissorbato 80 é um agente humectante utilizado na formulação de suspensões orais e parentéricas. Os polissorbatos também podem ser utilizados como agentes solubilizantes para uma variedade de substâncias, incluindo óleos essenciais e vitaminas lipossolúveis (71,73).

Tabela 41 - Características físico-químicas e tecnológicas do polissorbato 80 (71,73).

Fórmula molecular	$C_{64}H_{124}O_{26}$
Sinónimos	Mono-oleato de polioxietileno 80 sorbitano, Tween® 80, E-433.
Descrição	Líquido oleoso límpido, ligeiramente opalescente, incolor ou amarelo-acastanhado. Dispersível em água, etanol anidro, acetato de etilo e metanol. Praticamente insolúvel em óleos gordos e parafina líquida.
Categoria funcional	Agente dispersante; agente emulsivo; tensioativo não iónico; solubilizante; agente suspensor e humectante.
Incompatibilidades	Incompatível com ácidos fortes e bases, além de agentes oxidantes que podem degradar suas propriedades emulsivas

O polissorbato 80 é um excipiente com baixa toxicidade, que apresenta um perfil de segurança favorável para utilização em formulações pediátricas. No entanto, a ingestão diária não deve ser superior a 10 mg/kg e deve evitar-se a sua utilização em recém-nascidos, devido à possibilidade de desenvolvimento de Síndrome E-ferol (71–73).

O polissorbato 80 está presente no gel #2 na concentração de 20 mg/ml. Tendo em conta os volumes do medicamento manipulado utilizados no tratamento da EoE e o facto de esta fórmula não ser destinada a neonatos, considera-se segura a sua utilização.

IV - Sacarina sódica

A sacarina sódica é um excipiente amplamente utilizado como edulcorante em preparações orais farmacêuticas. A sua capacidade adoçante é, aproximadamente, 300 a 600 vezes superior à da sacarose, sendo utilizada, na via oral, em concentrações entre 0,04% e 0,6% (m/V) (53,55).

Considerada de baixa toxicidade, quando utilizada em pequenas quantidades, a sua utilização em excesso pode ser prejudicial, principalmente em crianças com histórico de sensibilidade a edulcorantes artificiais. A ingestão máxima diária recomendada de sacarina é de 2,5 mg/kg (71,72,76) .

Tabela 42 - Características físico-químicas e tecnológicas da sacarina sódica (71,76).

Fórmula molecular	C ₇ H ₄ NNaO ₃ S
Sinónimos	o-benzossulfimida de sódio, sacarina solúvel. glusídeo solúvel, E-954
Descrição	Pó cristalino branco, inodoro ou levemente aromático, com sabor intensamente doce e um leve retrogosto amargo ou metálico, percecionado por cerca de 25% da população. O retrogosto pode ser mascarado através da combinação com outros adoçantes.
Categoria funcional	Edulcorante
Incompatibilidades	Sais minerais

A sacarina sódica encontra-se presente na composição do gel #1 e do gel #2, na concentração de 0,1 mg/ml. Tendo em conta os volumes do medicamento manipulado utilizados no tratamento da EoE e o facto de esta fórmula não ser destinada a neonatos, considera-se segura a sua utilização.

V - Glicerina

A glicerina é uma matéria-prima de ampla utilização na tecnologia farmacêutica sendo utilizadas como excipiente em diversas formulações, incluindo soluções orais, oftálmicas, tópicas e parentéricas. Nas preparações líquidas orais utiliza-se como um solvente, co-solvente, agente humectante, edulcorante e conservante (71,108).

A glicerina é geralmente considerada não tóxica e não irritante, sendo amplamente utilizada em formulações pediátricas, não devendo, para esta população, exceder 1,5 g/kg por dia. Quando utilizada em quantidades elevadas pode causar cefaleia, mucosite, diarreia e distúrbios eletrolíticos (71,72,108).

A glicerina, quando utilizada, apresenta-se na concentração de 5% (m/V). Tendo em conta os volumes do medicamento manipulado utilizados no tratamento da EoE considera-se segura a sua utilização (72).

