

**Desenvolvimento de uma formulação para  
administração intranasal de perampanel de  
ação prolongada**  
**Experiência Profissionalizante na vertente de  
Investigação, Farmácia Hospitalar e Farmácia  
Comunitária**  
Versão final após defesa

**Sara Margarida Lourenço Lopes**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Farmacêuticas**  
(mestrado integrado)

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Doutora Adriana Oliveira dos Santos  
Coorientador: Prof. Doutor Gilberto Lourenço Alves  
Coorientadora: Mestre Sara Alexandra Meirinho

**janeiro de 2023**



## **Declaração de Integridade**

Eu, Sara Margarida Lourenço Lopes, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39800 do curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridade da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 17/01/2023



# **Dedicatória**

*Aos meus avós.*



# Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Adriana Santos a competência na orientação e a disponibilidade. Agradeço de igual modo ao meu coorientador Professor Doutor Gilberto Alves.

À Sara, minha querida homónima e minha coorientadora, por tantas horas do meu lado, todo o carinho e toda a ajuda.

A toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins, coordenados pelo Dr. Jorge Aperta, por toda a amabilidade com que me receberam e por tudo o que me ensinaram. Agradeço, em especial, ao Dr. António, Dra. Cristina e Dra. Célia por despertarem o bichinho da farmácia hospitalar em mim, vou levar-vos sempre como um exemplo de profissionalismo e excelência.

À equipa da farmácia São João, à Dra. Dina, ao Alexandre, à Catarina e à Cátia, por me ensinarem que, com uma equipa como a vossa, até os dias mais complicados parecem mais fáceis. Obrigada por partilharem o bom e o mau comigo.

Aos meus pais e ao meu irmão, por serem a minha força e nunca me deixarem desistir mesmo quando tudo corria menos bem. À minha mãe, por ser o meu apoio, a minha enfermeira particular, médica, professora, psicóloga e tudo mais. Ao meu pai, por tantas viagens e por nunca me deixar desanimar. Ao Sérgio, por ser o meu confidente, entender todos os meus problemas e ser o meu apoio a todas as horas.

Ao David, obrigada por acreditares em mim mesmo quando eu não acredito. Obrigada por todo o amor e por seres parte de mim.

Ao eterno prédio da Santa Eufémia, pelas conversas à janela e os berros pela casa. Obrigada à Inês Santos, Inês Marreiros e Lara. As melhores companheiras de estudo e de festas.

Aos amigos que a Covilhã me trouxe, Miguel, Carlos, Bruna, Zeca, Carolina, Tinoco, Catarina e Ricardo, obrigada por estarem ao meu lado e tornarem o meu caminho muito mais feliz e divertido.

Aos amigos desde sempre, Tiago, Maria, Sara, Adriana e Madalena. Obrigada por, mesmo ao longe, terem sempre uma palavra de carinho.

Ao Kaire Ictus, por me manterem sempre os pés na terra e nunca me deixarem esquecer de quem sou e no que acredito. Sempre serão uma parte muito importante da minha vida.

A todos os que me acompanharam nesta caminhada e que foram fundamentais para que chegasse a este ponto, um enorme obrigada.

# Resumo

O presente trabalho encontra-se dividido em três capítulos. O primeiro capítulo é referente ao trabalho da vertente de investigação em Ciências Farmacêuticas, desenvolvido no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (CICS-UBI). O segundo capítulo relata a minha experiência em farmácia hospitalar na Unidade Local de Saúde da Guarda. Para finalizar, o terceiro capítulo descreve a minha experiência em farmácia comunitária na farmácia São João na Covilhã.

A epilepsia é uma doença que afeta uma grande percentagem da população mundial. O seu tratamento pode ser crónico ou agudo, sendo que o crónico é normalmente caracterizado por antiepiléticos administrados por via oral, que o doente toma diariamente, e o agudo por um tratamento por via intravenosa administrado em caso de uma crise epilética. No entanto, ambas as formas de tratamento têm desvantagens relativamente à sua via de administração. Para tentar ultrapassar essas desvantagens já se encontram descritos na literatura tratamentos por via nasal.

O perampanel é um fármaco antiepilético muito potente, já comercializado para administração oral. O facto de ser muito potente faz com que uma menor dose seja necessária para que o efeito terapêutico seja atingido, o que o faz um ótimo candidato a administração intranasal. Porém tem o problema de ter baixa solubilidade aquosa o que o torna num desafio à formulação para administração por esta via. A equipa de investigação já desenvolveu uma formulação para administrar este fármaco por via intranasal com resultados promissores. Esta formulação usa a tecnologia SMEDD (sistema automicroemulsivo, do Inglês *self-microemulsifying drug delivery*) que aumenta a biodisponibilidade de fármacos, especialmente os que tem baixa solubilidade aquosa. Considerou-se então otimizar esta formulação com o objetivo de conseguir que a concentração do perampanel se mantivesse dentro do intervalo terapêutico por mais tempo.

Como estratégia de promoção do direcionamento para o cérebro por via direta foi testada a incorporação de quitosano ou albumina na fase aquosa. Os resultados obtidos foram promissores, obtendo-se valores de tamanhos de gotículas nanométricos, sendo porém relativamente heterogéneos. A osmolalidade das formulações também foi alta para administração nasal, mas a viscosidade das formulações foi adequada para este sistema de entrega. Estas formulações tiveram bons resultados em ensaios *in vitro* de libertação

e de biodisponibilidade *in vivo*, prolongado o tempo em que o perampanel permaneceu no cérebro em concentrações terapêuticas. Assim, estes resultados podem ser ponto de partida para outros trabalhos de investigação.

No segundo capítulo é relatado o estágio no Hospital Sousa Martins, parte da unidade Local de Saúde da Guarda que decorreu entre os dias 14 de fevereiro e 01 de abril de 2022 sob a orientação do Dr. Jorge Aperta. Apresenta o que foi apreendido ao longo das 7 semanas de estágio acerca da gestão de uma farmácia hospitalar e todo o trabalho desenvolvido pelo farmacêutico hospitalar. Este estágio permitiu ter um primeiro contacto com a farmácia hospitalar e ter um contacto com uma equipa multidisciplinar que trabalha sempre em prol do doente.

O terceiro capítulo resume a experiência em farmácia comunitária na farmácia São João na Covilhã entre os dias 04 de abril e 24 de junho de 2022 sob a orientação da Dra. Dina Esteves. Relata o dia a dia de um farmacêutico comunitário e alguns dos desafios que esta área apresenta como, por exemplo, a gestão de uma farmácia e a dispensa de medicamentos e todas as responsabilidades que isso acarreta. É um estágio muito importante para a minha formação e é uma linha condutora no mundo do trabalho.

## **Palavras-chave**

Perampanel; Albumina; Administração Intranasal; Farmácia Hospitalar; Farmácia Comunitária.

# Abstract

This paper is divided into three chapters. The first chapter describes the research work in Pharmaceutical Sciences, developed at the Health Sciences Research Centre of the University of Beira Interior (CICS-UBI). The second one reports the experience in hospital pharmacy at Local Health Unit of Guarda. Finally, the third one describes my experience in Community Pharmacy at São João Pharmacy in Covilhã.

Epilepsy is a disease that affects a significant percentage of the population worldwide. Its treatment can be either chronic or acute, the chronic being usually characterized by antiepileptics administered orally, taken daily by the patient, and the acute by an intravenous administration in case of an epileptic seizure. However, both forms of treatment have disadvantages with regard to their route of administration. To solve these disadvantages intranasal administration has already been described in the literature.

Perampanel is a very potent antiepileptic drug already marketed for oral administration. The fact that it is very potent means that a lower dose is necessary for the therapeutic effect to be achieved, which makes it a great candidate for intranasal administration. However, it has the problem of having low aqueous solubility which makes it a challenge to this route. The research team has already developed a formulation to deliver this drug intranasally with promising results. This formulation uses SMEDD technology (self-microemulsifying drug delivery system) that increases the bioavailability of drugs, especially those with low aqueous solubility. In this work was considered to optimize this formulation with the objective that the concentration of perampanel remains within the therapeutic range for a longer time.

As strategy to promote direct pathway to the brain, it was tested the incorporation of chitosan or albumin in the aqueous phase was tested. The results obtained are promising, being obtained nanometric droplet size between, although relatively heterogeneous. The osmolality of the formulations is also considered high for nasal administration; however, the viscosity of the formulations is adequate for this delivery system. These formulations performed well *in vitro* release and *in vivo* bioavailability assays, prolonging the time in which perampanel remained within therapeutic concentrations in the brain. Thus, these results can be a starting point for other research works.

The second chapter reports the internship at Hospital Sousa Martins, part of the Local Health Unit of Guarda, which took place between February 14th and April 1st of 2022, under the guidance of Dr. Jorge Aperta. It presents what was learned during the 7 weeks of internship about the management of a hospital pharmacy and all the work developed by the hospital pharmacist. This internship allowed me to have a first contact with hospital pharmacy and with a multidisciplinary team that works for the patient.

The third chapter summarizes the experience in community pharmacy at the São João pharmacy in Covilhã between April 4th and June 24th of 2022 under the guidance of Dr. Dina Esteves. It reports the daily life of a community pharmacist and some of the challenges that this area presents. It was very important for my education and it is a reference for future jobs.

## **Keywords**

Perampanel; Albumin; Intranasal; Hospital pharmacy; Community pharmacy.

# Índice

Lista de Figuras	xix
Lista de Tabelas	xxi
Lista de Acrónimos	xxiii
Capítulo I	1
1. Introdução	1
1.1. Administração de fármacos por via intranasal	2
1.2. Características de formulações para a via intranasal	3
1.3. Estratégias para aumentar a biodisponibilidade de fármacos para administração nasal	5
1.3.1. Albumina	5
1.3.2. Quitosano	5
1.4. Sistema <i>self-microemulsifying drug delivery</i>	5
1.5. Antiepiléticos para administração nasal	6
1.5.1. Perampanel	7
2. Objetivo	8
3. Materiais e métodos	8
3.1. Materiais	8
3.2. Preparação das soluções intermédias	9
3.3. Preparação das formulações	9
3.4. Medição do tamanho de gotícula	10
3.5. Medição da osmolalidade	10
3.6. Medição da viscosidade	11
3.7. Ensaio de libertação	11
3.8. Ensaio <i>in vivo</i>	12
3.8.1. Administração e recolha das amostras	12
3.8.2. Análise das amostras	12
3.9. Análise estatística	13

4.	Resultados e Discussão	14
4.1.	Otimização da formulação	14
4.2.	Viscosidade	18
4.3.	Ensaio de libertação	21
4.4.	Osmolalidade	22
4.5.	Ensaio <i>in vivo</i>	23
4.5.1.	Parte I	23
4.5.2.	Parte II	24
5.	Considerações finais	26
	Capítulo II	29
	Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar	29
1.	Introdução	29
2.	Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos	29
2.1.	Caracterização da ULSG	29
2.2.	Contextualização dos Serviços Farmacêuticos	30
2.2.1.	Localização	30
2.2.2.	Espaço físico	30
2.2.3.	Período de funcionamento	32
2.2.4.	Recursos humanos	32
3.	Circuito do medicamento	32
3.1.	Aprovisionamento	32
3.1.1.	Seleção e aquisição	32
3.2.	Receção e conferência de produtos adquiridos	33
3.3.	Armazenamento	34
3.3.1.	Controlo de stocks e prazos de validade	35
4.	Distribuição	36
4.1.	Distribuição tradicional com base em stocks pré-definidos	36
4.2.	Distribuição de reposição de stocks nivelados predefinidos	36
4.3.	Distribuição individual diária em dose unitária	37

4.4.	Distribuição de medicamentos a doentes em ambulatório	38
4.5.	Distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial	39
4.5.1.	Psicotrópicos e estupefacientes	39
4.5.2.	Hemoderivados	40
5.	Cuidados primários	41
6.	Preparação e Controlo de produtos farmacêuticos	42
6.1.	Manipulação de fármacos citotóxicos	42
6.2.	Manipulação de preparações não estéreis	44
6.3.	Reembalagem em Dose unitária e Rotulagem	46
7.	Gases medicinais	46
8.	Nutrição artificial	47
9.	O papel do farmacêutico na monitorização terapêutica	47
9.1.	Acompanhamento da visita médica	47
9.2.	Farmacovigilância	48
9.3.	Farmacocinética clínica	49
9.4.	Participação em comissões técnicas do hospital	50
10.	Prestação de informações relativas aos medicamentos	51
11.	Formação	51
12.	Gabinete de ensaios clínicos	51
13.	Considerações finais	52
Capítulo III		55
Estágio Curricular em Farmácia Comunitária		55
1.	Introdução	55
2.	Organização da Farmácia	56
2.1.	As farmácias Holon	56
2.2.	Localização e Horário de funcionamento	56
2.3.	Recursos Humanos	56
2.4.	Espaço Físico	57
2.4.1.	Espaço Exterior	57

2.4.2.	Espaço Interior	57
2.4.3.	Área de atendimento	57
2.4.3.1.	Armazenamento primário e área de receção de encomendas	58
2.4.3.2.	Gabinete de atendimento	59
2.4.3.3.	Piso inferior da farmácia	59
2.5.	Recursos Informáticos	59
3.	Informação e documentação científica	60
4.	Medicamentos e outros produtos de saúde	61
5.	Aprovisionamento e armazenamento	62
5.1.	Fornecedores e realização de encomendas	62
5.1.1.	Encomendas aos distribuidores grossistas	63
5.1.1.1.	Encomendas diárias	63
5.1.1.2.	Encomendas instantâneas	63
5.1.2.	Via verde do medicamento	63
5.1.3.	Transferências entre farmácias	64
5.2.	Receção de encomendas	64
5.3.	Devoluções	64
5.4.	Armazenamento	65
5.4.1.	Prazos de validade	65
5.4.2.	Temperatura e Humidade	65
6.	Atendimento e Dispensa de Medicamentos de Uso Humano	66
6.1.	Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica	66
6.1.1.	Dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos	68
6.1.2.	Regimes de Participação e complementaridades	69
6.2.	Dispensa de proximidade de medicamentos hospitalares	70
7.	Automedicação	70
8.	Farmacovigilância	71
9.	Aconselhamento de outros produtos de saúde	72
9.1.	Produtos dietéticos infantis	72

9.2.	Produtos para alimentação especial	72
9.3.	Fitoterapia	73
9.4.	Suplementos nutricionais	73
9.5.	Produtos de dermofarmácia	74
9.6.	Medicamentos de uso veterinário	74
9.7.	Dispositivos médicos	75
10.	Medicamentos manipulados	75
11.	Outros serviços	76
11.1.	<i>Check</i> Saúde	76
11.2.	Administração de injetáveis e vacinas	77
11.3.	Serviço do pé diabético	77
11.4.	Programa de troca de seringas	78
12.	Projetos na comunidade	78
13.	VALORMED	78
14.	Contabilidade e gestão	79
14.1.	Receituário e faturação	79
15.	Considerações finais	80
	Referências Bibliográficas	81



# Lista de Figuras

Figura 1 – Tamanho de gotículas e índice de polidispersão (PDI) nas formulações com uma concentração final de 35% na fase aquosa contendo diferentes concentrações de albumina dissolvida em ácido acético 1% (v/v) ou tampão fosfato 20 mM pH 7. ....	15
Figura 2 – Comparação dos tamanhos de gotículas e índice de polidispersão (PDI) quando variada a temperatura, concentração de perampanel, composição de fase aquosa das formulações 17, 18 e 19. ....	16
Figura 3 – Variação do tamanho de gotículas e do índice de polidispersão (PDI) com a composição do pré concentrado e com concentração de perampanel de 3 mg/ml. ....	18
Figura 4 – Viscosidade das formulações 18 (2% de albumina) e 19 (0,25% quitosano) contendo perampanel a 6 mg/ml. ....	19
Figura 5 – Viscosidade das formulações 12, 13 e 20 quando a concentração de fármaco é 3 mg/ml. ....	20
Figura 6 – Percentagem de libertação do perampanel nas diferentes formulações (12, 13 e 20) ao longo de 4h de ensaio. ....	21
Figura 7 – Perfil de concentração-tempo do perampanel no plasma (A) e no cérebro (B) até 8 horas após administração intranasal (IN) usando as formulações 1 (IN normalizada, 0,5 mg/kg), 12 (IN, 0,5 mg/kg), 13 (IN, 0,5 mg/kg) e da solução de perampanel (IV, 0,5 mg/kg). ....	24



## Lista de Tabelas

Tabela 1 – Atributos alvo da formulação de perampanel .....	8
Tabela 2 - Identificação e composição do veículo em cada formulação. ....	10
Tabela 3 - Influência da percentagem de fase aquosa na solubilidade do perampanel a uma concentração final de 6 mg/ml. ....	14
Tabela 4 - Influência da percentagem de fase aquosa na solubilidade do perampanel a uma concentração final de 6 mg/ml quando se varia a percentagem de miglyol 812 nos diferentes pré-concentrados juntamente com a alteração da percentagem final de fase aquosa nas formulações. ....	16
Tabela 5 - Influência da percentagem de fase aquosa na solubilidade do perampanel na concentração 3 mg/ml em formulações com pré-concentrado constituído por diferentes proporções de miglyol 812 .....	17
Tabela 6 – Valores calculados da viscosidade em repouso das formulações 12, 13, 18, 19 e 20. ....	20
Tabela 7 - Valores de osmolalidade das formulações 12, 13 e 20 contendo ou não perampanel a uma concentração final de 3 mg/ml. ....	22
Tabela 8 - Concentração de perampanel no plasma e no cérebro num intervalo de 8 horas após administração intranasal (IN) da formulação 18 com uma dose de 1 mg/kg. ....	23



## Lista de Acrónimos

AIM	Autorização de introdução no mercado
AMPA	Amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico
ARS	Administração Regional de Saúde
AUC	Área sob a curva, do Inglês <i>Area under the curve</i>
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CICS-UBI	Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior
DGAV	Direção Geral da Alimentação e Veterinária
DGS	Direção Geral da Saúde
EPM	Erro padrão da média
FEFO	Do Inglês, <i>First Expire – First Out</i>
FSJ	Farmácia São João
IMC	Índice de massa corporal
IN	Intranasal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IV	Intravenoso
IVA	Imposto de valor acrescentado
LASA	Do Inglês, <i>Look Alike – Sound Alike</i>
PDI	Índice de polidispersão, do Inglês <i>Polydispersity index</i>
PER	Perampanel
PVF	Preço de venda à farmácia
PVP	Preço de venda ao público
RAM	Reação adversa a medicamentos
RCM	Resumo das características do medicamento
RRL	Resumos de receitas e lotes
SC	Serviços Clínicos
SMEDD	Do Inglês, <i>Self-microemulsifying drug delivery</i>
SF	Serviços Farmacêuticos
SNC	Sistema nervoso central
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
ULSG	Unidade Local de Saúde da Guarda



# Capítulo I

## Desenvolvimento de uma formulação para administração intranasal de perampanel de ação prolongada

### 1. Introdução

A epilepsia é uma doença neurológica crónica que afeta cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo [1]. Embora seja uma doença bastante estudada, ainda é incompreendida pela população e com um estigma associado [2]. Em termos funcionais, as crises epiléticas caracterizam-se por descargas elétricas anormais no cérebro que, em certos casos, provocam movimentos involuntários no corpo, englobando o corpo todo ou apenas uma determinada parte. Na maioria dos casos, as causas do desenvolvimento de epilepsia são desconhecidas. Contudo, existem várias causas que lhes estão associadas, divididas em diferentes categorias - estrutural, genética, infecciosa (como meningite, encefalite e neurocisticercose), metabólica e imune [1].

A correta administração crónica de antiepiléticos continua a ser a principal abordagem para o tratamento da epilepsia, conseguindo-se, deste modo, evitar crise epiléticas em cerca de 70% dos doentes [1]. Contudo, nos casos em que existe uma necessidade imediata de travar crises agudas, a terapêutica passa pela administração de fármacos por via intravenosa (IV) ou intramuscular, sendo geralmente administrados midazolam, lorazepam ou diazepam [3]. Deste modo, torna-se necessário existir pessoal treinado para administrar estes fármacos sendo feito, na maioria dos casos, em contexto hospitalar [4]. Contudo, considerando que a intervenção terapêutica em casos de crises convulsivas de *status epilepticus* (estado de emergência com convulsões prolongadas) deve ser o mais imediata possível, a espera de tratamento por profissionais de saúde devidamente treinados pode ter consequências graves para a saúde do doente, como instabilidade cardiorrespiratória, hipoxia, hipoglicémia e hipertermia [5]. Para além disso, encontra-se também documentado que, quanto maior for a janela temporal entre o início da crise e o início o tratamento, menor a capacidade de a medicação terminar a crise [5].

A via nasal pode ser uma via útil de administração deste tipo de fármacos devido à rápida entrega de fármacos ao cérebro [4]. Há várias estratégias para melhorar a entrega por

via intranasal (IN) de fármacos, estas variam com as características do fármaco e dos constituintes da formulação que vai ser utilizada. Uma dessas estratégias passa por desenvolver uma formulação que entregue fármacos lipofílicos, como por exemplo, o sistema SMEDD, do inglês, *self-microemulsifying drug delivery*, que permite uma entrega mais eficiente mantendo a estabilidade do fármaco. Esta estratégia foi anteriormente usada para entregar o fármaco perampanel com sucesso em modelo animal [6]. Contudo, as formulações descritas têm um rápido decréscimo da concentração plasmática levando a um tempo de semivida curto.

Outras estratégias de formulação podem ser aplicadas em associação a microemulsões com origem em sistemas SMEDD, de modo a aumentar a biodisponibilidade do fármaco. Duas delas, testadas no presente trabalho, seriam a adição de albumina, que permite uma entrega mais direcionada do fármaco por promover o transporte direto para o cérebro a partir da cavidade nasal [7], e o quitosano que, devido às suas capacidades mucoadesivas, prolonga o tempo de residência do fármaco permanece na cavidade nasal, prolongando potencialmente o tempo de absorção do fármaco pela mucosa nasal. Este e outros assuntos, que suportam o racional seguido neste trabalho de investigação, serão introduzidos em maior detalhe em seguida.

### **1.1. Administração de fármacos por via intranasal**

A via nasal é uma via adequada à administração de fármacos com ação no sistema nervoso central (SNC). Trata-se de uma via não invasiva, com um epitélio altamente vascularizado principalmente na área respiratória, que evita o metabolismo de primeira passagem no fígado e a passagem no trato gastrointestinal. Esta via tem a vantagem de poder ser utilizada em doentes de todas as idades, incluindo crianças, idosos e pessoas inconscientes [8].