A Glicerina é um excipiente de declaração obrigatória na rotulagem das formas farmacêuticas administradas por via oral (79).

Tabela 43 - Características físico-químicas e tecnológicas da glicerina (71,72,108).

Fórmula molecular	C ₃ H ₈ O ₃
Sinónimos	Glicerol, E422, álcool glicérico, 1,2,3-propanotriol.
Descrição	A glicerina é um líquido claro, incolor, inodoro e viscoso, com um sabor adocicado, com aproximadamente 0,6 vezes mais doce que a sacarose. É altamente higroscópica e solúvel em água e álcool.
Categoria funcional	Conservante antimicrobiano, emoliente, humectante, solvente, plastificante e edulcorante.
Incompatibilidades	A glicerina pode reagir explosivamente quando misturada com agentes oxidantes fortes, como o permanganato de potássio e o ácido nítrico.

VI - Ácido Cítrico

O ácido cítrico é um excipiente utilizado frequentemente em formulações farmacêuticas e produtos alimentares, principalmente para ajustar o pH. Utiliza-se frequentemente na preparação de soluções tampão e para intensificar o sabor cítrico nas preparações líquidas orais (71,75).

Tabela 44 - Características físico-químicas e tecnológicas do ácido cítrico (71,75).

Fórmula molecular	C ₆ H ₈ O ₇
Sinónimos	E330, ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico.
Descrição	Pó cristalino branco ou esbranquiçado, podendo apresentar cristais ou grânulos incolores. Muito solúvel em água, facilmente solúvel em 96% de etanol.
Categoria funcional	Agente acidificante, antioxidante, tampão, quelante, intensificador de sabor e conservante.
Incompatibilidades	O ácido cítrico é incompatível com carbonatos e bicarbonatos alcalinos e de metais alcalinos, agentes oxidantes, bases fortes e nitratos. É potencialmente explosivo quando combinado com nitratos metálicos.

O ácido cítrico é um excipiente considerado seguro. No entanto, a ingestão excessiva pode causar erosão dentária e aumentar a absorção intestinal de alumínio (71,75).

VII - Citrato de sódio

O citrato de sódio é um excipiente com ampla utilização na preparação de formulações farmacêuticas, principalmente como regulador do pH e quelante (71,74).

Tabela 45 - Características físico-químicas e tecnológicas do citrato de sódio (71,74).

Fórmula molecular	$C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$
Sinónimos	Citrato de sódio dihidratado, Sal trissódico de ácido cítrico, E331, CITRATO Trissódico Citrato.
Descrição	Cristais inodoros e incolores, ou pó cristalino branco com sabor salino e refrescante. O citrato de sódio é ligeiramente deliquescente em ambientes húmidos e eflorescente em ar seco e quente. Pode ser encontrado nas formas di-hidratada e anidra.
Categoria funcional	Agente alcalinizante, tampão, agente emulsivo, quelante.
Incompatibilidades	As soluções aquosas de citrato de sódio são ligeiramente alcalinas e reagem com substâncias ácidas, podendo precipitar sais de alcaloides e citratos de cálcio e estrôncio. O citrato de sódio também é incompatível com agentes oxidantes e redutores.

A utilização, em pediatria, de citrato de sódio é considerada segura e não apresenta toxicidade relevante (71,74).

VIII - Benzoato Sódio

O benzoato de sódio é utilizado principalmente como conservante, devido às suas propriedades antibacterianas e antifúngicas. A sua atividade conservante é dependente do pH, apresentando eficácia antimicrobiana quando utilizado em

concentrações entre 0,02 e 0,5%, nos medicamentos administrados por via oral (45,71,72,109).

Tabela 46 - Características físico-químicas e tecnológicas do benzoato de sódio (71,109).

Fórmula molecular	C ₇ H ₅ NaO ₂
Sinónimos	Benzoato de soda, E211, benzeno carboxilato de sódio.
Descrição	Pó cristalino branco ou granular ligeiramente higroscópico, inodoro ou com leve odor de benzaldeído. Tem um sabor levemente doce e salino. É solúvel em água e em solução saturada a 25°C apresenta pH de aproximadamente 8.
Categoria funcional	Conservante, lubrificante.
Incompatibilidades	O benzoato de sódio é incompatível com sais de metais pesados, como prata, chumbo e mercúrio. Também reage com sais de ferro e cálcio, além de interagir com surfactantes não iónicos, o que pode reduzir sua eficácia como preservativo.

A utilização do benzoato de sódio é geralmente considerada segura. No entanto, quantidades elevadas podem ser tóxicas para a população pediátrica, devendo-se limitar a ingestão a 5 mg/kg/dia. A utilização em neonatos deve ser evitada devido ao risco de desenvolvimento de icterícia (45,71,72,109).

O benzoato de sódio está presente no gel #1 na concentração de 1,9 mg/ml. Tendo em conta os volumes do medicamento manipulado utilizados no tratamento da EoE e o facto de esta fórmula não ser destinada a neonatos, considera-se segura a sua utilização.

O benzoato de sódio é um excipiente de declaração obrigatória na rotulagem das formas farmacêuticas administradas por via oral (79).

IX - EDTA dissódico

O EDTA dissódico é um excipiente utilizado como agente quelante em várias formulações farmacêuticas, sendo utilizado em concentrações entre 0,005 e 0,1%

(m/V). A sua principal função é quelar íons metálicos divalentes e trivalentes, prevenindo a oxidação e degradação das substâncias ativas (71,78).

Tabela 47 - Características físico-químicas e tecnológicas do EDTA dissódico (71,78).

Fórmula molecular	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ Na ₂ O ₈
Sinónimos	Edetato dissódico, ácido etilenodiaminotetraacético dissódico, E386.
Descrição	O EDTA dissódico é um pó cristalino branco, inodoro, com um ligeiro sabor ácido. É solúvel em água e praticamente insolúvel em etanol a 96%.
Categoria funcional	Agente quelante e sinérgico de antioxidantes.
Incompatibilidades	O EDTA dissódico é incompatível com bases fortes, agentes oxidantes fortes, e catiões metálicos como cobre e níquel.

É um excipiente considerado seguro para as populações pediátricas, dentro do intervalo de concentrações utilizadas em formulações farmacêuticas (71,78).

X - Metilparabeno

O metilparabeno é amplamente utilizado como conservante em preparações farmacêuticas, cosméticas e alimentares. Apresenta atividade antimicrobiana numa gama alargada de pH e nas preparações para a via oral utiliza-se em concentrações entre 0,015% e 0,2% (m/V). É habitualmente utilizado em combinações com outros parabenos, para ampliar o espectro de atividade antimicrobiana (45,71,72,110).

O metilparabeno é um excipiente considerado seguro, nas concentrações utilizadas em preparações farmacêuticas. No entanto, alguns indivíduos podem apresentar reações de hipersensibilidade. Na população pediátrica a ingestão máxima diária é de 10 mg/kg. A utilização em neonatos deve ser evitada devido ao risco de desenvolvimento de icterícia (45,71,72,110).

Tabela 48 - Características físico-químicas e tecnológicas do metilparabeno (71,110).

Fórmula molecular	C ₈ H ₈ O ₃
Sinónimos	Parahidroxibenzoato de metilo, Nipagin, E-218.
Descrição	O metilparabeno é um pó cristalino branco ou quase branco, inodoro ou com um leve odor característico. Muito pouco solúvel em água e facilmente solúvel em etanol e metanol.
Categoria funcional	Conservante antimicrobiano.
Incompatibilidades	O metilparabeno é incompatível com bases fortes e ácidos fortes, bentonite, talco sorbitol e alginato de sódio. Os agentes tensioativos podem reduzir a atividade do metilparabeno. Pode ocorrer absorção de metilparabeno na parede de recipientes de plástico.

O metilparabeno encontra-se presente no gel #2, na concentração de 0,8 mg/ml. Tendo em conta os volumes do medicamento manipulado utilizados no tratamento da EoE e o facto de esta fórmula não ser destinada a neonatos, considera-se segura a sua utilização.