A anatomia nasal dos humanos está dividida em três regiões, a região vestibular, a região respiratória e a região olfativa [9]. Na região vestibular estão presentes pelos e células escamosas. A região respiratória é a região mais vascularizada contendo as células da camada mucosa que excretam mucina [9]. A região olfativa faz a ligação fisiológica entre o ambiente e o SNC [10].

Atualmente, a abordagem para explicação da via direta de entrega ao cérebro na administração IN é focada principalmente nos nervos olfativo e trigémeo. Estes nervos são responsáveis pelo transporte de substâncias pelos mecanismos intracelular, e extracelulares [9]. O transporte intracelular consiste no transporte da substância pelo axónio dos neurónios sensitivos olfativos até ao bolbo olfativo. As substâncias são

posteriormente entregues à origem dos nervos no cerebelo, e à ponte, e são espalhados pelo cérebro. O transporte intracelular pode ser ainda feito pelo epitélio olfativo sendo a substância absorvida para a lamina própria entrando assim no SNC pelos espaços à volta do nervo olfativo. A substância pode então entrar em vasos sanguíneos locais ou vasos linfáticos, mas a maioria vai ser absorvida para o espaço perineural ligando esse espaço ao espaço subaracnoide onde vai ser distribuído. A entrega extracelular pode ser feita pela via transcelular ou difusão paracelular através de partes do epitélio nasal. As substâncias são transportadas da lamina própria por três maneiras diferentes, podendo ser absorvidas para os vasos sanguíneos locais e entrar na circulação sistémica, ser absorvidas da submucosa para o sistema linfático ou ainda, por difusão transcelular para os espaços perineurais e perivasculares fazendo a ligação com os compartimentos cranianos.

Apesar das vantagens descritas no início da secção, há bastantes desafios aquando da administração nasal, nomeadamente, as enzimas hidrolíticas que estão localizadas a nível da cavidade nasal que podem metabolizar o fármaco reduzindo a sua biodisponibilidade, uma limitação do volume nasal para menos de 200 µL por cada narina humana (este facto pode ser especialmente limitante para moléculas com baixa solubilidade aquosa), *clearance* mucociliar, isto é, tempo limitado de contacto com o epitélio mucociliar, o facto de haver vários fatores que afetam o fluxo sanguíneo, outros fatores fisiológicos e ainda a existência de transportadores de efluxo que podem reduzir a absorção do fármaco [4]. Devem ser consideradas diversas contraindicações para a administração IN, como por exemplo, rede neurológica anormal, alergia ou sensibilidade à medicação, epistaxis, trauma facial, obstrução nasal e rinite [11].

## **1.2. Características de formulações para a via intranasal**

Perante todos as desvantagens apresentadas para a via IN, é necessário equacionar quais os fatores a considerar quando a desenvolver uma formulação, para que sejam ultrapassadas ou minimizar o seu impacto.

Idealmente, o fármaco deve ter um baixo peso molecular e ser relativamente hidrofílico para ser absorvido na mucosa por via paracelular. Moléculas lipofílicas são absorvidas por difusão passiva transcelular. Os fármacos que sejam hidrofóbicos com baixa solubilidade administrados na forma de suspensão terão problemas em ser absorvidos uma vez que não podem ser dissolvidos e libertados para a camada perimuconasal. Assim, na formulação devem ser incorporados agentes para solubilizar o fármaco, co-solventes ou nanotransportadores como o caso das microemulsões [4].

O facto de existir uma *clearance* mucociliar limita o tempo da formulação em contacto com o epitélio podendo limitar a absorção nasal. Uma estratégia para aumentar o tempo de contacto passa pela incorporação de agentes mucoadesivos como o quitosano e o alginato de sódio [4].

Há formulações desenvolvidas através da formulação de micropartículas ou nanopartículas, na sua maioria de composição lipídica e/ou polimérica. Estas têm a vantagem de prevenir a degradação enzimática, melhorar a solubilidade e permitir a incorporação de adjuvantes. As nanopartículas são particularmente interessantes visto que são mais rápidas a atingir o cérebro, mais biodegradáveis e tem uma menor toxicidade [12].

Há ainda outras estratégias a considerar para melhorar os resultados obtidos quando usando esta via de administração assim, devem ser preferidos produtos concentrados e dividir a dose por ambas as narinas. Estas duas estratégias diminuem a probabilidade de saturação da mucosa nasal. Podem ainda ser feito aconselhamento ao doente para que, quando administrar a medicação tenha o cuidado de não inalar o produto ou não se assoar após a administração [11]. O tipo de dispositivo usado para a administração nasal também pode otimizar a zona de entrega do fármaco [13].

Para que uma formulação tenha uma boa entrega via IN, é necessário ter em conta outros fatores como o tamanho das gotículas da preparação administrada na forma atomizada (*spray*). O tamanho das gotículas influencia o local de entrega dos fármacos uma vez que partículas < 10 µm são potencialmente inaladas para os pulmões enquanto que partículas > 50 µm são retiradas mais facilmente graças ao mecanismo de *clearance* mucociliar e o próprio assoar do nariz [10]. A viscosidade das formulações também é um parâmetro a monitorizar uma vez que a formulação tem de ser viscosa o suficiente para que não escorra pelo nariz e fluida o suficiente para que seja possível fazer a administração [10].

Se bem que por questões de segurança as preparações líquidas devam ser aproximadamente isotónicas, formulações ligeiramente hipotónicas ou hipertónicas podem para melhorar a permeabilidade pela mucosa nasal. As preparações hipertónicas provocam uma diminuição do tempo de retenção e as hipotónicas podem provocar um aumento da absorção do fármaco [14].

### **1.3. Estratégias para aumentar a biodisponibilidade de fármacos para administração nasal**

#### **1.3.1. Albumina**

Para fármacos com elevada ligação às proteínas plasmáticas, uma outra opção de potencialmente aumentar a sua biodisponibilidade cerebral após administração nasal é através da inclusão de uma percentagem de albumina nas formulações a administrar. Isto porque a albumina tem propriedades que a tornam uma boa plataforma de entrega de fármacos, nomeadamente, pelo facto de ter uma única cadeia polipeptídica, ser muito solúvel em meio aquosos, flexível e estável a condições não favoráveis de pH ou temperatura. Para além disso, tem ainda uma baixa atividade intrínseca e uma baixa imunogenicidade [15] e tem sido adicionada a formulações para prolongar a semivida e estabilidade de compostos bioativos [7].

Está reportado que, quando a albumina é administrada por via nasal, apenas uma pequena quantidade passa para o sangue sendo que a maioria é transportada diretamente para o cérebro, sendo aí distribuída [7]. Há um estudo que comprova que, quando a albumina é administrada em murganhos por via IN, a albumina é distribuída para todas as zonas do cérebro logo a partir de cinco minutos após a administração [16]. Deste modo, a albumina poderá ser uma boa alternativa a incluir no sistema SMEDD previamente desenvolvido visando o aumento da biodisponibilidade cerebral do perampanel administrando menores doses.

#### **1.3.2. Quitosano**

O quitosano é um agente mucoadesivo biocompatível, biodegradável e tem vantagens para a entrega controlada de fármacos quer por via nasal quer por via oral e facilitar a absorção transmucosal que é importante especialmente importante para fármacos polares [17, 18]. Está comprovado que o quitosano pode ser um veículo usado na administração de fármacos por via IN [18]. Pode ser usado para melhorar a permeabilidade devido à sua carga positiva levando à abertura reversível das junções intercelulares e a um aumento da permeabilidade das substâncias podendo levar a um aumento da absorção [8, 19].

### **1.4. Sistema *self-microemulsifying drug delivery***

O sistema de entrega SMEDD, do inglês, *self-microemulsifying drug delivery*, é um sistema de dispersão constituído por um óleo, tensioativo e um co-tensioativo que espontaneamente forma uma microemulsão quando num meio aquoso sob agitação [20].

As autoemulsões podem ser classificadas em soluções lipídicas do tipo III. Dependendo da quantidade de óleo que faz parte dela, pode ser classificada como IIIB se óleo  $\leq 20\%$  da sua composição IIIA se óleo  $\geq 20\%$  [21].

Os constituintes escolhidos para formular o sistema SMEDD também são importantes visto que, o óleo certo pode aumentar a solubilização do fármaco escolhido e consequentemente aumentar a absorção do mesmo. Os tensioativos ajudam na estabilização da formulação reduzindo a tensão superficial entre o óleo e a fase aquosa. A função do co-tensioativo é promover a dissolução de fármacos e melhorar a autoemulsificação provocando uma alteração do tempo da autoemulsificação e do tamanho de partículas na formulação final. Os tensioativos podem ser classificados em hidrofílicos se o seu equilíbrio hidrofílico-lipofílico (HBL) for superior a 10 ou lipofílicos se for inferior a 10. O tamanho habitual das gotículas de microemulsões é entre 10 e 100 nm, sendo que o pequeno tamanho favorecerá a absorção do fármaco [21].

Em termos teóricos, perspectiva-se que este sistema de entrega aumente a biodisponibilidade de fármacos após a sua administração IN, aumentando a adesão da formulação ao epitélio olfativo, prologando o tempo de contacto devido à carga positiva. Este sistema tem várias vantagens sendo as mais marcantes ser termodinamicamente estável facilitando assim o seu armazenamento, facilidade de fabrico, possibilidade de *scale up*, tornando-o numa estratégia de formulação simples e económica [22].

Previamente, e com o objetivo de aumentar a biodisponibilidade cerebral do perampanel após a sua administração nasal, a equipa de investigação desenvolveu uma nanoformulação lipídica - um sistema de entrega por auto-microemulsificação também conhecidos por *self-microemulsifying drug delivery (SMEDD) systems* [6, 21]. Os constituintes desta formulação são: miglyol 812, kolliphor RH40 e transcitol. O miglyol funciona como o óleo sendo o seu objetivo aumentar a solubilidade do fármaco. O kolliphor RH40 é o tensioativo hidrofílico (HBL de 15) e o transcitol o co-tensioativo com o objetivo de melhorar o processo de autoemulsificação. Esta formulação classifica-se como IIIB uma vez que a percentagem de óleo na formulação corresponde a menos de 20%.

## **1.5. Antiepiléticos para administração nasal**

Atualmente, há vários antiepiléticos que já estão comercializados para administração nasal ou a ser estudados para esse fim [11]. Os antiepiléticos são candidatos ao desenvolvimento de formulações nasais visto que, como descrito anteriormente, a via nasal é uma via que possibilita, pelo menos parcialmente, um acesso direto ao cérebro e

faz com que o fármaco seja rapidamente transportado até ao órgão alvo. É de notar ainda que, alguns pacientes reportam sofrer da chamada aura antes da crise começar assim, se o doente se fizer acompanhar por um fármaco adaptado à administração IN pode facilmente administrar o antiepilético e possivelmente prevenir a crise [4].

Um exemplo já bem documentado é o caso da administração de benzodiazepinas para cessar as crises [11]. Por exemplo, o midazolam quando administrado via IN tem o mesmo tempo de início de ação que quando administrado via IV [11]. Também é reportado que a administração IN de midazolam tão segura e eficaz como a de diazepam por via IV para tratar o *status epilepticus* [23]. Outro exemplo é o lorazepam que, quando administrado via IN tem perfil farmacocinético semelhante quando administrado via IV ou IM. Comparando o tempo que o fármaco administrado por cada via demora a atingir a concentração máxima, a via IN é cerca de duas vezes mais rápida [11].

### **1.5.1. Perampanel**

O antiepilético perampanel é um antagonista não competitivo e seletivo dos recetores alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA). Atualmente encontra-se aprovado para tratamento de crises parciais (incluindo as convulsões generalizadas afetando todo o cérebro de doentes com mais de 4 anos de idade) e crises tónico-clónicas generalizadas primárias em doentes a partir dos 7 anos de idade diagnosticados com epilepsia generalizada idiopática [24]. Quando administrado por via oral, é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal sem sinais de metabolismo de primeira passagem. Os alimentos atrasam a absorção do perampanel mas não afetam a extensão da absorção, podendo ser tomado com e sem comida. É distribuído pelos tecidos e eliminado rapidamente pela urina. Tem uma ligação às proteínas plasmáticas de 95% ligando-se à albumina e à glicoproteína ácida  $\alpha_1$ . A metabolização do fármaco é feita maioritariamente no fígado sem metabolitos farmacologicamente ativos. O perampanel tem uma semivida de eliminação de aproximadamente 105 horas.

O perampanel é eficaz a doses baixas e está documentado que a um aumento de exposição ao fármaco está associado com um decréscimo da frequência de convulsões e aumento da probabilidade de chegar a uma redução de 50% na frequência de convulsões [25].

Como todos os fármacos, está associado a efeitos adversos sendo os mais marcantes tonturas, sonolência, raiva e irritabilidade [25]. No entanto, encontra-se descrito que há uma diminuição da prevalência dos efeitos secundários quando a dose do fármaco é inferior [26].

## 2. Objetivo

Tendo como base uma formulação já descrita e caracterizada pelo grupo de investigação, o objetivo geral deste trabalho foi desenvolver e caracterizar uma nanoformulação lipídica contendo uma percentagem de albumina e quitosano na sua composição, visando assim aumentar a exposição cerebral do perampanel após a sua administração IN. Em particular procurou-se manter as características que torna a formulação já desenvolvida segura e eficaz.

Tabela 1 – Atributos alvo da formulação de perampanel

Atributo	Alvo	Justificação
<b>Tamanho de gotícula</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Média</li><li>• Índice de polidispersão</li></ul>	< 100 nm < 0,2	Formulações com gotículas pequenas e com uma distribuição homogênea facilitam a libertação e absorção (maior superfície de interfase aumentando possivelmente a absorção do fármaco) [6, 28], promovendo também uma maior estabilidade física.
<b>Osmolalidade</b>	200 – 500 mOsm/kg	Formulações aproximadamente isotónicas ou ligeiramente hipertónicas são mais seguras [29].
<b>Viscosidade da formulação</b>	< 500 mPa·s	Formulações com maior viscosidade demonstram melhor mucoadesão mas apresentam dificuldades na administração e na libertação na cavidade nasal [10].

## 3. Materiais e métodos

### 3.1. Materiais

Para preparação da formulação foi usado como co-tensioativo éter monoetílico de dietilenoglicol (Transcutol<sup>®</sup>, gentilmente cedido por Gattefossé, França), como agente tensioativo hidroxistearato de macroglicerol (Kolliphor RH40<sup>®</sup>, gentilmente cedido por BASF Europe) e como óleo foram usados triglicéridos de cadeia média (Miglyol 812<sup>®</sup>, Acofarma, Barcelona, Espanha). O perampanel foi oferecido como amostra com grau de pureza 99% pelos laboratórios MSN (Hyderabad, India), a água ultrapura foi obtida através do sistema de purificação Mili-Q. A albumina bovina sérica (BSA) foi da marca

Sigma (St. Louis, MO, USA) e o quitosano, lote 141276-O-2, da Acofarma, (Barcelona, Espanha). Para preparação das soluções intermédias foi usado ácido acético glacial (99-100%) (Chem-lab, Zedelgem, Bélgica), fosfato de sódio dibásico anidro (98% pureza) (Acros Organics, New Jersey, USA) e fosfato de sódio monobásico anidro (98-100,5% pureza) (Acros Organics, New Jersey, USA). Como anestésico para os murganhos foi usada uma solução de pentobarbital de sódio (Ceva, Libourne, França). Na medição da osmolalidade foi usada uma solução de cloreto de sódio (NaCl) 0,9% (B. Braun Medical, Queluz de Baixo, Portugal). Para padrão interno no método de HPLC foi usado cloridrato de terbinafina (pureza 99,5%) (Bluepharma, Coimbra, Portugal), foi usado ainda acetoneitrilo (Fisher Scientific, Leicestershire, Reino Unido), trietilamina de grau analítico (Fisher Scientific, Leicestershire, Reino Unido), ácido orto-fosfórico 85% (Fisher Scientific, Leicestershire, Reino Unido) e etanol absoluto (99,8% pureza) (Honeywell Riedel-de Haën™, Seelze, Germany). Para induzir o efeito de *salting-out* para análise das amostras foi usado isopropanol (98% pureza), (Honeywell Riedel-de Haën™, Seelze, Germany) e sulfato de magnésio (MgSO<sub>4</sub>) (Panreac Barcelona, Espanha). Para preparação de um tampão para simular o fluido nasal foi usado cloreto de potássio (Chem-Lab, Zedelgem, Bélgica, cloreto de sódio (Fisher Scientific, Leicestershire, Reino Unido), cloreto de magnésio (Labjem, Barcelona, Espanha), sulfato de magnésio (Panreac, Barcelona, Espanha) e bicarbonato de sódio (Fisher Scientific, Leicestershire, Reino Unido).

### **3.2. Preparação das soluções intermédias**

A solução de ácido acético foi preparada a 1% (v/v) misturando-se ácido acético e água mili-Q. O tampão fosfato 20 mM, pH 7, foi preparado dissolvendo 0,00152 g/ml de fosfato dissódico e 0,00112 g/ml de fosfato monossódico em água mili-Q, com ajuste final do pH.

### **3.3. Preparação das formulações**

As formulações foram preparadas recorrendo à pesagem dos diferentes constituintes numa balança analítica. Inicialmente o pré-concentrado foi preparado com as quantidades definidas de miglyol 812, kolliphor RH40 e transcutool conforme apresentado na tabela 2. Num eppendorf foi adicionada uma percentagem de pré-concentrado e o perampanel. Depois do perampanel ser dissolvido na fase oleosa, a fase aquosa foi adicionada. Na tabela 2 encontram-se descritas todas as formulações preparadas ao longo do estudo.

Tabela 2 - Identificação e composição do veículo em cada formulação.

São apresentadas um total de 24 formulações de veículos, sem fármaco, que variaram na composição do pré-concentrado, composição de fase aquosa e concentração final do polímero (albumina ou quitosano) na formulação.

Código da Formulação	Composição do pré-concentrado (M : K : T)	Porcentagem de fase aquosa	Composição da fase aquosa		Concentração final do polímero (%)	
			Excipiente	Concentração (%)		
1 [6]		10				
2		50				
3		45	Água			
4		40				
5		35				
6	1 : 4 : 4			Albumina	5,714	2
7			em ácido acético	2,857	1	
8				1,428	0,5	
9			35	Albumina	5,714	2
10				em tampão fosfato	2,857	1
11				1,428	0,5	
12		10	Albumina	14,78	1,5	
13		55	em água	2,72		
14		50				
15		45	Água			
16		40				
17		35				
18	1,5 : 3,75 : 3,75		Albumina em água	5,6	2	
19			35	Quitosano em ácido acético	0,71	0,25
20				Albumina em água	4,28	1,5
21		50				
22	1,25 : 3,85 : 3,85	45	Água			
23		40				
24		35				

M: Miglyol 812; K: Kolliphor RH40; T: Transcutol

### 3.4. Medição do tamanho de gotícula

O diâmetro hidrodinâmico médio das gotículas e o seu índice de polidispersão (PDI) em cada formulação foi medido recorrendo ao aparelho Zetasizer Nano ZS (Malvern, United Kingdom) através do método de dispersão dinâmica de luz. As amostras foram diluídas 25×, nomeadamente as formulações 6 a 11, ou 100×, nomeadamente as formulações 12, 13 e 17 a 19, usando água mili-Q em cuvetes descartáveis.

### 3.5. Medição da osmolalidade

A osmolalidade foi medida através do método de abaixamento crioscópico recorrendo ao aparelho Osmomat 3000 (Gonotec, ELITrchGroup, Logan Utah, USA). Foram feitas 3 medições independentes de cada formulação recorrendo a uma diluição de 2× ou 10× em cloreto de sódio 0,9%.

### **3.6. Medição da viscosidade**

A viscosidade foi medida recorrendo a um viscosímetro rotativo de geometria cone-prato (Brookfield Ametek, Massachusetts, USA). Os tamanhos dos cones usados neste ensaio foram CP40 e CP52, consoante a maior ou menor viscosidade aparente das formulações. A temperatura foi regulada usando um banho de aquecimento (MultiTemp III Thermostatic Circulator, Thermo Fisher Scientific, New Hampshire, USA), mantendo-se a 37 °C num primeiro ensaio, e depois a 32 °C na caracterização das formulações finais. O volume das formulações colocado em todos os testes foi 0,5 ml. Entre cada medição, o cone e agulha foram limpos com álcool a 70% e secos cuidadosamente com papel. Todos os resultados que tenham o torque fora do intervalo de 10 a 100% foram excluídos.

### **3.7. Ensaio de libertação**

O ensaio de libertação foi realizado em câmaras de Ussing horizontais ( $n = 4$ ) (Harvard Apparatus, NaviCyte, Hugstetten, Alemanha) mantidas a uma temperatura semelhante à temperatura da cavidade nasal (aproximadamente 32,5 °C) [21, 30] usando um banho de aquecimento (Grant Instruments, Cambridge, Inglaterra). A cada câmara recetora adicionou-se 1,9 mL de simulante de fluido nasal a pH 6,5 constituído por fosfato de sódio monobásico 7 mM, fosfato de sódio dibásico 3 mM, cloreto de potássio 30 mM, cloreto de sódio 107 mM, cloreto de magnésio 0,17mM, bicarbonato de sódio 5 mM e cloreto de cálcio 1,5 mM, o qual foi agitado ao longo do ensaio a 200 rpm recorrendo a agitadores magnéticos e uma placa de agitação magnética (Hei-tec, Heidoplh instruments GmbH & Co., Schwabach, Alemanha). Nas câmaras dadoras, membranas sintéticas com tamanho de poro de 0,2 µm (Supor® membrane disc filters, Michigan, USA) foram usadas como interface ar/fluido.

Para realizar o ensaio foram preparadas as câmaras de Ussing, colocando a membrana sintética e o agitador magnético. Depois, foi colocado na câmara recetora 1,9 ml do simulante de fluido nasal. Cada câmara foi colocada no suporte aquecido. Foram adicionados 100 µl de simulante na câmara dadora. A temperatura da câmara foi monitorizada e, após estabilizar aos 32 °C, o tampão que se encontrava na câmara dadora foi substituído por 100 µl da formulação a testar. A tempos previamente definidos (30 min, 1 h, 1 h e 30 min, 2 h, 2 h e 30 min, 3 h e 4 h), foram retirados 200 µl de cada câmara recetora e substituídos pelo mesmo volume de tampão nasal. Todas as formulações que foram testadas, incluindo o controlo positivo (constituído apenas por uma solução em transcutol) tinham concentração de perampanel igual a 1 mg/ml.

Cada amostra recolhida foi guardada a 4 °C e posteriormente analisada por HPLC. Para quantificação do perampanel, cada amostra foi inicialmente diluída 30× em transcutool, seguida de uma segunda diluição de 30× em água:acetonitrilo (53:47, v/v).

Os parâmetros foram estimados como em S. Meirinho et al. [6] e considerando a quantidade inicial de perampanel em cada formulação.

### **3.8. Ensaios *in vivo***

#### **3.8.1. Administração e recolha das amostras**

Os ensaios *in vivo* realizados no presente trabalho foram levados a cabo com o apoio da coorientadora deste trabalho, Sara Meirinho (creditada como investigador competente pela DGAV a 3 de fevereiro de 2021).

Foram usados murganhos CD-1, machos, sendo que no ensaio para avaliar a formulação 18 os murganhos apresentavam uma média de peso igual a 42,7 gramas, no ensaio para a formulação 12, uma média de 35,6 gramas e finalmente, a formulação 13 sendo a média 39,0 gramas. Todos os murganhos usados nasceram e foram criados no Biotério certificado da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal. Os protocolos seguidos estão incluídos num projeto aprovado pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária de acordo com a Diretiva Europeia 2010/63/EU [6].

Todos os murganhos foram anestesiados com uma solução de pentobarbital num volume de 75 µl por 25 gramas de peso corporal correspondente a uma dose de 60 mg/kg. Após anestesia geral, cada formulação foi administrada usando um volume de 5 µl por 30 gramas de peso corporal usando um cateter acoplado a uma seringa de 50 µl. Os animais foram colocados no recobro onde se mantiveram durante os diferentes tempos de amostragem - 15 minutos, 1 hora e 30 minutos, 4 horas, 6 horas e 8 horas. Após esses tempos de administração, os murganhos foram retirados do recobro e, após segunda anestesia, foi feita uma punção cárdica para recolha do sangue, seguida de decapitação para recolha do cérebro. As amostras de sangue foram centrifugadas a 3351 g durante 10 minutos a 4 °C de forma a obter o correspondente plasma. As amostras de plasma e cérebros recolhidas foram posteriormente guardadas e mantidos a -20 °C até análise.

#### **3.8.2. Análise das amostras**

A preparação das amostras e quantificação das concentrações de perampanel em cada uma delas foi feita como descrita em Meirinho et al. [31].

Previamente à análise, cada cérebro foi pesado e homogeneizado com um tampão de fosfato de sódio 1 M a pH 5 (4 mL/1 g de tecido) recorrendo a um homogeneizador de tecidos (Ultra-turrax®, Ika Ultra-Turraz® T25 Basic, Staufen, Alemanha). Posteriormente, os homogeneizados foram centrifugados a 17350 g durante 15 min a 4 °C, recolhendo-se posteriormente o sobrenadante obtido.

Para quantificação do perampanel, a cada 100 µl de plasma/sobrenadante de homogeneizado de cérebro, foram adicionados 20 µl de solução de padrão interno (terbinafina, 100 µg/ml). Posteriormente, adicionaram-se 200 µl de isopropanol e 100 µl 1M MgSO<sub>4</sub> de modo a induzir um efeito de *salting-out*. Cada mistura foi agitada em *vortex* por 1 minuto e centrifugada durante 3 min a 12300 g. Depois foi centrifugada, cada fase orgânica obtida foi recolhida e transferida para um tubo de vidro para ser evaporada. Finalmente, a amostra seca foi reconstituída com 200 µl de fase móvel, centrifugada novamente a 12300 g durante 3 min e 20 µl do sobrenadante foi injetado no sistema de análise.

O sistema de HPLC (Shimadzu Corporation, Japão) usado está acoplado a um detetor de fluorescência RF-20AXS. A separação foi feita com uma coluna de fase reversa LiChroCART® Purospher Star (C18, 55 mm × 4 mm; 3 µm) protegida por uma pré coluna LiChroCART® Purospher Star precolumn (C18, 4 mm × 4 mm; 5 µm) (Merck, Darmstadt, Alemanha), ambas mantidas a 35 °C, e enxaguadas a 1 ml/min com fase móvel (água ultrapura com 1% (v/v) trietilamina (pH 2,5, ajustado com 85% ácido ortofosfórico/acetoneitrilo (53:47, v/v)). A quantificação do perampanel foi feita a pares de comprimentos de onda de excitação e de emissão de 275/430 nm.

Os valores de concentração plasmática e cerebral foram calculados de acordo com as retas de calibração descritas no artigo referente à validação do método sendo que a concentração plasmática tem como reta  $y = 0,0057x - 0,001$  e a concentração cerebral a reta  $y = 0,004x - 0,0002$  [31].

### **3.9. Análise estatística**

A análise estatística e a representação gráfica foram feitas usando o software GraphPad Prism versão 8.4.3. A viscosidade em repouso das formulações não newtonianas foi estimada usando o modelo de regressão não linear de diminuição exponencial (*one phase decay*) para analisar os dados e determinar o zero da função ( $y$  quando  $x=0$ ).

## 4. Resultados e Discussão

### 4.1. Otimização da formulação

O perampanel é um antiepilético altamente lipofílico sendo por isso praticamente insolúvel em água, com uma solubilidade aquosa de 5,8 mg/L [32]. Contudo, segundo Meirinho et al. este fármaco apresenta uma solubilidade de cerca de  $11.74 \pm 0.820$  mg/ml na formulação autemulsionante 1, contendo 10% (m/m) de água [6]. Deste modo, e objetivando uma concentração final de 6 mg/ml de perampanel, a percentagem de água da formulação base foi aumentada de modo a determinar qual a quantidade máxima que se conseguia incorporar sem precipitação de perampanel. Dada a necessidade de dissolver a albumina e o quitosano na fase aquosa para, posteriormente, serem incorporados na formulação final, perspetivou-se incorporar o máximo de fase aquosa na formulação. Contudo, por efeitos de precipitação do perampanel à concentração desejada, não foi possível aumentar a fase aquosa além de 35% (Tabela 3).

Tabela 3 - Influência da percentagem de fase aquosa na solubilidade do perampanel a uma concentração final de 6 mg/ml.

O pré-concentrado de todas as formulações testadas foi constituído miglyol 812, kolliphor RH40 e transcutool numa razão de 1:4:4, respetivamente.

Código da formulação	Quantidade de água incorporada	Resultados
2	50%	
3	45%	Precipitação do fármaco
4	40%	
5	35%	Ausência de precipitação

Uma vez que apenas garantimos a solubilização de 6 mg/ml de perampanel quando se inclui 35% de fase aquosa pré-concentrado base (tabela 3, formulação 5) considerou-se adicionar os excipientes referidos anteriormente - a albumina e o quitosano. Foi testada a incorporação da albumina numa solução de ácido acético 1% (v/v) e tampão fosfato de pH 7. A escolha do ácido acético deveu-se ao facto de o quitosano aqui usado apenas ser solúvel em meio acídico [8], perspetivando-se assim a adição da conjugação de quitosano e albumina à fase aquosa. O tampão fosfato foi usado no caso de apenas ser possível incluir albumina na fase aquosa, sendo o pH do tampão ajustado a um valor acima do ponto isoelétrico da albumina (aproximadamente 5), levando deste modo a um aumento da solubilidade da albumina no respetivo tampão [14]. A eventual combinação de albumina e quitosano pretendia testar o racional de se aumentar o tempo que a formulação ficaria retida na cavidade nasal, por via do quitosano e, simultaneamente, promover o transporte direto para o cérebro pela albumina [6].

Deste modo, foram preparadas várias formulações (formulação 6 a 11, tabela 2), e procedeu-se à avaliação do tamanho de gotículas e do PDI, obtendo os resultados apresentados na figura 1:

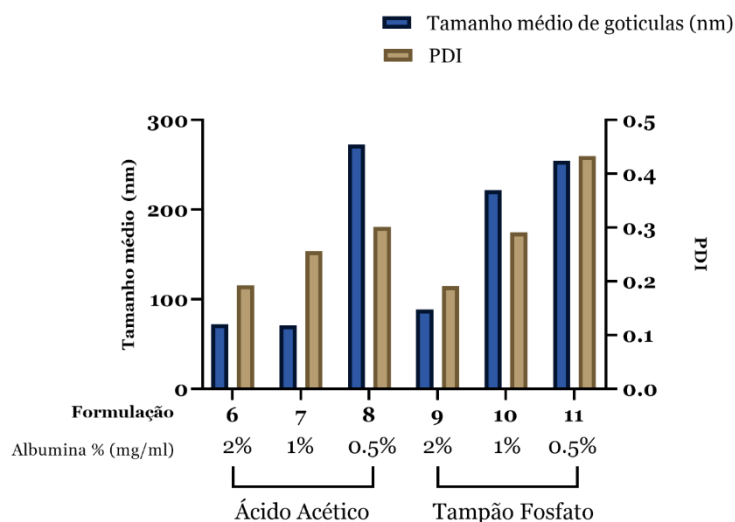


Figura 1 – Tamanho de gotículas e índice de polidispersão (PDI) nas formulações com uma concentração final de 35% na fase aquosa contendo diferentes concentrações de albumina dissolvida em ácido acético 1% (v/v) ou tampão fosfato 20 mM pH 7.

Encontra-se descrito que, para que uma emulsão pré-concentrada se possa classificar como sistema SMEDD, quando em contacto com um meio aquoso, a microemulsão formada deve apresentar um tamanho de gotículas inferior a 100 nm (e estabilidade termodinâmica); adicionalmente, o PDI inferior a 0,2 garante homogeneidade [21]. Nas formulações 6, 7 e 9 os parâmetros avaliados estavam dentro ou próximo desses valores alvo. No entanto, a formulação 6 ou 9 seriam preferíveis uma vez que contêm uma concentração superior de albumina. Contudo, a formulação 6 gelifica passado algum tempo da sua preparação com uma concentração de fármaco de 6 mg/ml.

Foram também testadas formulações com uma maior quantidade de óleo (miglyol 812) no pré-concentrado que a inicialmente usada. Essas alterações foram feitas com o objetivo de, mantendo a concentração de fármaco a 6 mg/ml, se conseguir aumentar a quantidade de fase aquosa sem ocorrência de precipitação do fármaco. Contudo, mesmo com o aumento da quantidade de óleo, não se conseguiu incorporar uma quantidade de fase aquosa superior a 35% (Tabela 4).

Tabela 4 - Influência da porcentagem de fase aquosa na solubilidade do perampanel a uma concentração final de 6 mg/ml quando se varia a porcentagem de miglyol 812 nos diferentes pré-concentrados juntamente com a alteração da porcentagem final de fase aquosa nas formulações.

Código da formulação	Quantidade de água incorporada	Composição do pré-concentrado sem fármaco (M : K : T)	Resultados
14	50%	1,5 : 3,75 : 3,75	Precipitação do fármaco
15	45%		
16	40%		
17	35%		
21	50%		
22	45%	1,25 : 3,85 : 3,85	Precipitação do fármaco
23	40%		
24	35%		

M: Miglyol 812; K: Kolliphor RH40; T: Transcutol

Assim, para uma concentração de 6 mg/ml, continuou apenas a ser possível incorporar 35% de fase aquosa na formulação final sem que ocorresse precipitação do fármaco.

Os resultados apresentados na figura 2 representam os tamanhos de gotículas e PDI da formulação 17 (tabela 2), a única cujo aumento na quantidade de óleo no pré-concentrada permitiu que não ocorresse precipitação de perampanel na concentração desejada. Logo depois de ser preparada, o tamanho das gotículas e o PDI desta formulação, contendo 6 mg/ml de perampanel, foram medidos à temperatura ambiente, e após ser mantida a 37 °C. Este ensaio foi feito desta forma porque, tal como acontecia com a formulação 6 (tabela 2), a formulação 17 também gelificou passado algum tempo à temperatura ambiente. No entanto, se for mantida a 37 °C, verificou-se que esse fenômeno não ocorria.

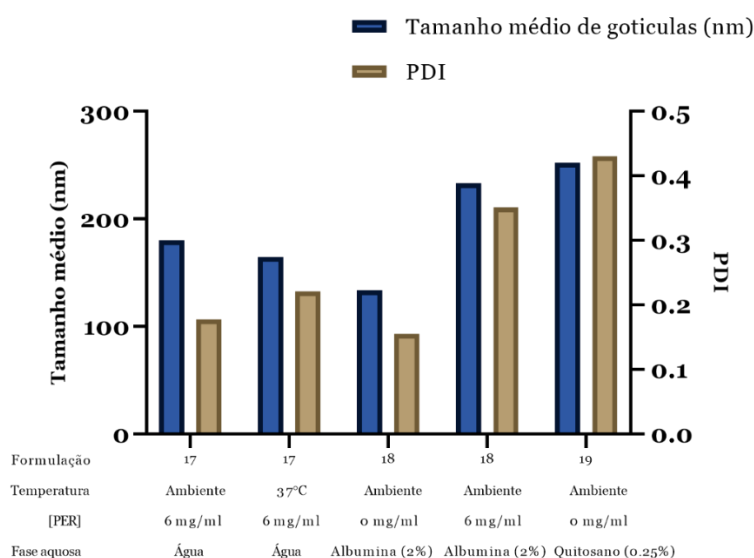


Figura 2 – Comparação dos tamanhos de gotículas e índice de polidispersão (PDI) quando variada a temperatura, concentração de perampanel, composição de fase aquosa das formulações 17, 18 e 19. Formulação 17 – M:1,5; K:3,75; T:3,75, 35% fase aquosa, água; Formulação 18 – M:1,5; K:3,75; T:3,75, 35% fase aquosa, 2% albumina em água; Formulação 19 – M:1,5; K:3,75; T:3,75, 35% fase aquosa, 0,25% quitosano em ácido acético. M: Miglyol 812; K: Kolliphor RH4; PER: Perampanel T: Transcutol;

Como se pode observar na figura 2, a variação de tamanhos em função da temperatura não é significativa. Ainda assim, a formulação mantida à temperatura ambiente e medida momentos após a preparação demonstrou ser mais homogênea que a formulação mantida a 37 °C.

Como referido anteriormente, o objetivo inicial seria dissolver a albumina na dispersão de quitosano em ácido acético de forma a promover uma dualidade em termos de mucoadesão e de direcionamento do perampanel ao cérebro. No entanto, observou-se que, nas proporções testadas e com o pré-concentrado escolhido (tabela 2), tanto a albumina como o quitosano precipitavam. Assim, com o mesmo pré-concentrado e proporção de fase aquosa da formulação 17, foram preparadas as formulações 18 (com 2% de albumina preparada em água) e 19 (com 0,25% de quitosano em 1% ácido acético). O tamanho médio (< 150 nm) e PDI (< 0,2) foram interessantes na presença de 2% de albumina, mas muito superiores com a inclusão de quitosano (figura 2).

Perante estes resultados, foi avaliada a influência da inclusão de perampanel (6 mg/ml) na formulação 18 (tabela 2) no tamanho médio e no PDI (figura 2). A presença do fármaco provocou um aumento do tamanho de gotículas e da sua heterogeneidade. Esta informação torna-se importante uma vez estas mudanças de características podem influenciar a libertação do fármaco na cavidade nasal, a sua absorção e posterior distribuição do perampanel até ao cérebro.

Assim, com o objetivo de melhorar as características de tamanho de gotícula e respetiva homogeneidade da sua distribuição, e ao mesmo tempo aumentar a percentagem de fase aquosa sem precipitação do fármaco, a concentração deste foi diminuída de 6 mg/ml para 3 mg/ml. Desta forma, conseguiu-se preparar a formulação 13 com 55% de fase aquosa sem precipitação do fármaco, usando o pré-concentrado inicial constituído por uma razão de miglyol 812, kolliphor RH40 e transcitol igual a 1:4:4 (tabela 5). Contudo, de forma a perceber a influencia da quantidade de óleo nas características avaliadas, uma maior percentagem de óleo no pré-concentrado foi também testada, neste caso com a formulação contendo uma concentração final de perampanel de 3 mg/kg (formulação 20).

Tabela 5 - Influência da percentagem de fase aquosa na solubilidade do perampanel na concentração 3 mg/ml em formulações com pré-concentrado constituído por diferentes proporções de miglyol 812

Código da formulação	Quantidade de água incorporada	Composição do pré-concentrado sem fármaco (M: K: T)	Concentração de perampanel (mg/ml)	Resultados
12	10%			
13	55%	1 : 4 : 4	3	Ausência de precipitação
20	35%	1,5 : 3,75 : 3,75		

M: Miglyol 812; K: Kolliphor RH40; T: Transcutol

Comparando as formulações 12 e 13 (tabela 2) com a formulação 20, as formulações 12 e 13 tem tamanhos e PDI dentro do pretendido (figura 3), considerando que os parâmetros ideais para uma microemulsão um tamanho de gotículas inferior a 100 nm e um PDI inferior a 0,2 [21]. Portanto, quando se comparam as formulações 12 e 13 com a formulação 20, é possível inferir que a composição do pré-concentrado tal como a percentagem de fase aquosa também podem influenciar os tamanhos e o PDI não sendo apenas a quantidade de fármaco que influencia estes valores.

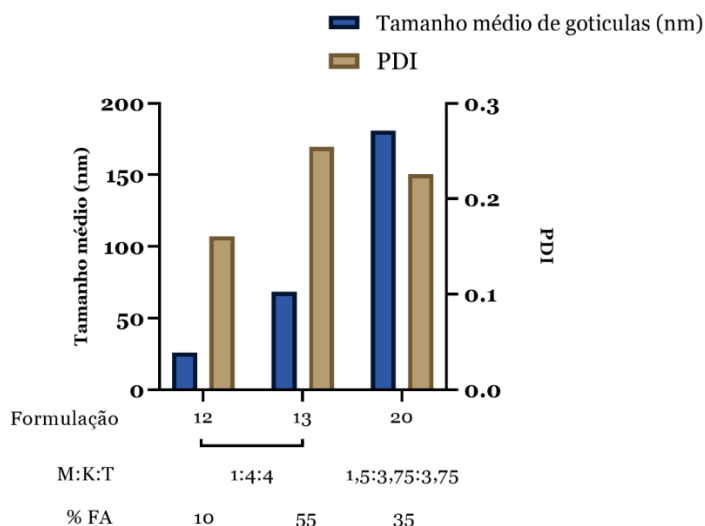


Figura 3 – Variação do tamanho de gotículas e do índice de polidispersão (PDI) com a composição do pré concentrado e com concentração de perampanel de 3 mg/ml.  
 Formulação 12 – M:1; K:4; T:4, 10% fase aquosa, 1,5% albumina em água; Formulação 13 – M:1; K:4; T:4, 55% fase aquosa, 1,5% albumina em água; Formulação 20 – M:1,5; K:3,75; T:3,75, 35% fase aquosa, 1,5% albumina em água. FA: fase aquosa; M: Miglyol 812; K: Kolliphor RH40; T: Transcutol.

## 4.2. Viscosidade

A viscosidade é um dos parâmetros que também influencia a entrega de fármacos por via IN uma vez que, quanto mais viscosa for a preparação, maior o tempo de contacto. No entanto, uma maior viscosidade pode também comprometer a difusão do fármaco na cavidade nasal, comprometendo assim a sua posterior absorção[12, 33].

Como referido anteriormente, quando a formulação 18 (tabela 2) é mantida à temperatura ambiente, esta gelifica após algum tempo da sua preparação. Assim, a avaliação da viscosidade foi feita a 37 °C, temperatura para a qual não se verificou esse fenómeno. A figura 4, apresenta o comportamento das formulações 18 e 19 (tabela 2) quando ambas tem uma concentração de fármaco de 6 mg/ml.

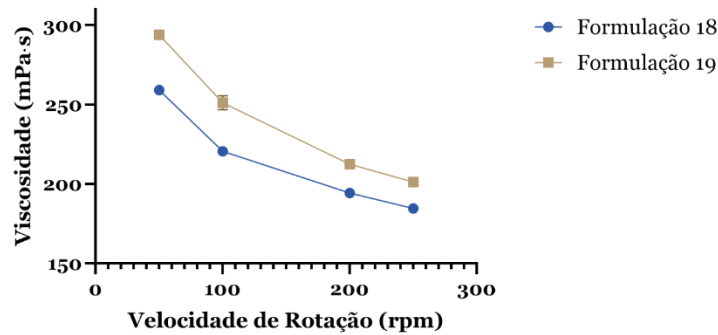


Figura 4 – Viscosidade das formulações 18 (2% de albumina) e 19 (0,25% quitosano) contendo perampanel a 6 mg/ml.

Os símbolos representam os valores das médias  $\pm$  EPM de 3 medições para cada formulação. Formulação 18 – M:1,5; K:3,75; T:,.75, 35% fase aquosa, 2% albumina em água; Formulação 19 – M:1,5; K:3,75; T:3,75, 35% fase aquosa, 0,25% quitosano em ácido acético. EPM – Erro padrão da média; M: Miglyol 812; K: Kolliphor RH40; T: Transcutol.

Ambas as formulações se comportam com fluidos não newtonianos. Como seria de prever, a formulação 19 apresentou maior viscosidade visto que é constituída por quitosano (ainda que em baixa concentração – 0,25), um agente viscosificante mucoadesivo [18]. Contudo, esta formulação foi abandonada devido às suas características organoléticas, uma vez que o quitosano deve ser conjugado com ácido acético, o que deixa a um cheiro característico que pode ser desagradável aquando da administração [34]. O facto de o ácido acético fazer parte da sua constituição também significa que terá um pH baixo, podendo ser irritante para a mucosa nasal.

Os ensaios a seguir apresentados (figura 5) foram feitos a 32 °C de modo a simular as condições da cavidade nasal. As formulações 12 e 13 têm a mesma composição de pré-concentrado, variando apenas a quantidade de fase aquosa e oleosa. A formulação 20 tem maior quantidade de óleo no pré-concentrado, e uma quantidade intermédia de fase aquosa (35%) quando comparada com as formulações 12 e 13. Como referido anteriormente, para uma formulação para administração nasal, não é ideal que a mesma seja muito viscosa uma vez que pode diminuir a difusão do fármaco. Neste caso, a formulação 20 tem uma viscosidade bastante superior às outras (figura 5 e tabela 7) podendo dificultar a sua difusão. Porém, esta pode aumentar o tempo de permanência na cavidade nasal [10].