O metilparabeno é um excipiente de declaração obrigatória na rotulagem das formas farmacêuticas administradas por via oral (79).

XI - Propilparabeno

O propilparabeno é amplamente utilizado como conservante em preparações farmacêuticas. Apresenta atividade antimicrobiana numa gama alargada de pH e nas preparações para a via oral utiliza-se em concentrações entre 0,01% e 0,02% (m/V). É utilizado em combinações com outros parabenos para ampliar o espectro de atividade antimicrobiana (45,71,72,110).

É um excipiente considerado seguro nas concentrações utilizadas em preparações farmacêuticas. No entanto, alguns indivíduos podem apresentar reações de hipersensibilidade. Na população pediátrica a ingestão máxima diária aconselhada é de 2 mg/kg. A utilização em neonatos deve ser evitada devido ao risco de desenvolvimento de icterícia (45,71,72,110).

Tabela 49 - Características físico-químicas e tecnológicas do propilparabeno (71,72,110).

Fórmula molecular	C ₁₀ H ₁₂ O ₃
Sinónimos	Parahidroxibenzoato de propilo, Nipasol, E-216.
Descrição	Pó cristalino branco ou quase branco, inodoro ou com um leve odor característico. Muito pouco solúvel em água e facilmente solúvel em etanol e metanol.
Categoria funcional	Conservante antimicrobiano.
Incompatibilidades	A atividade do propilparabeno é reduzida pela presença agentes tensioativos não iónicos e silicatos de magnésio. A absorção de metilparabeno na parede de recipientes de plástico já foi reportada.

O propilparabeno encontra-se presente na composição do gel #2, na concentração de 0,2 mg/ml. Tendo em conta os volumes do medicamento manipulado utilizados no tratamento da EoE e o facto de esta fórmula não ser destinada a neonatos, considera-se segura a sua utilização.

O propilparabeno é um excipiente de declaração obrigatória na rotulagem das formas farmacêuticas administradas por via oral (79).

XII - Propilenoglicol

O propilenoglicol é um excipiente utilizado como solvente, co-solvente e conservante nas preparações farmacêuticas. Tem propriedades conservantes, especialmente quando associado a parabenos. Por via oral utiliza-se habitualmente em concentrações compreendidas entre 10 e 25% (71,72).

A ingestão máxima diária aconselhada é de 1 mg/kg para neonatos, 50 mg/kg, para crianças de 1 mês até aos 4 anos e 500 mg/kg para a restante população pediátrica (71,72).

O propilenoglicol está presente no gel #2. Tendo em conta os volumes do medicamento manipulado utilizados no tratamento da EoE e o facto de esta fórmula não ser destinada a neonatos, considera-se segura a sua utilização.

Tabela 50 - Características físico-químicas e tecnológicas do propilenoglicol (71,72).

Fórmula molecular	C ₃ H ₈ O ₂
Sinónimos	1,2-Propanodiol, 2-Hidroxiopropanol, Metiletilenoglicol, E-1520.
Descrição	Líquido viscoso, límpido, incolor e higroscópico. É miscível com água e com etanol a 96%.
Categoria funcional	Solvente, co-solvente, conservante, humectante e plastificante.
Incompatibilidades	O propilenoglicol é incompatível com reagentes oxidantes como permanganato de potássio.

O propilenoglicol é um excipiente de declaração obrigatória na rotulagem das formas farmacêuticas administradas por via oral (79).

XIII - Água Purificada

A água é o solvente universal utilizado na maioria das formulações farmacêuticas. Para utilização por via oral o grau de qualidade mínimo da água corresponde à água purificada (71).

Tabela 51 - Características físico-químicas e tecnológicas da água purificada (71).

Fórmula molecular	H ₂ O
Sinónimos	Água, óxido de di-hidrogénio.
Descrição	Líquido límpido, incolor, inodoro e insípido.
Categoria funcional	Solvente
Incompatibilidades	A água pode originar degradação por hidrólise de excipientes e substâncias ativas, principalmente a temperaturas elevadas. Pode originar reações violentas com metais alcalinos.