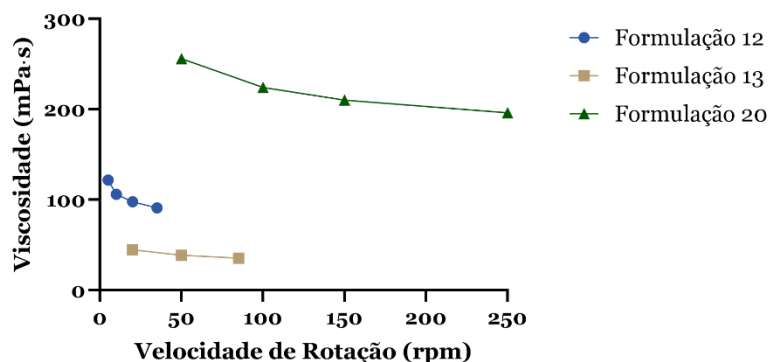


Figura 5 – Viscosidade das formulações 12, 13 e 20 quando a concentração de fármaco é 3 mg/ml. Os símbolos representam os valores das médias  $\pm$  EPM de 3 medições para cada formulação. Formulação 12 – M:1; K:4; T:4, 10% fase aquosa, 1,5% albumina em água; Formulação 13 – M:1; K:4; T:4, 55% fase aquosa, 1,5% albumina em água; Formulação 20 – M:1,5; K:3,75; T:3,75, 35% fase aquosa, 1,5% albumina em água. EPM – Erro padrão da média; M: Miglyol 812; K: Kolliphor RH40; T: Transcutol.

Na tabela 6 encontra-se representado um estudo da viscosidade em repouso de todas as formulações apresentadas anteriormente (Figura 4-5). A viscosidade em repouso demonstra como as formulações se comportam quando estão armazenadas. Se for muito viscosa, o recipiente e o próprio modo de administração deverá acomodar essas características. A viscosidade em repouso também permite fazer uma estimativa de qual será a viscosidade quando administrada na cavidade nasal. Sabemos que a cavidade nasal tem cílios que promovem alguma agitação, todavia, não é suficiente para que a viscosidade varie muito.

Tabela 6 – Valores calculados da viscosidade em repouso das formulações 12, 13, 18, 19 e 20. Formulação 12 – M:1; K:4; T:4, 10% fase aquosa, 1,5% albumina em água; Formulação 13 – M:1; K:4; T:4, 55% fase aquosa, 1,5% albumina em água; Formulação 18 – M:1,5; K:3,75; T:3,75, 35% fase aquosa, 2% albumina em água; Formulação 19 – M:1,5; K:3,75; T:3,75, 35% fase aquosa, 0,25% quitosano em ácido acético; Formulação 20 – M:1,5; K:3,75; T:3,75, 35% fase aquosa, 1,5% albumina em água.

Formulação	Temperatura (°C)	Viscosidade em repouso (mPa.s)	
		Média $\pm$ EPM	R <sup>2</sup>
12	32	146,9 $\pm$ 10,4	0,9588
13		52,09 $\pm$ 4,06	0,9516
18	37	329,3 $\pm$ 35,6	0,9459
19		363,2 $\pm$ 27,2	0,9655
20	32	315,1 $\pm$ 7,1	0,9935

EPM, erro padrão da média. M: Miglyol 812; K: Kolliphor RH40; R<sup>2</sup>: coeficiente de determinação; T: Transcutol.

### 4.3. Ensaio de libertação

Os ensaios de libertação são importantes para prever de que forma o fármaco é libertado da formulação quando em contacto com meio aquoso (ex: mucosa nasal), inferindo-se assim a quantidade de fármaco disponível para absorção quando administrado *in vivo*. Na figura 8 encontra-se representada a percentagem de libertação do perampanel (1 mg/ml) ao longo do tempo para cada formulação. O controlo positivo é constituído apenas por uma solução de perampanel em transcutil (1 mg/ml).

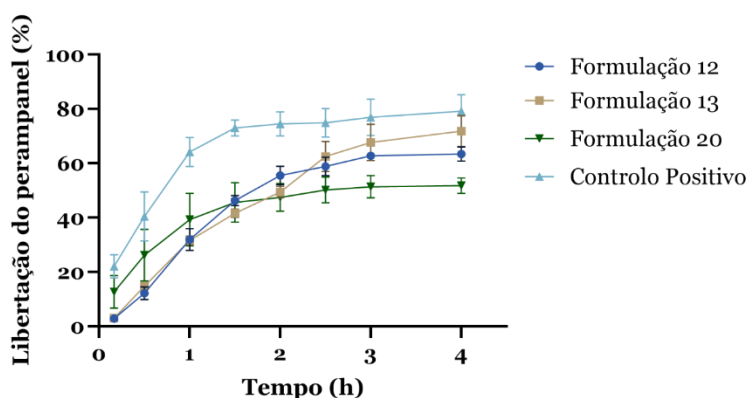


Figura 6 – Percentagem de libertação do perampanel nas diferentes formulações (12, 13 e 20) ao longo de 4h de ensaio.

Os símbolos representam os valores das médias  $\pm$  EPM de quatro câmaras de Ussing diferentes. Formulação 12 – M:1; K:4; T:4, 10% fase aquosa, 1,5% albumina em água; Formulação 13 – M:1; K:4; T:4, 55% fase aquosa, 1,5% albumina em água; Formulação 20 – M:1,5; K:3,75; T:3,75, 35% fase aquosa, 1,5% albumina em água. EPM: Erro padrão da média; M: Miglyol 812; K: Kolliphor RH40; T: Transcutol.

Observando a figura 6 conseguimos perceber que a percentagem de libertação inicial é superior na formulação com 35% de fase aquosa (formulação 20). É possível que uma das razões para isto acontecer se deva ao facto de a formulação 20 ter um PDI demasiado heterogéneo, o que pode levar a que as gotículas mais pequenas tenham uma difusão inicial mais rápida, o que leva a que exista disponível uma maior quantidade de perampanel a tempos mais curtos. Contudo, partículas maiores levam mais tempo a serem difundidas e/ou a libertarem o fármaco para o meio aquoso, o que leva a uma diminuição da percentagem de libertação a tempos mais longos.

As formulações 12 e 13 tem uma libertação mais gradual, observando-se maior percentagem de libertação após 1h30 quando comparadas com a formulação 20. No final do ensaio, verifica-se que as formulações 12 e 13 permitiram uma percentagem de libertação de perampanel semelhante entre elas (aproximadamente 63% e 71% respetivamente), mas ainda assim inferiores à libertação conseguida com o controlo positivo (aproximadamente 80%).

#### 4.4. Osmolalidade

Os estudos de osmolaridade foram realizados apenas nas formulações que apresentaram as melhores características em termos de tamanho de gotícula e PDI. As formulações foram testadas com e sem a adição de uma concentração final de 3 mg/ml de perampanel e os valores obtidos estão apresentados na tabela 7.

Tabela 7 - Valores de osmolalidade das formulações 12, 13 e 20 contendo ou não perampanel a uma concentração final de 3 mg/ml.

Formulação 12 – M:1; K:4; T:4, 10% fase aquosa, 1,5% albumina em água; Formulação 13 – M:1; K:4; T:4, 55% fase aquosa, 1,5% albumina em água; Formulação 20 – M:1,5; K:3,75; T:3,75, 35% fase aquosa, 1,5% albumina em água.

Amostra	Diluição	Osmolalidade (mOsm/kg)
Formulação 12 sem PER	10× - NaCl 0.9%	811 ± 32
Formulação 12 com PER		592 ± 26
Formulação 13 sem PER	2× - NaCl 0.9%	1726 ± 100
Formulação 13 com PER		15775 ± 80
Formulação 20 sem PER		1507 ± 70
Formulação 20 com PER		1383 ± 103

PER: perampanel; M: Miglyol 812; K: Kolliphor RH40; T: Transcutol

Valores altos de osmolalidade podem significar que, após administração IN de uma formulação, esta pode atrair água para a mucosa e assim aumentar a *clearance* mucociliar e possivelmente provocar destruição do epitélio por plasmólise [6, 10]. Deste modo, a absorção dos fármacos administrados localmente pode ser diminuída e, possivelmente, grande parte ser deglutida para o trato gastrointestinal [4].

No entanto, a tonicidade de uma solução está relacionada com a concentração dos solutos que não permeiam as membranas celulares [35], o que não acontece com a osmolalidade. Na literatura encontra-se descrito que o transcutool não contribui para a tonicidade uma vez que este excipiente permeia as membranas [33]. Deste modo, e sabendo que as formulações contêm transcutool, podemos inferir que as formulações vão ter um valor de tonicidade inferior ao obtidos de osmolalidade (tabela 6) [36]. Para além disso, e uma vez que as formulações foram dissolvidas em NaCl 0.9% que intrinsecamente contribui para a osmolalidade e a tonicidade, este passo pode levar a um aumento de ambos os parâmetros. Tendo isso em consideração, existe a possibilidade de as formulações testadas terem osmolalidade inferior ao obtido, podendo algumas das formulações estarem dentro do intervalo descrito comercializado e seguro, 300-700 mOsmol/kg [19].

## 4.5. Ensaio *in vivo*

### 4.5.1. Parte I

Um primeiro ensaio preliminar foi realizado administrando por via IN a formulação 18 a uma dose de perampanel de 1 mg/kg, idêntica à usada em S. Meirinho et al. [6]. Os resultados desse ensaio encontram-se na tabela 8.

Tabela 8 - Concentração de perampanel no plasma e no cérebro num intervalo de 8 horas após administração intranasal (IN) da formulação 18 com uma dose de 1 mg/kg.

Formulação 18 – M:1,5; K:3,75; T:3,75, 35% fase aquosa, 2% albumina em água. M: Miglyol 812; K: Kolliphor RH40; T: Transcutol

Tempo	Animal	Concentração no plasma (ng/ml)	Concentração no cérebro (ng/g)
15 min	1	862,66	108,26
	2	668,63	91,07
1 h e 30 min	1	1175,95	349,77
	2	384,51	72,11
4 h	1	351,33	32,04
6 h	1	40,87	14,39
	2	113,42	84,42
8 h	1	35,66	19,43

Na tabela 8 são apenas apresentados os valores de concentração plasmática e cerebral de 8 murganhos, tendo morrido outros 5 murganhos ao longo do ensaio. Uma possível explicação para a causa de morte destes animais é uma sinergia entre o perampanel e o pentobarbital em provocar uma depressão no SNC, nomeadamente em animais cuja libertação e absorção do perampanel na cavidade nasal foi mais elevada.

Esta diferença na libertação e absorção de perampanel é também visível pelas diferentes concentrações plasmáticas e cerebrais obtidas nos diferentes animais pertencentes aos grupos sacrificados após 1h30 e 6h (Tabela 8). Uma das possíveis explicações para este facto é a formulação 18 ter uma viscosidade relativamente elevada (tabela 7) que, associada à presença de albumina na mesma, poderá aumentar a mucoadesão e promover um maior direccionamento do perampanel ao cérebro. Quando comparada a formulação 18 (tabela 2) com a formulação descrita em S. Meirinho et al. [6], pode-se observar que a formulação descrita pelos autores tem uma viscosidade inferior à formulação 18, o que suporta a possibilidade de a viscosidade associada à albumina poder levar a um aumento dos valores cerebrais e plasmáticos de perampanel com o uso IN da formulação 18.

#### 4.5.2 Parte II

Os segundos ensaios preliminares em animais foram realizados apenas com as formulações que tinham as melhores características para administração nasal [formulações 12 e 13 (tabela 2)], mas administrando uma dose de 0.5 mg/kg, metade da dose administrada no primeiro ensaio preliminar e no trabalho descrito em Meirinho et al. [6]. As duas formulações testadas nesta fase contêm a mesma composição de pré-concentrado, variando apenas a percentagem de fase aquosa (10% para a formulação 12 e 55% para a formulação 13). Tal como no primeiro ensaio, também aqui foram usados 13 murganhos por cada formulação sendo que neste, foram usados 2 para cada tempo curto (15 min e 1 h 30 min) e 3 para cada tempo longo (4 h, 6 h e 8 h). Esses resultados encontram-se representados na figura 7.

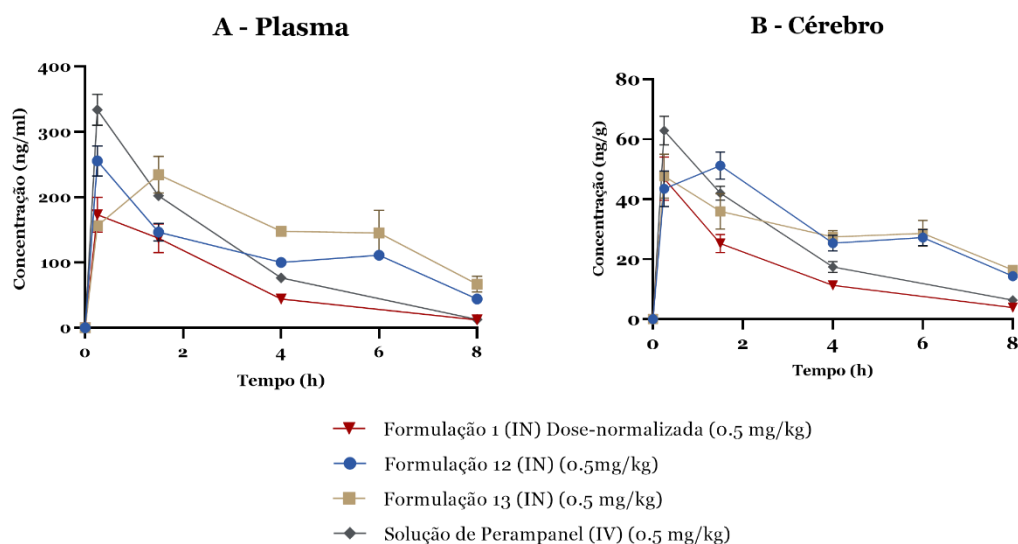


Figura 7 – Perfil de concentração-tempo do perampanel no plasma (A) e no cérebro (B) até 8 horas após administração intranasal (IN) usando as formulações 1 (IN normalizada, 0,5 mg/kg), 12 (IN, 0,5 mg/kg), 13 (IN, 0,5 mg/kg) e da solução de perampanel (IV, 0,5 mg/kg).

Os símbolos representam os valores médios  $\pm$  EPM das concentrações obtidas em 2 animais (n=2) no intervalo [0 -0,25 horas] e [0-1,5 horas] e 3 animais (n=3) nos restantes intervalos. Formulação 1 – M:1; K:4; T:4, 10% fase aquosa, água; Formulação 12 – M:1; K:4; T:4, 10% fase aquosa, 1,5% albumina em água; Formulação 13 – M:1; K:4; T:4, 55% fase aquosa, 1,5% albumina em água. EPM: Erro padrão da média; M: Miglyol 812; K: Kolliphor RH40; T: Transcutol.

Segundo os dados apresentados em S. Meirinho et al. [6], o tempo após a administração correspondente à concentração máxima ( $t_{max}$ ) para a formulação 1 com uma dose de 1 mg/kg ocorre aos 15 minutos tanto para o plasma como para o cérebro. A formulação 12 obteve o pico de concentração plasmática 15 minutos após a sua administração e no cérebro às 1h e 30 minutos. Depois, tanto a concentração plasmática como cerebral decrescem, observando-se um segundo pico de concentração plasmática e cerebral 6 horas após a administração.

Já com a administração IN da formulação 13, obteve-se o inverso, um pico plasmático mais tardio (1h30) e  $t_{max}$  cerebral de apenas 15 min, sem diferenças relevantes comparativamente à formulação 12 entre as 4 horas e as 6 horas após administração. De facto, com a administração de ambas as formulações 12 e 13 obtém-se um segundo pico de concentração cerebral 6 horas após a administração IN de perampanel. Esse pico pode ser associado a uma passagem do fármaco por translocação neuronal uma vez que esse mecanismo é mais lento. Está ainda descrito que em murganhos transporte ao bolbo olfativo ocorre dentro de 6h após administração IN [37]. Pode ainda estar associado à ação da albumina uma vez que tem uma meia-vida na circulação longa [15] fazendo com que, ao final desse tempo, o fármaco chegue ao cérebro pela via sistémica.

Na figura 7 encontra-se ainda a comparação entre as formulações 12 e 13 com a administrada em S. Meirinho et. al [6] via IN (formulação 1) dose-normalizada para 0,5 mg/kg. A normalização foi feita para que seja comparável com os resultados deste trabalho. É de recordar que a diferença entra a formulação 1 e a formulação 12 encontra-se na composição da fase aquosa sendo que a formulação 1 é constituída por água e a formulação 12 por 15% de albumina em água (Concentração final de albumina de 1,5%). Comparando a formulação 1 normalizada e a formulação 12, é visível que a albumina tem um possível efeito no aumento da concentração do perampanel a tempos longos após administração. Após 8h de administração verifica-se que as concentrações plasmáticas e cerebrais são inferiores com a administração da formulação 1 (valores normalizados) do que com as formulações 12 e 13, que demonstra que o objetivo de manter as concentrações mais elevadas ao longo do tempo foi atingido. Contudo, não se encontra descrito em Meirinho et al. [6] o que acontece com a formulação 1 às 6 horas, o que seria interessante para comprovar se o segundo pico passado 6h horas da administração também ocorre quando a fase aquosa é a água [6].

A administração via IV é a que mais rapidamente leva a que se atinjam concentrações mais altas no plasma e no cérebro, o que se torna particularmente importante no tratamento de situações agudas como o *status epilepticus*. No entanto, pela própria essência do tipo de administração, esta não é ideal para administração recorrente em esquemas de tratamento crónico. Como descrito em S.Meirinho et al. [6], foi preparada uma solução simples de perampanel para desenhar o perfil farmacocinético do fármaco após a sua administração IV. Como esperado, comparando a administração IV de perampanel com as formulações administradas por via IN, é observável que através da via IV são atingidas concentrações mais altas, quer a nível plasmático, quer a nível cerebral. No entanto, apenas no primeiro intervalo (0 a 15 minutos) é que esta formulação tem concentrações cerebrais superiores às das formulações 12 e 13. A solução

IV de perampanel leva a concentrações muito mais baixas a tempos longos do que as obtidas após as administrações IN.

Os resultados apresentados ajudam a complementar as conclusões referidas anteriormente que, perante outra via de administração, a via nasal associada à albumina ajuda a manter concentrações mais altas durante mais tempo aumentando assim a sua biodisponibilidade.

Quando se administra o perampanel a uma dose de 0.5 mg/kg por via IN usando ambas as formulações 12 e 13, obtém-se concentrações plasmáticas dentro do intervalo terapêutico considerado nos humanos (86–1000 ng/ml) [38] pelo menos até 6 horas após a administração. Pelo contrário, com a formulação dose-normalizada 1 e com a administração IV de perampanel, apenas se conseguem atingir concentrações terapêuticas pelo menos até às 4 horas após administração, indicando assim que estas formulações 12 e 13 levaram a um aumento do tempo em que as concentrações de perampanel se incluem no intervalo terapêutico.

## **5. Considerações finais**

Como estabelecido na introdução, o tratamento das crises epilépticas é tempo-sensível e, aplicando formas de administração diferentes das tradicionais, esse tempo pode ser significativamente reduzido [4]. A entrega de fármacos por um sistema auto microemulsivo por via nasal pode ser uma alternativa para diminuir esse tempo[6]. Para tratamento prolongado da epilepsia, esta estratégia pode ser uma forma mais fácil e cómoda de o doente administrar a sua medicação, com a facilidade de a administrar em qualquer lugar e sem ter de ter, por exemplo água, perto de si para tomar um comprimido ou uma cápsula.

Relativamente aos objetivos do trabalho, quando usando albumina, foi possível manter os tamanhos de gotículas e PDI abaixo do proposto de modo que as formulações mantenham as características de microemulsão e/ou outras características do sistema automicroemulsivo. A viscosidade foi mantida nos níveis desejados (inferior a 500 mPa·s), no entanto a osmolalidade encontra-se relativamente alta sendo necessário no futuro que seja segura a este nível. Já a formulação com quitosano (formulação 19, tabela 2) não manteve os atributos alvos propostos nos objetivos deste trabalho, tendo tamanhos de gotículas e PDI mais elevados que as restantes, nomeadamente as formulações com albumina. Para além disso, o facto de ter de ser dissolvido em ácido

acético compromete a formulação, uma vez que este pode ser irritante e desconfortável para o doente.

Assim, as formulações estudadas neste trabalho que parecem ter melhores características para serem administradas para tratamento crónico da epilepsia com o objetivo de prevenir crises foram as formulações 12 e 13 (tabela 2). A presença de albumina nas formulações originou os resultados previstos inicialmente [7, 15] pois poderá ter levado ao aumento da concentração cerebral nos ensaios *in vivo* nos intervalos entre as 4 horas e as 8 horas.

Para complementar este estudo seria necessário fazer ensaios mais robustos, com caracterização farmacocinética mais completa, estudos de biodisponibilidade, farmacodinâmicos, bioquímicos e comportamentais de modo a perceber melhor como a formulação se comporta *in vivo*. Também seriam necessários estudos de estabilidade para compreender a estabilidade das formulações 12 e 13 (tabela 2) sendo esse um fator decisivo na escolha entre as formulações.

Conclui-se que as formulações descritas levam a bons resultados nos ensaios de libertação e *in vivo* e podem ser uma porta para desenvolvimento de outras formulações com as mesmas características para outros fármacos que, por terem características semelhantes ao perampanel, possam ser usados para administração IN.



# Capítulo II

## Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar

### 1. Introdução

A componente de estágio em Farmácia Hospitalar é uma parte importante da formação de futuros farmacêuticos.

A legislação portuguesa, no Decreto-Lei n.º 44204, de 2 de fevereiro de 1962 designa farmácia hospitalar como sendo “o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a ação de investigação científica e de ensino que lhes couber” [39]. Assim sendo, é necessário definir quais as tarefas que competem aos serviços farmacêuticos, nomeadamente, preparação, armazenamento e distribuição, apoio a outros serviços, aprovisionar o laboratório, promover a investigação, entre outros.

O farmacêutico, em especial o farmacêutico em ambiente hospitalar, deve ser honesto, íntegro, seguir os princípios da igualdade, justiça, solidariedade e promover a atualização dos seus conhecimentos técnicos e científicos [40]. E sendo o hospital um ambiente de alta colaboração entre diferentes profissionais de saúde, o farmacêutico deve estabelecer relações de confiança e colaboração com eles [40].

O meu estágio decorreu entre os dias 14 de fevereiro e 01 de abril de 2022 no Hospital Sousa Martins que faz parte da Unidade Local de Saúde da Guarda (ULSG). Considero que este estágio foi uma oportunidade para expandir os meus horizontes relativamente ao funcionamento da farmácia hospitalar, conhecer futuros colegas e partilhar conhecimentos e ainda aprofundar e aplicar conhecimentos de farmácia clínica, gestão, farmacocinética entre outros.

### 2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos

#### 2.1. Caracterização da ULSG

A ULSG é constituída por 2 hospitais, 13 centros de saúde e 75 extensões de centros de saúde. Os hospitais localizam-se na Guarda e em Seia. Os centros de saúde fazem o apoio

a nível de cuidados de saúde primário. Os que se encontram na área de abrangência da ULSG estão localizados em Almeida, Celorico da Beira, Figueira de Castelo Rodrigo, Fornos de Algodres, Gouveia, Guarda (2 incluindo o centro de saúde “A Ribeirinha”), Manteigas, Pinhel, Mêda, Sabugal, Seia, Trancoso e Vila Nova de Foz Côa. [41]

A área de abrangência da ULSG é bastante extensa e a sua população muito envelhecida refletindo-se esse facto nos serviços clínicos que o hospital tem e nos recursos disponíveis nos SF.

À data deste relatório, o hospital tem 255 camas para internamento e cerca de 1000 doentes em sistema de ambulatório.

## **2.2. Contextualização dos Serviços Farmacêuticos**

Os Serviços Farmacêuticos (SF) são departamentos com autonomia embora sob orientação dos órgãos de administração do hospital [39, 42]. As responsabilidades dos mesmos passam pela seleção, aquisição, armazenamento, distribuição, produção de medicamentos e análise de matérias-primas. Para além disso, colaboram com várias comissões técnicas e outros serviços do hospital, fornecendo toda a informação de medicamentos e participando em ações de formação [42].

### **2.2.1. Localização**

Os SF do Hospital Sousa Martins localizam-se no piso -1, diretamente por baixo do Serviço Clínico (SC) Consulta Externa do hospital. Ao longo do mesmo encontra-se uma risca roxa pelas paredes para facilitar o trajeto dos doentes até aos SF. O acesso aos SF pode ser feito através de escadas ou elevador. O parque de estacionamento é no mesmo piso que a farmácia facilitando o caminho aos doentes que apenas se dirigem aos SF. Há ainda uma outra entrada para os SF sendo essa usada maioritariamente para a receção das encomendas. A entrada para os SF é feita por duas portas de acesso interior sendo que uma delas se destina exclusivamente aos funcionários dos SF, tendo uma chave eletrónica de acesso, e a outra faz ligação à sala de ambulatório e a um balcão de atendimento para os restantes profissionais de saúde.

### **2.2.2. Espaço físico**

Os serviços farmacêuticos da ULSG seguem as normas definidas no manual de boas práticas [43]. Os SF são constituídos por diferentes áreas, nomeadamente áreas destinadas à receção de medicamentos, sendo esta localizada perto da porta onde as encomendas são entregues. Após a receção, os mesmos são enviados para o armazém

onde ficam em prateleiras, frigorífico, cofre ou sala específica (por exemplo, os inflamáveis) consoante as suas diferentes características.

A produção de medicamentos é feita na sala de farmacotecnia e na sala de preparação de citotóxicos. O acesso à sala de preparação é feito através de uma sala comum. A sala de farmacotecnia funciona ainda como laboratório de controlo de qualidade. Ambas as salas se encontram equipadas com todos os equipamentos e matérias-primas necessárias à preparação dos medicamentos. Há ainda uma sala destinada à reembalagem de medicamentos.

A distribuição dos medicamentos no circuito interno é feita após desinfeção dos carros e das gavetas que posteriormente serão enviadas para o serviço. Essa desinfeção é realizada numa sala própria por onde têm que passar todos os carros que entram nos SF. A sala onde é feita a distribuição é uma sala ampla que está dividida em várias seções sendo elas, a sala de distribuição unidose e a sala de distribuição tradicional. Em frente a essa sala, está localizada a sala de atendimento de ambulatório. Essa sala é constituída por material de escritório e ainda vários frigoríficos e armários onde são armazenados os medicamentos de maior rotação a nível do sistema de ambulatório. A sala tem as condições de privacidade e conforto para que o farmacêutico possa fazer um aconselhamento personalizado e ensinar ao doente como tomar a medicação que lhe foi entregue.

Há uma sala *Open Space* equipada com 7 computadores onde os farmacêuticos fazem a validação das prescrições médicas. Cada farmacêutico alocado a essa sala tem a sua própria estação de trabalho. É também nessa sala que os farmacêuticos responsáveis pela farmacocinética clínica fazem a monitorização dos fármacos.

Nos SF da ULSG existe ainda um gabinete para o diretor técnico onde o mesmo, com apoio de uma administrativa faz a gestão dos SF. Existe ainda uma sala de secretariado, vestiário, casas de banho, um arquivo e uma sala de estagiários. Ao percorrer o serviço é ainda possível encontrar diversas salas que servem de armazém como, por exemplo, a sala dos soros. Há ainda uma sala dedicada ao armazenamento de inflamáveis e desinfetantes de acordo com o manual de boas práticas [43].

Foi criado recentemente um gabinete para a realização de ensaios clínicos. Assim sendo, na farmácia há uma sala destinada ao armazenamento dos medicamentos em desenvolvimento e outras possíveis intervenções.

### **2.2.3. Período de funcionamento**

De momento, os SF da ULSG estão a funcionar entre as 09:00 e as 24:00 horas, de segunda-feira a sexta-feira. Fora esses horários há sempre um farmacêutico de serviço que está de prevenção. Durante esse período de prevenção o farmacêutico não tem que estar fisicamente na farmácia, mas tem que estar disponível para ser contactado e se for necessário deslocar-se ao hospital dentro de 30 minutos para dispensar medicamentos urgentes e emergentes.

### **2.2.4. Recursos humanos**

Os recursos humanos são a base de funcionamento dos SF. A farmácia da ULSG conta a tempo inteiro com 10 farmacêuticos, 10 técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT), 1 administrativa técnica superior e 3 administrativas de aprovisionamento. Os SF são coordenados pelo Dr. Jorge Aperta.

## **3. Circuito do medicamento**

### **3.1. Aprovisionamento**

O aprovisionamento é parte das funções dos serviços farmacêuticos hospitalares. A esta função compete programar as necessidades e adquirir todos os bens necessários ao serviço e neste caso, ao hospital. Para além disso, o aprovisionamento ainda faz a gestão administrativa, física e económica dos stocks.

#### **3.1.1. Seleção e aquisição**

A seleção e aquisição dos medicamentos é extremamente importante para a gestão de uma farmácia. Desta forma, consegue-se aumentar a disponibilidade, qualidade e obter um melhor custo ao tempo certo [43].

Os farmacêuticos estão envolvidos nestes processos de modo a assegurar que a aquisição tem por base princípios de segurança, qualidade, eficácia de tratamento e de modo transparente e confiável [44].

A aquisição na ULSG é feita com ajuda de um programa informático, o GHAF®. Este sistema respeita as normas e orientações do Formulário Nacional de Medicamentos e da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT). Essa plataforma, no momento da aquisição, permite ao farmacêutico ver as quantidades em stock de um determinado medicamento,

uma estimativa da quantidade necessária a encomendar de modo completar a quantidade mínima estabelecida e possíveis observações.

Na seleção dos medicamentos, o farmacêutico adapta os produtos a adquirir às necessidades do hospital e histórico de consumo.

Após a validação do farmacêutico, os pedidos avançam para os serviços administrativos da farmácia onde os administrativos veem quais estão a concurso, o enquadramento financeiro e emitem a nota de encomenda. Depois, o pedido volta para ser validado novamente pelo farmacêutico.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de, quase diariamente, fazer as encomendas para os medicamentos de circuito normal. Assim, as aquisições são feitas com base em estimativas, não só do armazém como também de compras anteriores. Para alguns medicamentos, é necessário consultar as quantidades mínimas de encomenda. Por vezes é ainda necessário apurar que outros medicamentos são encomendados ao mesmo fornecedor e averiguar no armazém se há necessidade de fazer reposição destes de modo a perfazer a quantidade mínima de encomenda. Ainda de notar que, se por algum motivo, as quantidades forem muito baixas e não forem medicamentos de dispensa exclusiva hospitalar, podem ser comprados a uma das farmácias comunitárias perto do hospital.

### **3.2. Receção e conferência de produtos adquiridos**

A receção dos medicamentos é feita ao lado da porta de entrada mais próxima do armazém pelos TSDTs. A área onde os medicamentos são rececionados é um espaço amplo e com vários computadores onde é registado e onde se dá entrada para o sistema informático. Para além disso, ainda são confirmadas as próprias encomendas para conferir se chegaram os produtos certos nas quantidades encomendadas.

Por decisão dos SF, os psicotrópicos e estupefacientes têm um circuito diferente e são colocados no cofre assim que chegam aos SF e a contagem dos mesmos é apenas feita quando o farmacêutico responsável estiver disponível para fazer a sua receção.

Nesta área há ainda um frigorífico para armazenamento provisório dos medicamentos que precisem que estar no frio.

Os TSDTs fazem a conferência do número de unidades encomendadas e introduzem todas as informações relevantes, como data de validade e lote no sistema GHAF®.

Após a receção, as notas de encomenda são assinadas e seguem para os serviços administrativos dos SF.

### **3.3. Armazenamento**

A zona de armazenamento de medicamentos é muito importante e tem que ter certas regras para garantir o seu bom funcionamento, como por exemplo ter espaço suficiente para que possa haver uma movimentação rápida de pessoas, possa ser dividida em seções e ter diferentes condições de conservação de modo a preservar os medicamentos, nomeadamente, proteção da luz solar, temperatura inferior a 25°C e humidade relativa entre 40 e 60% [43].

É importante garantir as condições de armazenamento e para isso todos os frigoríficos estão equipados com *dataloggers* ligados a um sistema informático que permite ao farmacêutico consultar a temperatura dos frigoríficos sendo que esta deve ser entre 2 e 8°C. Se por algum motivo, a temperatura estiver fora desse intervalo o próprio sistema desencadeia um alarme para o computador do farmacêutico responsável. O farmacêutico deve então analisar a razão do problema e agir de modo a solucionar o mesmo.

Os medicamentos são armazenados em armários, cofres, prateleiras e frigoríficos consoante as suas condições de armazenamento. Estão armazenados segundo o princípio FEFO (*First Expire – First Out*).

Nas prateleiras, por baixo de cada medicamento, é possível observar a identificação do medicamento. Na etiqueta com a identificação encontra-se o código de barras, DCI (denominação comum internacional), dosagem e forma farmacêutica. Em alguns medicamentos é ainda possível encontrar a sua designação tendo em conta a nomenclatura LASA (*Look Alike – Sound Alike*) e MARS (medicamento de alto risco). Há ainda uma sinalética para os medicamentos perto de fora do prazo que é útil para quem os for retirar, tenha especial atenção aos prazos de validade.

Os estupefacientes e psicotrópicos encontram-se em cofres e armários com chave de acesso restrito aos farmacêuticos.

Os citotóxicos são armazenados na sala dos citotóxicos com acesso reservado ao farmacêutico responsável. Esse local encontra-se devidamente sinalizado com o nome e o símbolo de risco biológico e tem um kit de derrame por perto.

Os gases medicinais estão armazenados no cais de descarga.

Os medicamentos destinados a ambulatório são guardados na própria sala de atendimento do ambulatório que é constituída por 2 armários e 2 frigoríficos. São aí guardados uma vez que permite o farmacêutico não sair da sala e evitar que o mesmo abandone o doente.

Na sala de preparação da dose unitária há ainda uma zona de armazenamento de mais fácil acesso para preparação da mesma, diminuindo assim o fluxo de pessoas dentro do armazém principal.

No armazém dos SF da ULSG existe ainda um armário de fácil acesso que contém medicamentos importados e antídotos.

### **3.3.1. Controlo de stocks e prazos de validade**

O controlo de stocks é fundamental para a gestão da farmácia hospitalar, principalmente visto que há uma grande diversidade de medicamentos a diferentes custos e nível clínico [43]. Assim sendo, é necessário fazer um controlo adequado para evitar desperdício e que um medicamento fora de prazo seja dado ao doente. Assim, graças a um sistema informatizado, consegue fazer-se o controlo das validades.

No caso dos medicamentos passarem de prazo, todo o processo está dependente da condição dos mesmos. Se os medicamentos forem reembalados já não podem ser devolvidos e têm que ser descartados, mas se os medicamentos estiverem fechados e em perfeitas condições são enviados novamente para os laboratórios e o hospital pode ser reembolsado ou ainda receber crédito.

O circuito é feito de maneira diferente quando se trata de psicotrópicos e estupefacientes. Durante o meu estágio tive a oportunidade de acompanhar a farmacêutica responsável na tarefa de abate de psicotrópicos e estupefacientes fora de validade. Para isto, procedemos à contagem de todos os medicamentos fora de prazo e foi feita uma lista que foi enviada para a administração do hospital. Com a autorização da mesma, foi enviada para os serviços informáticos para que possa ser feito um abate informático dos mesmos. Depois, os medicamentos foram enviados para incineração.

## **4. Distribuição**

A distribuição de medicamentos é necessária para um melhor tratamento do doente. Assim sendo, tem como finalidade diminuir os erros associados à medicação, garantir o cumprimento da prescrição, racionalizar a própria distribuição dos medicamentos e ainda racionalizar os custos com a terapêutica [42]. Aplica-se a todos os medicamentos [45].

### **4.1. Distribuição tradicional com base em stocks pré-definidos**

Este sistema caracteriza-se por distribuir medicamentos por unidades de internamento e/ou SC a partir de uma solicitação pelo enfermeiro chefe. Os SF e os SC estabelecem o número máximo e mínimo de medicamentos com base na contabilização dos stocks semanais. Semanalmente, é enviada uma requisição para os SF que é posteriormente validada pelo farmacêutico. Este sistema funciona também para os centros de saúde.

Os medicamentos e produtos farmacêuticos que normalmente são distribuídos por este sistema são antissépticos e desinfetantes, material de penso e soluções injetáveis de grande volume.

### **4.2. Distribuição de reposição de stocks nivelados predefinidos**

Este sistema baseia-se num número acordado pelos SF e pelos SC que estabelece o número máximo e mínimo de medicamentos que devem estar no serviço.

Os serviços que funcionam com este sistema são principalmente os que tem necessidade de garantir a acessibilidade imediata ao medicamento, nomeadamente, Unidade de Cuidados Intensivos, Bloco operatório e Serviço de Urgência. Assim, este stock deve cobrir os medicamentos de urgência e os medicamentos para início de tratamento. É necessário que nestes serviços os medicamentos estejam armazenados de maneira correta, ordenados por ordem alfabética de DCI, os medicamentos termolábeis se encontrem no frigorífico e que as condições corretas estejam asseguradas.

Na ULSG há um dia da semana para cada serviço clínico indicar as suas faltas e baixas de stock. Após a comunicação aos SF, o farmacêutico responsável pela distribuição valida os pedidos consultando o stock acordado previamente. Todo este processo é feito recorrendo ao sistema informático de modo a minimizar erros. Atualmente encontra-se a ser instalado um armário de medicação informatizado no serviço de urgência. Este

equipamento vai permitir um melhor controlo do stock existente, dos prazos de validade e melhor conservação dos medicamentos.

Durante o meu estágio acompanhei o nascimento de um novo programa para reposição de stocks que permite que a farmácia consiga aceder diretamente à quantidade de medicamentos disponível. Para já este sistema está apenas implementado nos SC Pneumologia e Medicina B. Com um *scanner*, o enfermeiro faz o *scan* do medicamento, e o sistema dá a baixa automática do mesmo, permitindo assim que se consiga verificar os stocks em tempo real na farmácia. Este sistema vai permitir poupar tempo e recursos na reposição de stocks.

Também tive a oportunidade de acompanhar a farmacêutica responsável pela distribuição numa visita ao serviço de Urgência para reposição e revisão dos stocks. Aí, a farmacêutica reviu e fez a contagem de todos os medicamentos que estão disponíveis e decidiu as quantidades de medicamentos a repor.

### **4.3. Distribuição individual diária em dose unitária**

A distribuição individual diária em dose unitária tem como objetivo assegurar o acesso aos medicamentos a doentes internados no hospital. Assim, assegura-se ainda o cumprimento da prescrição médica e o acompanhamento farmacoterapêutico do doente [45]. Toda a medicação que é prescrita tem de ser validada pelos farmacêuticos.

Todas as manhãs, os farmacêuticos responsáveis pela validação, verificam a medicação de cada doente e avaliam a mesma de modo a evitar possíveis erros de prescrição e possíveis interações farmacológicas. Assim, é elaborado o perfil farmacoterapêutico do doente sendo os serviços validados na sua totalidade. Os TSDTs preparam a medicação em módulos com gavetas individuais para cada doente, sendo que as mesmas se encontram identificadas com o nome do doente, o serviço clínico, a data de nascimento e o número de processo clínico.

Por vezes, durante as várias visitas do médico aos serviços clínicos, os mesmos alteraram a medicação dos doentes. Essas alterações acontecem devido à evolução do estado do doente. Nesse caso, o sistema informático mostra automaticamente quais os doentes que são sujeitos a essa alteração e o farmacêutico valida a nova prescrição. Após essas mudanças serem feitas no sistema informático, os TSDTs mudam a medicação que está nas cassetes. Ao final do dia, as cassetes são enviadas com a medicação o mais aproximada possível da prescrição médica.

Uma das experiências que tive durante esta fase foi acompanhar a validação das prescrições para os doentes que se encontram na Unidade de Cuidados Intensivos. A validação deste serviço é feita de maneira diferente uma vez que os médicos intensivistas não escrevem a prescrição no sistema informático. Assim, a folha de prescrição terapêutica de cada doente é enviada para os SF e é o farmacêutico que introduz no sistema informático a medicação para o dia e a sua dose e posologia. Nestes momentos por vezes é feita uma pequena análise económica. Um exemplo é o toma de omeprazol versus pantoprazol. Devido ao custo, apenas se administra pantoprazol quando é administrado concomitantemente com clopidogrel uma vez que o omeprazol tem interação com esse anticoagulante. Nos restantes casos administra-se omeprazol.

Também tive a oportunidade de acompanhar vários farmacêuticos durante o processo de validação. A validação é um dos trabalhos mais importantes para o farmacêutico hospitalar uma vez que é nesse processo que faz uma revisão da terapêutica do doente, podendo assim evitar possíveis erros de prescrição. Para tal, o farmacêutico tem acesso a vários exames dos doentes como por exemplo, as análises laboratoriais. Qualquer dúvida que surja ao farmacêutico, deve ser esclarecida com o médico prescritor.

#### **4.4. Distribuição de medicamentos a doentes em ambulatório**

A distribuição de medicamentos a doentes em ambulatório é uma outra área de bastante sensibilidade nos SF, daí a necessidade de ter um espaço claro, com as condições de temperatura, humidade e privacidade asseguradas.

O regime de tratamento em ambulatório tem várias vantagens, nomeadamente a redução dos custos e riscos associados a um internamento hospitalar. Para o doente tem ainda a mais-valia de fazer o seu tratamento no conforto da sua casa [42]. No entanto, para que este processo seja verdadeiramente útil é necessário que, seja feito um bom aconselhamento ao doente e que seja incentivada a adesão à terapêutica.

Durante a última semana do meu estágio, tive a oportunidade de passar bastante tempo nesta área e com ajuda da farmacêutica responsável fazer dispensa de medicação hospitalar.

Normalmente, o doente entra no espaço, senta-se e entrega os documentos necessários para a dispensa, dependendo do doente, pode ser o cartão dos SF, a prescrição médica e/ou documentos de identificação. Depois, com acesso ao sistema informático entra-se na ficha do doente e verifica-se quando foi a última vez que o doente levantou medicação uma vez que os doentes só estão autorizados a levantar o necessário para um mês. D,

confirma-se a receita médica e a medicação é entregue ao doente e são feitas todas as recomendações necessárias para a toma do medicamento. Caso não seja o próprio a ir buscar a sua medicação, é necessário recolher informações como o número de identificação civil do cuidador.

É ainda de notar que nem todos os doentes que levantam medicação no hospital são seguidos no mesmo, por vezes, doentes que estão a ser seguidos em clínicas ou hospitais privados também o fazem. Quando assim é, o médico faz a prescrição e essa é avaliada pela CFT do hospital. Após a mesma ser aprovada, o doente é contactado. Quando no ato da dispensa, o farmacêutico regista as informações da dispensa no sistema informático e na plataforma Portal Medicamento Hospitalar e preenche os dados do Procedimento de registo mínimo (data de dispensa, número de processo do doente, iniciais, género, data de nascimento, diagnóstico, terapêutica prescrita, quantidade dispensada e local de prescrição).

De acordo com o Despacho n.º 5609/2021 de 7 de junho os antipsicóticos simples pertencentes ao grupo 2 – Sistema nervoso central são gratuitos quando cedidos em ambulatório hospitalar e prescritos por médicos especialistas em psiquiatria, psiquiatria da infância e adolescência ou neurologia [46]. O serviço clínico de psiquiatra da ULSG oferece apoio domiciliário entregando antipsicóticos e fazendo acompanhamento dos doentes em sua casa por toda a área de abrangência da ULSG. O farmacêutico responsável por essa medicação é o farmacêutico de área do ambulatório. Assim, todos os meses chega uma folha de cada localidade onde o SC de Psiquiatria faz apoio domiciliário. O farmacêutico, ao validar os pedidos, revê a informação enviada para possíveis erros na mesma. O sistema funciona por rondas sendo que em dias específicos de cada mês é entregue ao SC de psiquiatria a medicação para os domicílios de cada localidade.

O farmacêutico de ambulatório prepara ainda a medicação para o hospital de dia. As prescrições são enviadas para os SF, com uma semana de antecedência, e validadas pelo farmacêutico e depois o mesmo prepara a medicação para a semana seguinte.

## **4.5. Distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial**

### **4.5.1. Psicotrópicos e estupefacientes**

Segundo a legislação nacional os SF são responsáveis pelo armazenamento e distribuição no hospital [47].

A maioria dos serviços clínicos tem um stock de estupefacientes e psicotrópicos sendo que esse tem que ser pedidos aos SF. Todo o movimento tem de ser registado no livro de registos que contém o Anexo X [48]. Essas folhas são autocopiativas. Assim sendo, o original vai para o serviço e a cópia fica nos SF. No SC tem que ser registados todos os doentes a quem são administrados, o processo, a dose prescrita, o enfermeiro que administrou e a quantidade fornecida. O anexo tem ainda que estar assinado por quem entrega (o farmacêutico), por quem vai buscar os psicotrópicos e estupefacientes e pelo diretor do serviço. É o farmacêutico responsável pela validação da dose unitária do SC que preenche o anexo X do mesmo.

Os medicamentos fora de prazo têm que ser incinerados. Para que isso possa acontecer, é necessário fazer a contagem dos medicamentos e emitir uma lista que segue para ser aprovada pelo conselho de administração do hospital. Apenas após a sua resposta positiva é que os medicamentos seguem para ser incinerados.