ANEXO II

Protocolo para o estudo da estabilidade de geles orais

Medicamento Manipulado: _____

Composição: _____

Bibliografia: _____

Data de Preparação: _____ Lote: _____

Prazo de utilização atribuído: _____ Temp. Armaz.: _____

(Observação: indicar NA quando não for possível avaliar o parâmetro.)

- **Características Organoléticas**

Especificação: _____

Cor

Dia 0	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28	Dia 35

Odor

Dia 0	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28	Dia 35

Aspetto:

Dia 0	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28	Dia 35

- **Retração de volume**

Verificar na escala da seringa se ocorreu alteração de volume.

Dia 0	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28	Dia 35

- **Separação de líquido do gel (sinérese)**

Verificar a ausência de separação de líquido do gel. (Espalhar uma pequena quantidade de amostra numa superfície escura, observar com uma lupa a ausência de separação de líquido do gel)

Dia 0	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28	Dia 35

- **Tempo de Sedimentação**

a) Agitar a preparação; b) Adicionar uma amostra num tubo de ensaio; c) Agitar novamente a preparação; d) Aguardar até que sedimento completamente. O tempo de sedimentação deve ser superior a 1 min.

Dia 0	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28	Dia 35

- **Redispersibilidade**

Esperar as partículas da preparação sedimentem completamente, agitando para comprovar que se redispersam corretamente. (Verificar ocorrência de fenómenos de "caking")

Dia 0	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28	Dia 35

- **Homogeneidade**

Verificar a ausência de aglomerados. (Agitar (se necessário) e colocar uma gota sob superfície escura, observar com uma lupa a ausência de aglomerados)

Dia 0	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28	Dia 35

- **Crescimento de cristais**

Por observação direta detetar formação de cristais no seio do gel.

Dia 0	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28	Dia 35

- **pH**

Agitar e medir o pH com tira reativa ou por potenciometria.

Dia 0	Dia 7	Dia 14	Dia 21	Dia 28	Dia 35

Observações

--

Conclusão:

--

Farmacêutico Responsável: _____ Nº Mec. : _____

Data: ____/____/____

ANEXO III

Anova: factor único

SUMÁRIO

<i>Grupos</i>	<i>Contagem</i>	<i>Soma</i>	<i>Média</i>	<i>Variância</i>
Coluna 1	3	13,2255	4,4085	0,000608
Coluna 2	3	13,4144	4,471467	0,006135

ANOVA

<i>Fonte de variação</i>	<i>SQ</i>	<i>gl</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>valor P</i>	<i>F crítico</i>
Entre grupos	0,005947	1	0,005947	1,764025	0,254838	7,708647
Dentro de grupos	0,013486	4	0,003371			
Total	0,019433	5				

SUMÁRIO

<i>Grupos</i>	<i>Contagem</i>	<i>Soma</i>	<i>Média</i>	<i>Variância</i>
Coluna 1	3	26,4221	8,807367	0,009003
Coluna 2	3	26,2968	8,7656	0,000781

ANOVA

<i>Fonte de variação</i>	<i>SQ</i>	<i>gl</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>valor P</i>	<i>F crítico</i>
Entre grupos	0,002617	1	0,002617	0,534848	0,505113	7,708647
Dentro de grupos	0,01957	4	0,004892			
Total	0,022186	5				

SUMÁRIO

<i>Grupos</i>	<i>Contagem</i>	<i>Soma</i>	<i>Média</i>	<i>Variância</i>
Coluna 1	3	39,5369	13,17897	0,006425
Coluna 2	3	39,5746	13,19153	0,004532

ANOVA

<i>Fonte de variação</i>	<i>SQ</i>	<i>gl</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>valor P</i>	<i>F crítico</i>
Entre grupos	0,000237	1	0,000237	0,043236	0,845439	7,708647
Dentro de grupos	0,021915	4	0,005479			
Total	0,022152	5				