Todos os registos são feitos num ficheiro Excel que trimestralmente é enviado para o INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.) [47].

Durante o meu tempo de estágio tive a oportunidade de acompanhar a farmacêutica responsável por essa seção, com ela fiz contagem de stocks de psicotrópicos e estupefacientes, preenchi alguns anexos X e ainda a auxiliei na compra e registos no ficheiro *Excel*.

#### **4.5.2. Hemoderivados**

Sendo um circuito à parte tem uma legislação à parte descrita no Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 30 de outubro de 2000. Todos os atos e administração aos doentes são registados no GHAF® ou em impresso próprio para o efeito. É especialmente importante o registo de todos os doentes que façam este tipo de medicamentos uma vez que, permite uma possível investigação de causa entre a administração do medicamento e a deteção de uma possível doença infecciosa transmissível pelo sangue. Os SF arquivam ainda todas as informações relativas à produção de cada lote individual e a realização dos ensaios laboratoriais definidos nas normas europeias específicas para cada tipo de produto sendo que o mesmo é certificado pelo INFARMED I.P..

No registo manual, a prescrição é composta por duas vias, a chamada “via farmácia” e a “via serviço”. Os quadros A e B devem chegar aos SF já preenchidos pelo médico do serviço requisitante. Nesses quadros encontra-se informação relativa ao médico

prescritor, ao doente, justificação clínica e nome, forma farmacêutica e via de administração do hemoderivado, dose e duração do tratamento.

O farmacêutico valida então a prescrição e preenche o quadro C na altura da dispensa. Nessa altura o farmacêutico imprime também uma etiqueta com um código, nome do doente e o serviço requisitante. Aquando da dispensa o funcionário do serviço assina ainda esta folha.

O farmacêutico regista então informaticamente todo o processo e arquiva a “via farmácia”. A “via serviço” segue então para o serviço requisitante onde o quadro final, o quadro D, é preenchido pelo enfermeiro responsável pela administração. Esse quadro tem a informação relativa à data de administração, hemoderivado/dose, quantidade administrada, lote/laboratório de origem assinatura e número mecanográfico do enfermeiro que administrou.

Quando o tratamento termina e os medicamentos não foram administrados tem que ser devolvidos aos SF e o enfermeiro responsável terá que assinar a devolução.

Por outro lado, quando o tratamento é terminado o farmacêutico deve conferir que todas as informações do quadro D.

## **5. Cuidados primários**

Os cuidados primários, também conhecidos como unidades de centro de saúde fazem parte integrante da ULSG. São de elevada importância uma vez que permitem que oferecer serviços de saúde a populações mais pequenas e muitas vezes com problemas de deslocação ao hospital. São caracterizados por serem serviços de proximidade com os utentes.

Distinguem-se dos centros hospitalares por vários motivos sendo um deles a quantidade de serviços oferecidos, assim sendo, faz sentido que precisem de menos material e/ou medicamentos que os hospitais uma vez que fazem menos intervenções e não há internamentos.

Assim, é a ULSG que faz a distribuição de todo o material e medicação para os centros de saúde. Para isso, há um farmacêutico responsável pela comunicação com os enfermeiros chefes de cada centro de saúde e, em conjunto decidem as quantidades

necessárias, máximas e mínimas de cada produto de acordo com o consumo de cada centro de saúde.

Os pedidos de reposição de stock são feitos semanalmente através da plataforma GHAF®. Assim que o pedido chega, o farmacêutico confirma os produtos pedidos e quantidades dos mesmos. Se por alguma razão aparecer algum produto que não está na lista de produtos acordados entre o farmacêutico e o enfermeiro, o farmacêutico entra em contacto com o enfermeiro para esclarecer a razão do pedido.

Uma vez que é nos centros de saúde que são feitas as consultas de planeamento familiar, os mesmos ainda distribuem gratuitamente contraceptivos orais e de barreira. O pedido é feito também aos SF.

Os SF coordenam a vacinação para toda a ULSG, assim sendo há uma farmacêutica responsável por essa área. A farmacêutica tem um mapa que segue para enviar vacinas para cada centro de saúde. Cada centro de saúde pode ainda fazer pedido de vacinas consoante as suas necessidades para cada mês. Quando há necessidade de vacinas extras o pedido pode ser feito pela enfermeira responsável pela vacinação de cada centro de saúde.

Há vacinas que são gratuitas quando certos critérios são cumpridos. Nesses casos, o enfermeiro chefe responsável deve enviar toda a documentação necessária para comprovar que de facto são cumpridos os critérios descritos nas *guidelines*. Depois dessa verificação por parte do farmacêutico, e caso esteja tudo de acordo, o farmacêutico envia então a vacina em causa para o centro de saúde requerente.

Uma vez por mês, a farmacêutica dos SF da ULSG faz a contagem das vacinas disponíveis no armazém e pede aos enfermeiros chefes dos centros de saúde para enviarem os stocks disponíveis em cada centro de saúde. Depois elabora um documento que é enviado para a ARS (Administração regional de Saúde) do Centro.

## **6. Preparação e Controlo de produtos farmacêuticos**

### **6.1. Manipulação de fármacos citotóxicos**

Os medicamentos citotóxicos têm que ser preparados de forma a assegurar a qualidade dos mesmos e a segurança de quem realiza a manipulação. Assim sendo, os citotóxicos são preparados em áreas limpas com antecâmaras. É nessas antecâmaras que o

farmacêutico e o TSDT se preparam para começar as preparações do dia. É de extrema importância que o pessoal que faz a preparação deste tipo de fármacos e que faz a limpeza das áreas limpas esteja treinado para o efeito [49]. Devido à natureza deste tipo de trabalho, o pessoal desta área é submetido a exames de saúde antes e durante o seu tempo na área.

Todo o processo se inicia com a prescrição do médico feita de acordo com os protocolos estabelecidos. Essa informação é enviada para os SF. Por uma questão de organização, toda a informação relativa aos ciclos de quimioterapia é enviada com uma semana de antecedência para os SF, sendo assim possível ter o material todo na semana seguinte para que a preparação possa ser realizada.

Na manhã dos tratamentos, o farmacêutico revê a prescrição do médico. O farmacêutico consulta toda a informação na plataforma GHAF®. Nela aparece o plano de quimioterapia de cada doente e as informações necessárias para o farmacêutico rever as quantidades de solventes e materiais.

Para que os tratamentos estejam aprovados e possam ser preparados é necessário que tanto o médico, como o enfermeiro autorizem o mesmo no próprio dia. Isto acontece porque pode haver variações quer no estado de saúde do doente quer nos seus parâmetros bioquímicos quer nos parâmetros antropométricos como por exemplo, o peso.

À medida que os doentes vão sendo validados, o farmacêutico recolhe o material necessário para cada preparação e imprime duas etiquetas que vão ser coladas no acondicionamento primário e acondicionamento secundário. As etiquetas descrevem o nome do doente, o número do processo, a DCI do fármaco e os respetivos reconstituintes nas doses estabelecidas.

Todo o material é desinfetado com álcool a 70% e colocado em bandejas, para posteriormente ser posto no *transfer* que faz a ligação entre a sala limpa e a sala de validação.

Quando todas as prescrições se encontram validadas, o farmacêutico e o técnico preparam-se para entrar na área limpa. Para isso, vestem os fatos descartáveis e esterilizados. Quando entram na antecâmara vestem as batas por cima. Essas batas têm mangas compridas com punhos elásticos. Para além das batas, usam proteção de sapatos, máscaras, toucas e luvas.

Assim que entram na zona limpa, começam a preparar os espaços onde vão trabalhar, nomeadamente a desinfecção das bancadas e do carrinho, os materiais são também retirados do *transfer*. É então que o TSDT se senta na câmara de fluxo laminar e começa a desinfecção da mesma. Assim que termina, o farmacêutico ajuda-o a calçar o segundo par de luvas e a partir desse momento o técnico não volta a retirar as mãos da camara. Todo o material que entra na camara é desinfetado instantes antes e é o farmacêutico que o entrega ao TSDT. O TSDT começa então a preparação dos citotóxicos sempre com a supervisão do farmacêutico e com a validação de cada passo. Quando o TSDT acaba cada preparação, o farmacêutico recolhe a mesma e cola uma das etiquetas na embalagem. Depois, por norma definida pela ULSG todas as preparações são embrulhadas em papel de alumínio, mesmo as que não são fotossensíveis. Depois, são colocadas em sacos de plástico e é colocada a segunda etiqueta para identificar a preparação.

Todas as preparações são colocadas em geleiras devidamente identificadas, e previamente desinfetadas que depois serão entregues no respetivo SC.

Assim que o trabalho está finalizado, todas as superfícies são desinfetadas e o técnico e o farmacêutico saem da sala limpa e trocam de roupa.

O farmacêutico depois preenche os documentos relativos à atividade do dia e ao controlo ambiental.

Em dias definidos é feita ainda a recolha de amostras em determinados sítios da sala limpa. Essas amostras são enviadas para o laboratório do hospital para análises microbiológicas. Os resultados dessas análises mostram se há necessidade de melhorar a limpeza dos espaços, se há problemas com a manipulação asséptica ou até se há algum problema com a própria câmara de fluxo laminar.

Devido à sensibilidade de todo o sistema de preparação de citotóxicos, tive apenas oportunidade de observar através de uma janela a manipulação dos citotóxicos. Essa observação permitiu-me reconhecer os métodos de assepsia e todo o trabalho que é feito na área limpa.

## **6.2. Manipulação de preparações não estéreis**

O Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de abril regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados, a Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho define medicamento manipulado como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. Estes

medicamentos tinham muita expressão há uns anos atrás, mas, com a evolução da tecnologia, houve um decréscimo do uso destes medicamentos priorizando os restantes. No entanto, continuam a ser necessários uma vez que permitem preparações que não estão comercializadas ou que são adaptados a um doente em específico.

A USLG tem um laboratório de farmacotecnia. Este laboratório encontra-se numa sala com um espaço adequado e é convenientemente iluminado e ventilado. Nesse laboratório podemos encontrar 1 frigorífico, várias bancadas e armários onde é guardado o equipamento e as matérias-primas, 2 balanças, 1 banho-maria, 1 estante onde se pode encontrar toda a documentação necessária e diferentes contentores para os lixos.

Na estante referida anteriormente podemos encontrar ainda as fichas de preparação dos manipulados que são preparados no hospital e as prescrições para cada um deles. Por motivos de facilidade também se pode encontrar rótulos já prontos a serem preenchidos pelo farmacêutico na altura da preparação do manipulado.

Há uma farmacêutica responsável pela preparação dos manipulados. Assim, quando a prescrição chega, a farmacêutica prepara-a. Depois de analisada a prescrição, a farmacêutica começa por procurar a ficha de procedimento para o manipulado pedido. A ficha de preparação descreve os passos a seguir, as matérias-primas e as quantidades das mesmas a utilizar na preparação do manipulado. A farmacêutica regista ainda todas as pesagens, o fornecedor e o número de lote de cada matéria-prima. À medida que a farmacêutica vai seguindo os passos vai assinando consoante as operações que realiza. Depois do manipulado estar pronto, é feita a verificação consoante as características esperadas do manipulado e depois é acondicionado de acordo com as suas características e o seu tamanho/volume. Se tudo estiver conforme é preenchido o rótulo que contém as informações do doente, a quantidade dispensada, o lote, a identificação do SC do doente, o prazo de validade e ainda condições de conservação. Uma cópia do rotulo é colado na ficha de procedimento.

Durante o estágio preparei vários manipulados, com a supervisão da farmacêutica responsável, nomeadamente soluções de nistatina composta (solução para bochechar), soluto de lugol, solução de sholh e xarope simples (para servir de veículo para outros preparações futuras). Todas as preparações feitas pela USLG seguem as normas descritas no formulário galénico português. Preenchi ainda as fichas de preparação desses manipulados e fiz a confirmação da qualidade para todos eles. As fichas de preparação ficaram guardadas juntamente com as restantes feitas previamente pela farmacêutica responsável. Preenchi rótulos e entreguei os medicamentos manipulados aos doentes. Durante o meu estágio houve várias vezes reposição de matérias-primas. Ajudei a

farmacêutica responsável na verificação de boletins de análise confirmando os valores de qualidade de cada uma delas.

### **6.3. Reembalagem em Dose unitária e Rotulagem**

A reembalagem na ULSG é feita numa sala específica equipada com os equipamentos específicos para esse trabalho. É feita de maneira a assegurar a qualidade e segurança dos medicamentos. Também tem uma máquina para a correta etiquetagem das novas embalagens.

Nesta área estão permanentemente dois TSDTs e um farmacêutico a tempo parcial. O processo de reembalagem é feito pelos TSDTs e depois validado pelo farmacêutico. Na rotulagem dos medicamentos reembalados deve estar identificado com DCI, dosagem, prazo de validade e o lote de reembalagem. O prazo de validade é definido como 6 meses após a reembalagem tendo sempre em conta a validade original do medicamento.

Os TSDTs preenchem as folhas necessárias com os dados do medicamento de origem e do reembalado de forma a assegurar o controlo de qualidade. Os TSDTs devem assegurar que não há contaminação cruzada entre os diversos medicamentos reembalados limpando todo o equipamento usado com álcool etílico a 70%.

Durante o meu estágio acompanhei várias vezes a farmacêutica responsável na verificação da rotulagem e qualidade do processo.

## **7. Gases medicinais**

Gases medicinais encontram-se definidos no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto como sendo “os gases ou a mistura de gases, liquefeitos ou não, destinados a entrar em contacto direto com o organismo humano e que desenvolvam uma atividade apropriada a um medicamento, designadamente pela sua utilização em terapias de inalação, anestesia, diagnóstico *in vivo* ou para conservar ou transportar órgãos, tecidos ou células destinados a transplantes, sempre que estejam em contacto com estes” [50].

O circuito dos gases medicinais é constituído pela seleção, aquisição, armazenamento, distribuição, monitorização, controlo e supervisão [51].

Os SF são responsáveis pela seleção dos gases a utilizar, executando a sua aquisição e todos os procedimentos de negociação e contratação dos fornecedores [51].

Os gases medicinais apenas podem ser armazenados e distribuídos por distribuidores que disponham de uma autorização específica do INFARMED I.P. [50, 52].

O papel do farmacêutico neste processo passa também por garantir que todo o circuito se processa com qualidade, promovendo o seu uso racional zelando pela saúde pública e do doente [51].

## **8. Nutrição artificial**

A malnutrição é muitas vezes encontrada em doentes internados. Este problema pode condicionar a evolução da doença a tratar e todo o estado de saúde do doente. Assim, é necessário combater ao máximo esta deficiência. A solução passa pela nutrição artificial [53].

A suplementação pode ser feita através de nutrição entérica (sonda de alimentação) ou parentérica (através de um cateter intravenoso inserido diretamente numa veia). A nutrição deve ser ajustada às necessidades nutricionais do doente [53].

Devido à quantidade de bolsas de nutrição que estão disponíveis pelas indústrias farmacêuticas e o seu direcionamento para problemas específicos, os SF da ULSG não fazem qualquer tipo de procedimento de preparação ou aditivação de bolsas. Assim sendo, as bolsas são apenas armazenadas no SF e repostas periodicamente nos SC.

## **9. O papel do farmacêutico na monitorização terapêutica**

### **9.1. Acompanhamento da visita médica**

Segundo o código deontológico dos farmacêuticos, o farmacêutico deve “Trabalhar, enquanto membro de uma equipa, em articulação com os restantes profissionais de saúde, reconhecendo a especificidade das outras profissões e respeitando os limites impostos pela área de competência de cada uma.” [40].

A visita médica consiste no acompanhamento do farmacêutico nas visitas que o médico faz aos diferentes serviços servindo as mesmas para que se possa discutir em equipas multidisciplinares aos casos clínicos. Assim, a colaboração entre profissionais de saúde é uma mais-valia para todos os profissionais de saúde permitindo que os diferentes

colegas aprendam mais sobre as áreas uns dos outros culminando em melhores cuidados de saúde.

O farmacêutico tem muito a contribuir para as visitas médias uma vez que tem um exaustivo conhecimento de todos os aspetos relacionados a medicamento, mecanismo de ação, efetividade, toxicidade, farmacocinética, farmacogenómica, estabilidade, administração e farmacoeconomia permitindo assim uma visão integral que enriquece toda a equipa.

Devido à pandemia COVID-19, infelizmente, não pude participar no acompanhamento da visita médica uma vez que as mesmas foram temporariamente suspensas. No entanto, tive a oportunidade de falar com os farmacêuticos que no passado o tinham feito. Todos referem que eram um trabalho muito enriquecedor uma vez que aprendiam sobre áreas que por vezes não tinham tanto conhecimento e sentiam que as suas opiniões eram respeitadas e tidas em conta na escolha da terapêutica do doente traduzindo-se numa terapêutica mais indicada para o doente em questão.

## **9.2. Farmacovigilância**

A farmacovigilância é definida como sendo a ciência de relatar/notificar a deteção, avaliação, interpretação e prevenção de efeitos adversos e outros problemas associados a medicamentos promovendo a segurança do medicamento [54] .

Em Portugal tem um Sistema Nacional de Farmacovigilância desde 1992 ao qual é possível notificar qualquer tipo de reação adversa ao medicamento (RAM). O responsável por este organismo é o INFARMED I.P.. Para notificar uma reação adversa é necessário entrar no portal RAM e preencher os formulários relativos à mesma. Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, todos os profissionais têm o dever de notificar ao serviço do INFARMED I.P. qualquer reação adversa ou suspeita de reação adversa grave ou inesperada tão rápido quanto possível.

O farmacêutico hospitalar, estando muitas vezes em contacto com medicamentos inovadores tem a obrigação extra de estar atento e comunicar com outros profissionais de saúde acerca de potenciais reações adversas. Se por acaso identificar alguma deve submeter uma notificação assim que possível.

Durante a passagem pela ULSG, não assisti a nenhuma notificação, mas os farmacêuticos mostraram-me como fazer uma notificação e alertaram-me para a importância da mesma.

### **9.3. Farmacocinética clínica**

A farmacocinética é a área da farmácia que permite fazer a otimização da terapêutica com base nas características de cada doente, fazendo assim uma individualização posológica. Assim, são funções do farmacêutico hospitalar, monitorizar fármacos com margem terapêutica estreita, com correlação entre concentrações séricas e a resposta farmacológica, ausência de correlação entre as doses administradas e os efeitos farmacológicos, variabilidade inter/intra-individual e uma farmacocinética dependente de fatores clínicos [55].

Na ULSG, o sistema de farmacocinética foi iniciado há cerca de 8 anos. Neste momento há 4 farmacêuticos responsáveis por esse serviço. Os fármacos que são monitorizados são principalmente antibióticos como a vancomicina e aminoglicosídeos, mas esperam que no futuro se consiga estender a outros fármacos. A monitorização é feita recorrendo a um sistema informático (PrecisePK®) introduzido nos SF em 2021. Este sistema permite calcular a AUC (área sob a curva), o pico e o vale e sugere possíveis doses e frequência com base nos parâmetros. Este programa é diferenciador uma vez que permite usar parâmetros e ajustar a população para ser o mais parecida o possível com o doente a analisar. Uma das opções que o programa oferece é escolher outros fatores para além dos clássicos, é possível ajustar os parâmetros para doentes queimados, amputados e obesos (variando com o grau de obesidade).

Ao longo do meu estágio, tive oportunidade de acompanhar várias monitorizações farmacocinéticas.

A monitorização começa sempre com a recolha do sangue para análise laboratorial após o doente começar a terapêutica sugerida pelo médico. Depois dos resultados chegarem, o farmacêutico insere os dados analíticos e as informações relativas ao doente no programa PrecisePK®, ajustando a população para ser o mais próxima possível do doente em questão. Depois o programa fornece o modelo farmacocinético do doente e o farmacêutico analisa qual o melhor esquema posológico consoante as informações fornecidas pelo sistema. O sistema mostra ainda uma previsão em forma de gráfico de como será o gráfico de AUC com cada esquema posológico. O farmacêutico decide então o melhor esquema e adiciona uma nota na ficha do doente analisado. Assim, quando o médico abrir a ficha do doente, pode consultar qual a opinião do farmacêutico quanto ao esquema posológico e na maioria dos casos alteram a posologia para a sugestão do farmacêutico.

#### **9.4. Participação em comissões técnicas do hospital**

As comissões técnicas são organismos de apoio técnico ao hospital. Há várias comissões num hospital, mas nem em todas é obrigatório a presença de um farmacêutico. As comissões em que a sua presença é obrigatória são a comissão de farmácia e terapêutica (CFT), no grupo de coordenação local do programa de resistência aos microbianos (PPCIRA) e na comissão de ética.

Como descrito no Despacho n.º 2325/2017 cabe à CFT emitir orientações terapêuticas e propor medidas para uma utilização mais eficiente dos medicamentos. A CFT local é constituída seis a dez membros e pelo mesmo número de médicos e farmacêuticos. Tem a missão de servir de elo de ligação entre os SF e os SC, analisar os custos de terapêutica de cada SC, selecionar alternativas terapêuticas no Formulário Nacional dos Medicamentos entre outros.

Relativamente ao grupo de coordenação local do programa de resistência aos microbianos, deve integrar um núcleo executivo e membros dinamizadores nos serviços (sendo esses os responsáveis pelos serviços de patologia clínica, farmacêuticos, aprovisionamento, hoteleiros, instalações e equipamentos, segurança higiene e saúde no trabalho, esterilização e comissão de farmácia e terapêutica). Estes membros devem contribuir para concretização do Plano Operacional de Prevenção e Controlo de Infeção de acordo com o programa de prevenção de infeções e de resistência aos antimicrobianos.

Na ULSG, há ainda uma farmacêutica que faz parte da comissão de prevenção e tratamento de feridas cuja missão é melhorar a qualidade de serviços à comunidade na prevenção, diagnóstico e tratamento de feridas, apoio à investigação e formação de profissionais de saúde e participação na comunidade para aumentar o bem-estar dos portadores de feridas.

Os farmacêuticos fazem parte da comissão de ética integrando-se numa equipa multidisciplinar que garante, entre muitas outras funções, a existência de informação ao doente de modo a garantir o consentimento informado e pronunciar-se do ponto de vista ético perante decisões clínicas.

## **10. Prestação de informações relativas aos medicamentos**

Sendo o farmacêutico o especialista no medicamento, o mesmo pode ser contactado para esclarecer questões dos outros profissionais de saúde acerca dos mesmos.

O processo inicia-se, geralmente, com uma questão/problema acerca do medicamento. O farmacêutico é então contactado para responder à questão. O farmacêutico, por vezes, pede mais informações em relação a outros fatores que podem influenciar a sua resposta, como por exemplo, o sexo, idade e outros fatores de variabilidade pessoal.

Então o farmacêutico inicia o seu trabalho de pesquisa para encontrar informações fundamentadas para oferecer ao colega. O farmacêutico e o colega reúnem então e discutem a proposta do farmacêutico em relação ao problema proposto e decidem em conjunto qual a melhor abordagem.

Na ULSG é muito comum os médicos contactarem os SF com questões relacionadas com medicamentos e pedirem opinião ao farmacêutico promovendo um uso mais seguro, eficaz e económico do medicamento.

## **11. Formação**

A formação contínua é uma necessidade num curso de saúde que está em constante atualização. Assim, a aposta na formação é extremamente importante.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de assistir à apresentação por uma colega de curso de um fármaco biológico que tinha sido recentemente introduzido no hospital.

Também eu tive a oportunidade de contribuir para a formação dos colegas farmacêuticos. A pedido do orientador e em conjunto com a minha colega de estágio apresentamos um trabalho com o objetivo de sensibilizar para os perigos da utilização das fluoroquinolonas e estratégias de combate às resistências.

## **12. Gabinete de ensaios clínicos**

A Lei nº21/2014, de 16 de abril define ensaio clínico como “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos,

farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia.” [56].

Os ensaios clínicos podem ser realizados em hospitais. Nesses casos, os medicamentos autorizados devem ser armazenados e cedidos pelos SF, garantindo a segregação do medicamento e a segregação do respetivo circuito. Assim sendo, os SF devem manter registos para a realização dos ensaios de modo a garantir respetiva segurança, responsabilidade, transparência e rastreabilidade. São ainda “responsáveis pela receção, armazenamento, preparação, dispensa, recolha e devolução ou destruição do medicamento” devendo documentar todos esses processos, segundo a lei mencionada anteriormente.

Na ULSG, os ensaios clínicos começaram a ser feitos recentemente, e tem todas as condições necessárias para a realização com uma sala dentro dos SF e um gabinete no piso principal ao lado do SC Consulta Externa. No entanto, os ensaios começaram a ser feitos há pouco tempo e infelizmente durante o tempo do meu estágio não estava nenhum a decorrer.

### **13. Considerações finais**

Ao chegar ao final do meu estágio na área de farmácia hospitalar posso concluir que foi uma parte muito importante da minha formação e que me permitiu expandir horizontes sobre o que é ser um farmacêutico hospitalar.

Considero que o que mais gostei deste estágio foi aprender mais a gestão hospitalar, o sistema de farmacocinética, a preparação de manipulados e o ambulatório hospitalar. Gostaria de ter tido oportunidade de acompanhar a visita médica pois acho que teria sido uma oportunidade de aprender com os outros profissionais de saúde um pouco acerca da sua área. No entanto, reconheço a importância de cada área em que o farmacêutico atua e considero a sua atividade fundamental.

Assim sendo, o farmacêutico hospitalar e os serviços farmacêuticos são, sem dúvidas, uma parte muito importante para um hospital e sem eles o funcionamento não seria o mesmo estando sempre na retaguarda dos cuidados de saúde.

Para finalizar, não posso deixar de agradecer a todos os farmacêuticos que, com toda a sua simpatia, me acolheram durante as 8 semanas do meu estágio.



# Capítulo III

## Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

### 1. Introdução

A passagem pela área de farmácia comunitária é muito importante para a formação de todos os farmacêuticos. Esta área é crucial para aprofundar conhecimentos e é, muitas vezes, o primeiro contacto dos estudantes de Ciências Farmacêuticas com o mundo do trabalho.

O farmacêutico na sua essência rege-se pelos valores da dignidade para com todos, cuidado, altruísmo, tolerância, empatia e compaixão. O estágio em farmácia comunitária ajuda a ensinar a todos os estudantes esses valores [40].

Os deveres do farmacêutico comunitário abrangem muito mais que a cedência de medicamentos, é também toda a gestão dos medicamentos da farmácia, como por exemplo o controlo de psicotrópicos e estupefacientes, o aconselhamento e o seguimento terapêutico dos seus utentes e uma constante formação e atualização de conhecimentos [57].

Para muitos utentes, a farmácia comunitária é o primeiro local onde recorrem para aconselhamento dos mais diversos problemas de saúde. Assim, as farmácias fazem cuidados de saúde de proximidade e são agentes de saúde, tentando educar a população para as vertentes preventivas e terapêuticas.

O meu estágio decorreu entre os dias 04 de abril e 24 de junho de 2022 na Farmácia São João (FSJ) na Covilhã. Considero que este estágio contribuiu imensamente na minha formação, muito graças aos colegas que me ajudaram em todos os momentos, nunca me deixaram desamparada e que foram um exemplo brilhante de profissionalismo.

## **2. Organização da Farmácia**

### **2.1. As farmácias Holon**

As farmácias Holon são um grupo de farmácias que zela por um atendimento personalizado, oferece um conjunto de serviços e produtos da própria marca. Tem como objetivo criar um grupo de farmácias com uma visão inovadora, social, ética e responsável oferecendo um serviço de excelência [58].

A FSJ oferece um leque de serviços diferenciadores sendo eles o serviço *check* saúde, a administração de injetáveis e o serviço do pé diabético. Oferecem ainda um serviço de entregas ao domicílio que é especialmente importante numa cidade como a Covilhã, com uma população envelhecida e com dificuldades de deslocação.

### **2.2. Localização e Horário de funcionamento**

A farmácia São João está localizada na Rua Marques de Ávila e Bolama, nº 342, 6200-953, Covilhã. Na área circundante localizam-se um supermercado, um consultório dentista e a histórica e agora inativa Garagem de São João.

O horário de funcionamento da farmácia é das 9h às 20h de segunda a sexta-feira e das 9h às 13h ao sábado. O serviço de atendimento permanente é feito de momento, pela farmácia Covilhã. Assim sendo, a FSJ cumpre os horários definidos pela Portaria n.º 277/2012 [59].

Esta farmácia, sendo localizada numa parte mais antiga da cidade da Covilhã, tem como utentes habituais idosos e moradores da Rua Marques de Ávila e Bolama. Nesta farmácia sente-se um ambiente familiar uma vez que tanto os farmacêuticos conhecem os utentes habituais e os seus problemas de saúde. Isto permite um melhor aconselhamento individualizado e com o máximo de informação relativa ao utente.

### **2.3. Recursos Humanos**

De momento, a Farmácia São João tem como diretora técnica a Dra. Dina Esteves, minha orientadora de estágio. Devido à rotatividade de funcionários entre as diversas farmácias do proprietário, tive a oportunidade de trabalhar com 5 farmacêuticos diferentes e 1 técnica de farmácia permitindo-me observar como cada um faz o atendimento e aprender com cada um deles.

## **2.4. Espaço Físico**

### **2.4.1. Espaço Exterior**

A Farmácia São João encontra-se devidamente identificada pelo símbolo “cruz verde” e é facilmente identificada quer seja pelas informações na frente da farmácia quer pela lateral do edifício na qual também se encontra um placar com a inscrição “farmácia São João”.

Tal como o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto define, na porta da Farmácia São João pode-se encontrar informação relativa ao nome da diretora técnica, horário de funcionamento (definidos pela Autoridade Regional de Saúde (ARS)), os serviços farmacêuticos que a farmácia presta seguidos dos preços para cada um e ainda a existência de um livro de reclamações [57].

### **2.4.2. Espaço Interior**

O espaço interior da FSJ tem um ambiente profissional, iluminado, limpo e com material apropriado. Por cima do balcão pode ainda encontrar-se uma placa com o nome da Diretora Técnica.

Como previsto no Decreto-Lei n.º 397/2007, de 31 de agosto, a FSJ tem condições que garantem a segurança, conservação e preparação de medicamentos e a acessibilidade, comodidade e privacidade dos doentes e pessoal da farmácia [57].

A farmácia dispõe, de acordo com a Deliberação n.º 1502/2013, de 3 de julho, de uma sala de atendimento  $\geq 50 \text{ m}^2$ , armazém com  $\geq 25 \text{ m}^2$ , área de receção de encomendas  $\geq 5 \text{ m}^2$ , laboratório  $\geq 8 \text{ m}^2$ , duas instalações sanitárias  $\geq 5 \text{ m}^2$  e um gabinete de atendimento. Assim sendo, entre os dois pisos, tem uma área total  $\geq 95 \text{ m}^2$ .

Em alguns sítios da farmácia pode-se encontrar ainda sensores de temperatura e humidade para que a mesma possa ser verificada periodicamente garantindo as condições ideais.

### **2.4.3. Área de atendimento**

A área de atendimento na farmácia é um espaço com luz artificial e luz natural. A porta é manual, de vidro com as inscrições típicas das farmácias Holon e devido à pandemia um cartaz com a indicação da necessidade de usar máscara dentro da mesma.

Há uma pequena área de espera onde os utentes tem cadeiras onde se podem sentar esperando a sua vez.

A farmácia dispõe de 4 balcões de atendimento sendo que um deles é sentado para atender às necessidades dos utentes. Todos os balcões estão separados para que haja privacidade. De momento, e devido à pandemia COVID-19, há ainda uma separação feita com acrílico entre o farmacêutico e o utente.

Todos os produtos expostos na montra estão devidamente identificados com etiquetas e com o preço para que o utente possa consultar. O *layout* da montra é decidido pelas farmácias Holon e apresenta uma zona da montra de destaque, que muda mensalmente.

Nesta área existe ainda uma balança que faz várias determinações como por exemplo, o peso, índice de massa corporal (IMC) e pressão arterial.

#### **2.4.3.1. Armazenamento primário e área de receção de encomendas**

A FSJ tem a sua área de receção de encomendas no piso principal onde se pode encontrar uma pequena sala equipada com um computador, impressora de etiquetas e um armário com várias gavetas para arrumar os medicamentos para depois serem arrumados definitivamente nas gavetas do armazenamento primário. Existe também ainda um frigorífico para armazenamento dos medicamentos que requerem condições especiais.

Neste gabinete existe ainda um telefone fixo. É especialmente útil para fazer algumas encomendas pelo telefone, atendimento via telefone e comunicações com as outras farmácias.

O armazenamento primário é feito através de gavetas e estantes. O bloco principal tem acesso por ambos os lados do balcão de atendimento, há 5 gavetas na horizontal e 14 gavetas na vertical, fazendo assim um total de 70 gavetas sendo que as 12 primeiras contêm medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica ordenados alfabeticamente sem diferenciação de forma farmacêutica. As últimas 2 de cada coluna, estão destinadas a saquetas, soluções orais, ampolas, lancetas e outros produtos destinados a utentes diabéticos, dispositivos médicos e outros produtos com tamanho superior às gavetas acima. Nas estantes laterais podemos encontrar os medicamentos mais vendidos quer sejam medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) ou medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM). Esses medicamentos estão nessa posição para que sejam de mais fácil acesso. Há ainda mais duas estantes, uma dedicada a outros produtos, como produtos perto do prazo final de validade e de tamanhos variados que não podem ser arrumados em outro local e na outra estante, podemos encontrar medicamentos de uso tópico.

### **2.4.3.2. Gabinete de atendimento**

O gabinete de atendimento é um espaço muito importante uma vez que é aí que os utentes têm um pouco mais de privacidade para falar com o seu farmacêutico de confiança.

O gabinete da FSJ localiza-se na parte de trás da farmácia oferecendo privacidade e distância da área de atendimento.

É constituída por uma marquesa, uma mesa com várias cadeiras e um armário para arrumação de material. Tem ainda um ar condicionado e uma janela por onde entra luz natural.

### **2.4.3.3. Piso inferior da farmácia**

No piso inferior da FSJ existem várias áreas, um escritório, uma área de repouso e refeições e o laboratório. No escritório estão guardados todos os registos e há ainda um sistema de vigilância de acordo com as boas práticas de farmácia comunitária [60].

Lá também se encontra o servidor do programa informático. De momento, o laboratório não é utilizado uma vez que todos os manipulados pedidos são feitos na Farmácia Diamantino, no Fundão, que é do mesmo proprietário que a FSJ.

Neste piso encontra-se ainda uma área de armazém para os produtos e medicamentos que não cabem ou nos expositores ou nas gavetas do móvel principal. A reposição dos mesmos é feita consoante as vendas.

## **2.5. Recursos Informáticos**

A FSJ tem à sua disposição vários equipamentos informáticos para processamento e registo de dados, estes estão em locais recomendados pelos fabricantes, assegurados de uma fonte de alimentação, equipados com *softwares* de defesa de vírus informáticos.

O sistema informático usado é o *Sifarma 2000* (desenvolvido pela Glintt®).

Este sistema permite fazer todos os trabalhos necessários na farmácia. Encontra-se dividido entre várias partes sendo as mais utilizadas por mim o atendimento, gestão de encomendas e receção de encomendas. Este sistema permite ainda fazer uma atualização praticamente imediata do stock da farmácia, consultar vendas sendo possível a sua anulação ou edição. Permite ainda pesquisar medicamentos e produtos quer seja pelo

seu nome comercial, grupo genérico ou grupo homogéneo. A faturação, toda a sua gestão e o fecho são feitos no mesmo programa informático.

O servidor com a impressora fiscal e a assistência remota e encontra-se ligado aos postos de trabalho e impressoras.

Todos os computadores têm acesso à internet para que o farmacêutico possa pesquisar informação relevantes ao atendimento. O sistema informático adotado pela farmácia também contém informação científica para rápida consulta do farmacêutico.

### **3. Informação e documentação científica**

Segundo o código deontológico dos farmacêuticos, capítulo II, artigo 14<sup>o</sup>, é dever do farmacêutico atualizar os seus conhecimentos técnicos e científicos [40].

Assim, na FSJ incentiva-se a constante atualização, promove-se e partilha-se novas informações científicas entre colegas.

Encontra-se descrito no Decreto-Lei n.º 307/2007 a obrigatoriedade das farmácias disporem de uma edição da Farmacopeia Portuguesa e de outros documentos indicados pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED I.P.). As Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária indicam ainda que as farmácias devem ter um prontuário terapêutico e acesso ao resumo das características do medicamento (RCM) de cada medicamento [60]. Uma vez que seria pouco prático ter todos os RCMs em papel, os mesmos encontram-se disponíveis online no site do INFARMED I.P. por pesquisa [57].

Para além desses documentos, na FSJ ainda se podem encontrar protocolos de atendimento Holon e diagramas. Os mesmos também podem ser acedidos online.

Como referido anteriormente, o sistema informático usado na FSJ também contém uma parte dedicada à informação científica que o farmacêutico possa precisar para aconselhar o doente no atendimento.

## **4. Medicamentos e outros produtos de saúde**

Segundo o estatuto do medicamento, um medicamento é “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.”[50]. Segundo a legislação podem ainda definir-se diferentes tipos de medicamentos.

Como outros produtos de saúde inclui-se cosméticos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos homeopáticos.

Os medicamentos que são dispensados podem ser divididos em dois grupos principais, MSRM e MNSRM [50].

Para que um medicamento seja sujeito a receita médica o mesmo tem que constituir um risco para a saúde do doente quer usado para o fim a que se destina e na quantidade a que se destina, contenha substâncias ou preparações com a mesma substância que seja necessário aprofundar ou ainda ser administrado via parentérica. Estes medicamentos podem ser ainda de receita médica renovável, sendo os mesmos destinados a doenças específicas ou com tratamento prolongado. Nos MSRM ainda se inserem três categorias, os sujeitos a receita médica especial, os sujeitos a receita médica restrita e sujeitos a receita médica renovável. Para que um medicamento seja considerado sujeito a receita médica especial, o medicamento ou contém uma substância classificada como psicotrópico ou estupefaciente ou cria potenciais riscos de abuso, toxicodependências ou poder ser usado para fins ilegais. Relativamente aos medicamentos sujeitos a receita médica restrita, estes estão reservados ou a uso exclusivo hospitalar, ou a patologias cujo diagnóstico seja apenas possível em meio hospitalar ou estabelecimentos de diagnóstico ou ainda serem destinados a tratamentos de ambulatório para patologias que requerem prescrição de especialistas e uma vigilância mais apertada [50]. Os medicamentos sujeitos a receita renovável são medicamentos utilizados para tratar determinadas doenças prolongadas que podem ser adquiridos sem que o doente precise de uma nova prescrição médica.

Quanto aos MNSRM, podem ser considerados todos os medicamentos que não se encaixem nas condições referidas anteriormente para os MSRM. Há ainda MNSRM que podem apenas ser dispensados em farmácia uma vez que na sua dispensa devem ser aplicados protocolos de dispensa e que é necessário a intervenção do farmacêutico.

No entanto, numa farmácia comunitária não se dispensa apenas medicamentos, também se dispensa produtos de saúde como produtos de dermocosmética, dispositivos médicos, entre outros.

De momento, há legislação específica para os produtos cosméticos, dispositivos médicos e para os produtos farmacêuticos homeopáticos.

Ao longo do relatório vou aprofundar mais acerca dos produtos cosméticos, dispositivos médicos que tem cada um uma legislação específica. No entanto, resta-me definir medicamentos homeopáticos uma vez que não tive muito contacto com eles no meu tempo de estágio uma vez que a farmácia não prepara este tipo de medicamentos, porém tive contacto com produtos como Oscillococinum® e Sedatif PC®.

Os medicamentos homeopáticos encontram-se inseridos no Decreto-Lei n.º 20/2013 de 14 de fevereiro que altera o Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto e são definidos como sendo “medicamento obtido a partir de substâncias denominadas stocks ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que pode conter vários princípios” [50, 61] .

## **5. Aprovisionamento e armazenamento**

O aprovisionamento garante que na farmácia haja todos os produtos necessários ao seu funcionamento. Abrange as áreas de organização de compras e gestão de stocks.

A gestão de stocks é principalmente importante para a gestão de uma farmácia uma vez que faz com que a mesma tenha os produtos que o utente possa necessitar de forma sustentável, isto é, tem os produtos certos para a população alvo. Assim, considerando os utentes habituais da farmácia, decide-se o stock mínimo e máximo.

### **5.1. Fornecedores e realização de encomendas**

A escolha de fornecedores é muitas vezes uma escolha complicada uma vez que há uma grande quantidade e variedade disponível. Muitas vezes, os fatores que entram em conta na decisão do fornecedor são a qualidade dos serviços e o preço.

Na FSJ, de momento, há dois distribuidores grossistas que fazem o fornecimento da mesma. Esses distribuidores são a OCP Portugal – Produtos Farmacêuticos, S.A. e a Cooprofar - Cooperativa dos Proprietários de Farmácia, C.R.L..

As entregas são feitas pela OCP Portugal duas vezes por dia enquanto a Cooprofar entrega apenas uma vez por dia. Nos dias da semana a OCP entrega de manhã e depois do período de almoço, já a Cooprofar entrega apenas a meio da tarde. Nos sábados, ambos os distribuidores entregam no período da manhã.

Durante o meu tempo de estágio, realizei todos os tipos de encomendas referidas a seguir.

### **5.1.1. Encomendas aos distribuidores grossistas**

#### **5.1.1.1. Encomendas diárias**

Todos os dias, a determinadas horas, são feitas várias encomendas que são geradas automaticamente pelo sistema informático *Sifarma 2000*. Essas encomendas são geradas com base nos stocks definidos pela farmácia, isto é, tem em conta os stocks mínimos e máximos definidos previamente. Esses valores podem ser facilmente alterados e são normalmente alterados consoante a sazonalidade, campanhas promocionais e tendo em conta o próprio histórico da farmácia. As encomendas são aprovadas e validadas pelo farmacêutico ou técnico de farmácia e o pedido é então enviado.

#### **5.1.1.2. Encomendas instantâneas**

As encomendas instantâneas são realizadas quando o produto requerido pelo utente não está disponível na farmácia ou noutra farmácia do mesmo proprietário. O produto é pedido diretamente ao distribuidor grossista, geralmente através do programa *Sifarma 2000*. Assim, consegue-se verificar em tempo real se o produto está disponível no distribuidor ou se o mesmo está esgotado. O programa fornece ainda uma estimativa da hora de chegada do mesmo. É então impresso um papel de reserva que é entregue ao utente. Essa reserva pode ser paga no momento ou quando o utente voltar para o levantar.

### **5.1.2. Via verde do medicamento**

A via verde do medicamento é um mecanismo alternativo de fornecimento de certos medicamentos às farmácias.

A encomenda dos medicamentos tem que ser feita com base numa prescrição médica válida. Os medicamentos que fazem parte deste mecanismo devem demonstrar evidência de constrangimento no acesso ao mesmo e não podem ter alternativas terapêuticas com a mesma substância ativa e forma farmacêutica. A lista dos medicamentos encontra-se disponível na internet [62]. A sua encomenda também é feita através do *Sifarma 2000* e fica sinalizada como sendo parte de via verde do medicamento.

### **5.1.3. Transferências entre farmácias**

Outra maneira de obter produtos que não estão disponíveis imediatamente na farmácia é através da consulta dos stocks remotos das outras farmácias do mesmo grupo. Assim, o *Sifarma 2000* oferece uma opção para a consulta em tempo dos stocks nas restantes farmácias. Depois de confirmar no sistema, as outras farmácias são contactadas e é feita uma reserva caso o medicamento esteja disponível. O processo de reserva é feito da mesma forma que referido anteriormente para as encomendas instantâneas.

## **5.2. Receção de encomendas**

As encomendas chegam à farmácia, 3 vezes por dia em contentores de plástico chamados de banheiras podendo os mesmos ser herméticos para conservação de produtos termolábeis. Estes contentores encontram-se identificados com o nome da farmácia à qual vão ser entregues. Dentro deles, para além dos medicamentos e outros produtos encontra-se ainda a fatura ou guia de remessa.

As faturas são constituídas por várias informações que vão ser importantes quer para a receção das encomendas quer para a própria contabilidade da farmácia. Essas informações são o número da fatura, identificação da farmácia e do fornecedor, a data, o preço de venda à farmácia (PVF), preço de venda ao público (PVP) e imposto sobre o valor acrescentado (IVA) associado. O PVP de acordo com Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho [63].

## **5.3. Devoluções**

Há várias razões para que haja devolução de produto. Algumas dessas razões são produto danificado, produto não encomendado, produto encomendado por engano, quantidade superior ao que foi encomendado, prazo de validade curto, PVP superior ao esperado e produto retirado do mercado.

Para obter uma nota de devolução, recorre-se ao sistema informático *Sifarma 2000* no menu de “Gestão de Devolução”. É necessário seleccionar o fornecedor a devolver o

produto, quais os produtos que seriam devolvidos, o número da fatura original, o preço que foi faturado e ainda o motivo de devolução. A nota é enviada para a impressora em que são impressos 3 exemplares que são carimbados, assinados e datados. O produto é recolhido na volta mais próxima de entrega de produtos. O distribuidor assina e data o documento e recolhe os produtos. A devolução ocorre de acordo com as normas da Autoridade Tributária.

Se o fornecedor aceitar a devolução, a regularização é feita por nota de crédito ou por substituição de produtos. Se a mesma não for aceite, o produto é enviado para a farmácia e é feita a quebra do produto.

Se a devolução for por ordem do INFARMED I.P., os colaboradores da farmácia devem procurar o produto em questão e tirar do armazém e depois é feita a devolução sendo que os distribuidores fazem a recolha.

## **5.4. Armazenamento**

### **5.4.1. Prazos de validade**

O controlo dos prazos de validade é feito em 3 momentos diferentes. Quando no momento da receção da encomenda, faz-se verificação da validade de todos os produtos que entram na farmácia. As validades também são confirmadas quando o produto é dispensado e são confirmadas uma vez por mês quando o prazo de final de validade é dentro de 3 meses. O programa informático *Sifarma 2000* permite imprimir listas de produtos que estão perto do final do seu prazo de validade. É feita então uma verificação física das validades e da quantidade disponível. Os medicamentos que estejam de facto perto do final do prazo de validade, são retirados da ordem normal e movidos para o armário onde são armazenados os produtos que estão no final do prazo de validade. Esses medicamentos passam a ter prioridade a ser dispensado.

Se por acaso os medicamentos listados não estavam no final do prazo de validade, os novos prazos são atualizados no programa informático *Sifarma 2000*.

### **5.4.2. Temperatura e Humidade**

Segundo o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, as farmácias devem dispor de um sistema de observação das condições de conservação de medicamento, para isso, deve existir um sistema de medição e registo de temperatura e humidade [57].

Assim sendo, a FSJ tem vários termo-higrómetros em diversos pontos da farmácia. De momento há um na zona de público/armazenamento principal de medicamentos, frigorífico e armazém.

Os dados desses equipamentos são descarregados 1 vez por semana e os dados são analisados. O frigorífico também tem um monitor que mostra a temperatura do mesmo permitindo controlar regularmente a temperatura.

## **6. Atendimento e Dispensa de Medicamentos de Uso Humano**

O Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto descreve que a dispensa deve ser feita de acordo com o uso racional do medicamento.

A cedência de medicamentos é definida pelas boas práticas farmacêuticas para a farmácia comunitária como sendo o ato profissional em que o farmacêutico cede medicamentos ou substâncias medicamentosas acompanhadas de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos [60].

Neste ato, o farmacêutico deve avaliar a medicação, identificando possíveis problemas com a medicação do utente e protegendo o mesmo de resultados negativos.

Na Portaria nº224/2015, de 27 de julho, encontra-se descrito o regime jurídico que estabelece as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde [64].

### **6.1. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica**

De acordo com o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto o farmacêutico tem o dever de dispensa de medicamentos ou produtos prescritos em receita válida [57].

A prescrição de medicamentos, segundo o Decreto-Lei n.º176/2006, de 30 de agosto, deve incluir “obrigatoriamente a denominação comum internacional da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação e a posologia.” Podendo de forma excepcional incluir-se a denominação comercial do medicamento por marca ou titular de autorização de introdução no mercado (AIM) se a “Prescrição de medicamento com substância ativa para a qual não exista medicamento genérico participado ou para a qual só exista original de marca e licenças;” e “Justificação técnica do prescriptor quanto à insusceptibilidade de substituição do medicamento prescrito”[50].

A Portaria nº224/2015, de 27 de julho explicita que a prescrição de medicamentos deve ser feita por via eletrónica com exceção das seguintes situações: “Falência do sistema informático;”, “Inadaptação fundamentada do prescritor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional;”, “Prescrição ao domicílio;” e “Outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês” [64].

São considerados medicamentos sujeitos a receita médica, segundo o estatuto do medicamento, medicamentos que “Possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica” [50].

As prescrições podem ser eletrónicas ou manuais sendo que as eletrónicas podem ser desmaterializadas ou materializadas. Os campos da prescrição eletrónica são: numeração, local de prescrição, identificação do medico prescritor, identificação do utente (nome, número de serviço nacional de saúde (SNS) do utente, regimes de comparticipação especiais, número de beneficiário, entre outros), entidade financeira responsável, linhas de prescrição, identificação de medicamentos, justificação técnica, se aplicável, regime especial de comparticipação, se aplicável, data e hora da prescrição e ainda assinatura do prescritor se a mesma for manual ou eletrónica materializada.

Durante a dispensa podem ser encontrados erros de validação, nesses casos o sistema informático *Sifarma 2000* informa o operador do mesmo e sugere que os erros sejam corrigidos.

As prescrições manuais são casos excecionais, como referido anteriormente, então têm especificidades sendo de notar as seguintes: as receitas devem estar intactas e prescritas com a mesma caneta, o número de embalagens deve constar em cardinal e por extenso e ainda o facto de haver apenas uma via. Para que uma receita manual seja válida deve incluir a identificação do local de prescrição. A vinheta identificativa do prescritos, a especialidade médica, a indicação da exceção que justifica a receita manual. O nome e número do SNS, a entidade financeira responsável, o regime especial de comparticipação, se aplicável, a identificação do medicamento, a justificação técnica, se aplicável, a data da prescrição e a assinatura do prescritor.

O ato da dispensa inicia-se com a chegada do utente à farmácia. O utente apresenta a receita, eletrónica ou não. Se a receita for eletrónica, o farmacêutico escolhe a vertente do sistema informático “atendimento” e depois a vertente “com comparticipação” insere os códigos e tem acesso à receita. O farmacêutico comunica ao utente o que está na receita e questiona o utente acerca das informações que recebeu quando estava com o médico

prescritor. Este é um bom momento para o farmacêutico perceber se o utente está ciente do seu tratamento e como o fazer. O farmacêutico põe-se então à disposição para explicar todas as dúvidas que o utente possa ter acerca da medicação. Se o doente tiver uma ficha criada na farmácia é possível ainda ver o histórico e confirmar algumas dúvidas que o doente tenha ou alguma questão que por alguma razão o utente não tenha conseguido responder. Tendo em conta a quantidade de medicamentos de diferentes laboratórios, o farmacêutico questiona se qual o laboratório que o utente prefere, depois o farmacêutico vai ao armazém buscar os medicamentos prescritos. Na FSJ é habitual imprimir etiquetas que são coladas nas caixas lembrando a posologia de cada medicamento, evitando assim possíveis erros quando o utente for administrar a medicação. Ao colar essa etiqueta, normalmente o farmacêutico repete toda a informação e dispõe-se novamente a esclarecer todas as dúvidas do utente. O atendimento finalmente termina com o pagamento dos produtos. Se a receita for receita manual, no final do atendimento, é ainda impresso no verso um comprovativo do que foi dispensado ao doente sendo que o mesmo deve assinar e o farmacêutico deve guardar a receita para depois ser enviada para o centro competente.

Durante o meu tempo de estágio preparei de soluções extemporâneas. Essas foram maioritariamente antibióticos de uso pediátrico. Nestes casos, o pó vem já dentro do frasco e é apenas necessário adicionar o solvente indicado pelo laboratório sendo que normalmente é água purificada. Estas eram apenas preparadas quando o utente vinha levantar. O antibiótico que auxiliei na preparação foi o Clamoxyl® 250mg/5mL. Neste caso é apenas necessário adicionar água purificada e agitar até suspender o pó. A água é adicionada aos poucos sem nunca ultrapassar a marca que se encontra feita no frasco.

Quando finalmente a preparação está terminada é entregue ao utente e são fornecidas algumas informações como por exemplo, a necessidade de agitar o frasco antes da administração, o facto do mesmo ter que ser guardado no frigorífico durante todo o tempo e finalmente, o facto do prazo de validade ter sido alterado para 14 dias após a preparação da suspensão.

#### **6.1.1. Dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos**

As substâncias que se classificam nesta categoria estão legisladas no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro e no Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro.

Quando ocorre a dispensa destas substâncias é necessário registar informações relativamente à mesma. Assim, os dados a registar são a identidade do utente e de quem vá buscar a medicação (nome, data de nascimento, número e data do bilhete de

identidade ou da carta de condução, ou o nome e número do cartão de cidadão, ou, no caso de estrangeiros, do passaporte), número de prescrição, identificação da farmácia, identificação do medicamento e data da dispensa.

No atendimento é muitas vezes necessário justificar no sistema informático a quantidade de caixas levantadas pelos utentes. Um exemplo comum era de caixas que tem 7 comprimidos então, é necessário levar mais caixas que o definido para cumprir a prescrição de 1 mês.

### **6.1.2. Regimes de Participação e complementaridades**

A participação dos medicamentos é feita pelo estado para os medicamentos prescritos aos beneficiários do SNS e de outros sistemas de saúde. Esta é estabelecida com base na percentagem de PVP do medicamento e num sistema de preços de referência.

A participação do estado é feita de acordo com escalões sendo que os medicamentos que se encontrem no escalão A são participados a 90%, os do escalão B a 69%, escalão C a 37% e finalmente os do escalão D que são participados a 15% do PVP. Os medicamentos que se inserem em cada categoria estão listados na Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho.

As participações que aparecem com mais frequência na FSJ estão abrangidas pelo SNS, no regime geral, ou através do regime especial SNS-Pensionistas. A notar ainda é o facto da Covilhã ser uma cidade industrial então, tem muitos antigos e atuais trabalhadores são abrangidos pelo Fundo Especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria de Lanifícios. Este regime excepcional dita que para os beneficiários (só trabalhadores reformados, que contribuíram para o fundo até 1984) a participação será de 100%. Na FSJ há ainda doentes ostomizados. Segundo a Portaria n.º 284/2016, de 4 de novembro revista pela Portaria n.º 92-n F/2017 de 3 de março e a Portaria 92-E/2017 de 3 de março o valor da participação do estado é de 100%.

Durante o estágio, dispensei medicamentos com complementaridade e participações. Nos casos de complementaridade, o utente tinha de apresentar um cartão de beneficiário, sendo que o farmacêutico deve registar o mesmo no sistema. No final do atendimento, juntamente com o talão, sai ainda um comprovativo da venda que o utente tem que assinar o comprovativo [63].

## **6.2. Dispensa de proximidade de medicamentos hospitalares**

O programa de acesso a dispensa de proximidade foi criado devido à pandemia COVID-19. Em coordenação com os Serviços farmacêuticos hospitalares foi criada uma parceria para que os utentes pudessem levantar a sua medicação em segurança e sem a deslocação ao hospital. O utente pode assim escolher a farmácia de maior conveniência e levantar a sua medicação [65].

Na FSJ é feito este programa de dispensa de proximidade, recebemos medicação do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC), Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPO) e Hospital Curry Cabral (Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central). Assim que a medicação é entregue pela OCP Portugal e pela TorresPharma. Dentro do pacote vem, para além do medicamento, informações para o doente que devem ser assinadas e datadas pelo utente e farmacêutico. No ato da dispensa é necessário ainda entrar na página WEB e fazer a sua dispensa indicando toda a informação relativa à dispensa, e ao medicamento, como por exemplo, lote e prazo de validade.

## **7. Automedicação**

A automedicação pode ser definida como o uso de fármacos que não foram prescritos, recomendados ou controlados por um profissional de saúde [66].

A automedicação faz parte da rotina de muitos portugueses e tem os seus aspetos positivos e negativos. Se a automedicação for feita de forma responsável pode ser benéfico para tanto a saúde do doente como evita outros inconvenientes como visitas ao hospital, e o consumo de cuidados de saúde muitas vezes desnecessário. Por outro lado, se o doente não estiver devidamente informado acerca dos fármacos que toma sob o regime de automedicação, pode exacerbar o seu problema de saúde e até criar novos.

Segundo as boas práticas farmacêuticas para a farmácia comunitária, “educação para a saúde é um processo ativo, que pretende criar na população, conhecimentos, habilidades e atitudes para saber prevenir e lidar com a doença, oferecendo-lhe a possibilidade de participar na tomada de decisões acerca da sua saúde” [60].

O farmacêutico tem um papel muito importante na automedicação responsável e na educação para a saúde, informando o doente da melhor opção para o seu problema de

saúde. Os medicamentos não sujeitos a receita médica são os procurados para a automedicação.

Um aspeto muito importante a observar é que a maioria dos utentes em Portugal são idosos e normalmente polimedicados. Se se deslocarem à farmácia, podem ser devidamente aconselhados pelos farmacêuticos e, sendo ele o especialista no medicamento, confronta o problema de saúde que levou o utente à farmácia, todas as suas comorbilidades e toda a sua medicação habitual.

Assim sendo, todo o processo se inicia com o problema de saúde do doente. O doente recorre à sua farmácia de confiança e explica o seu problema ao farmacêutico. É de extrema importância a toda a informação que o doente fornece, pois, qualquer pormenor pode fazer diferença no aconselhamento. Cada medicamento tem os seus pontos fortes e fracos logo o farmacêutico deve estar informado acerca dos mesmos. É aqui que o farmacêutico pode ser mais ativamente um promotor de saúde. Dependendo do problema de saúde e da sua gravidade o aconselhamento varia bastante.

Um caso que aparece recorrentemente na farmácia é utente com diarreia. Normalmente, os utentes chegam a pedir um fármaco em específico para tratar o problema. Nesse caso, entra o farmacêutico como especialista do medicamento e não apenas como vendedor. O farmacêutico questiona então o utente da duração dos sintomas, de outros possíveis sintomas associados e outras patologias, entre outras questões que lhe pareçam pertinentes. Assim, o farmacêutico obtém a informação principal para fazer um mais correto aconselhamento e consoante essa informação faz o seu aconselhamento que pode passar por alteração de comportamentos por parte do doente, medicamentos não sujeitos a receita médica ou aconselhamento a procurar os serviços hospitalares. O doente tem sempre direito à sua escolha e pode optar pela solução que não foi aconselhada pelo farmacêutico.

## **8. Farmacovigilância**

A farmacovigilância tem o objetivo de melhorar a segurança dos medicamentos recorrendo à deteção, avaliação e prevenção de reações adversas.

A farmácia comunitária, sendo ao primeiro local onde os portugueses recorrem em casos de dúvidas e para aconselhamento, é um lugar chave para a farmacovigilância. Assim sendo, o farmacêutico deve estar sempre atento durante o atendimento de modo a

identificar possíveis problemas com a medicação que o utente possa ter e assim que possível reportar os mesmos [57, 67].

O processo de notificação de uma reação adversa deve ser iniciado assim que há suspeita de uma possível reação adversa. Qualquer cidadão ou qualquer profissional de saúde pode notificar uma suspeita de uma reação adversa a medicamentos (RAM). Um questionário é preenchido online no site do INFARMED I.P.. Este questionário deve estar o mais completo possível e se possível deve ser feito com o medicamento em causa por perto.

Cada RAM é avaliada por uma equipa que depois comunica o resultado da avaliação caso a RAM tenha sido grave.

Durante o meu estágio não fiz nenhuma notificação de RAM, no entanto, os meus colegas ensinaram-me como fazer uma notificação e alertaram-me para prestar sempre atenção uma vez que qualquer informação pode ser relevante.

## **9. Aconselhamento de outros produtos de saúde**

### **9.1. Produtos dietéticos infantis**

De acordo com o programa da alimentação saudável da Direção-Geral da Saúde (DGS), é consensual que os primeiros tempos de vida de um bebé vão influenciar toda a sua vida adulta. Assim sendo, está descrito que a alimentação nos primeiros meses deve ser exclusivamente o leite materno. No entanto, pelas mais diversas razões muitas vezes isto não é possível havendo necessidade de recorrer à nutrição artificial [68].

Existe uma grande quantidade de fórmulas disponíveis no mercado. Encontram-se organizadas por idade dos bebés para suplementação normal. Existem ainda fórmulas especiais para bebés com alergias, com baixo peso e outras necessidades adicionais.

Durante o meu tempo de estágio, estive em contacto várias vezes com este tipo de nutrição, ajudando os recém pais a escolher a fórmula correta.

### **9.2. Produtos para alimentação especial**

A alimentação especial tem por objetivo “satisfazer as necessidades nutricionais particulares de pessoas cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontram

perturbados, ou que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos.” [69].

Alguns destes produtos são comparticipados como descrito no Despacho nº 14 319/2005 uma vez que para obter uma dieta adequada a essas necessidades nutricionais causa um grande transtorno financeiro.

Os alvos principais deste tipo de nutrição são diabéticos, idosos, lactentes doentes celíacos e doentes com disfagia.

Na FSJ tive contacto com um destes produtos, Glycosade®, um amido de milho com alto teor de amilopectina processado hidrotermicamente, adequado para a satisfação das necessidades nutricionais de pacientes com doenças do armazenamento do glicogénio, prescrito pelo serviço de doenças metabólicas sendo comparticipado a 100%.

### **9.3. Fitoterapia**

O Decreto-Lei n.º 176/2006 define medicamento à base de plantas como “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas”. Estes medicamentos são classificados como MNSRM [50].

São bastante procurados, principalmente os produtos com ação sedativa, nomeadamente o Valdispert®, e outros produtos do mesmo grupo. Produtos para a má digestão também são bastante procurados, como por exemplo, a solução oral Cholagutt®.

Todos estes produtos são vendidos na sequência de um atendimento personalizado para perceber a razão da procura por parte do doente.

### **9.4. Suplementos nutricionais**

Os suplementos alimentares são definidos no Decreto-Lei n.º 118/2015 como sendo os géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com contagotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em

unidades medidas de quantidade reduzida;”. A Direção-Geral da Alimentação e Veterinária (DGAV) regula toda a atividade relativa aos suplementos nutricionais em Portugal [70].

Durante o meu estágio tive a oportunidade de estar em contacto com vários suplementos ajudando os utentes a encontrar o suplemento correto para suplementar a sua dieta de modo a combater os sintomas das deficiências e as próprias deficiências nutricionais.

### **9.5. Produtos de dermofarmácia**

Os produtos cosméticos estão abrangidos por legislação específica, nomeadamente no pelos Decretos-Lei n.º189/2008 de 24 de Setembro e n.º115/2009 de 18 de Maio [71, 72]. Nestes Decretos-Lei encontra-se definido produto cosmético e de higiene corporal como sendo “qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspecto e ou proteger ou os manter em bom estado e ou de corrigir os odores corporais”.

Sendo estes produtos uma parte importante da farmácia, aprendi muito acerca deles com ajuda dos meus colegas que me orientavam para qual o certo para cada situação e tipo de pele.

Uma das situações que mais encontrei na farmácia foi queimaduras solares e aconselhamento relativo a protetores solares.

### **9.6. Medicamentos de uso veterinário**

De modo a garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos veterinários foi criada legislação específica para este tipo de medicamentos. Assim, no Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de julho pode-se encontrar toda a informação relativa a eles [73].

Para este tipo de medicamentos também há obrigatoriedade de receita médica veterinária sendo a mesma prescrita pelo médico veterinário.

Uma vez que esses medicamentos estão em contante evolução é necessária constante atualização por parte do farmacêutico. Na FSJ não há uma grande variedade destes produtos, no entanto assisti à dispensa produtos para desparasitação.

## **9.7. Dispositivos médicos**

Os dispositivos médicos são usados para prevenir, diagnosticar ou tratar doenças e atingem os seus fins por meios que não estão associados a medicamentos, ou seja, por métodos não farmacológicos, não imunológicos ou não metabólicos. Estes podem ser ativos se recorrerem a uma fonte energética e não ativo se não depender de uma fonte de energia [74].

São classificados de acordo com os potenciais riscos decorrentes da conceção, técnica e fabrico sendo que a classe I corresponde aos de mais baixo risco e a classe IV aos de mais alto risco.

## **10. Medicamentos manipulados**

Um medicamento manipulado é, segundo a Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. Esta portaria aprova ainda as boas práticas de preparação de medicamentos manipulados [75].

Os medicamentos manipulados podem ser apenas preparados pelo diretor técnico da farmácia ou sob a supervisão do mesmo. Na preparação dos manipulados é necessário que as normas básicas de higiene do local de trabalho estejam asseguradas. O local de trabalho deve ser um laboratório com as condições de iluminação, ventilação, temperatura e humidade adequada.

Nesse laboratório deve ainda constar toda a documentação discutida na portaria mencionada anteriormente. Todas as matérias-primas devem ainda estar guardada em local adequado juntamente com toda a documentação com análises laboratoriais enviadas pelo fornecedor [60].

Todos os manipulados devem ser preparados segundo o formulário galénico português (os que aí se encontrarem descritos) e todos os passos durante a sua preparação devem estar assinados pelo operador. No final da preparação do manipulado é feito ainda um controlo de qualidade que deve ser, no mínimo, a verificação dos caracteres organoléuticos. No entanto, há outros ensaios recomendados sendo eles a conformidade com a definição da forma farmacêutica da respetiva monografia da forma farmacêutica na farmacopeia, e quantidade dispensada. Os medicamentos devem depois ser acondicionados e rotulados.

Os preços dos manipulados são calculados com base no preço de aquisição das matérias-primas e honorários legislados.

Durante o meu tempo de estágio não foi possível proceder à preparação de manipulados uma vez que a FSJ não faz preparação de manipulados. Todas as preparações são enviadas para a Farmácia Diamantino no Fundão, do mesmo proprietário.

## **11. Outros serviços**

Segundo o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto alterado pelo Decreto lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, as farmácias estão autorizadas a prestar outros serviços de bem-estar aos utentes [57]. A Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro especifica quais os serviços que podem ser prestados nas farmácias [76].

As farmácias Holon oferecem uma panóplia de outros serviços para além da clássica dispensa de medicamentos e outros produtos, descritos em seguida.

### **11.1. *Check Saúde***

O serviço *Check Saúde* é um serviço de monitorização de parâmetros fisiológicos e bioquímicos como por exemplo, a glicémia, a pressão arterial, o IMC e o colesterol. O objetivo deste serviço é fazer uma regular monitorização de modo a saber o estado geral de saúde do utente. Pode ainda ser útil para pré diagnóstico de outras patologias [77].

Durante o meu estágio tive a oportunidade de fazer vários *Check Saúde* em rastreios nas comunidades à volta da Covilhã. A população que aparecia nestes rastreios era maioritariamente idosa e sem acesso regular a centros de saúde. Para muitas, esta é a única maneira de saberem como está o seu estado de saúde uma vez que a maioria dizia que estava sem médico de família e não conseguia fazer análises laboratoriais com regularidade.

A meu ver este é um ponto de grande atuação para os farmacêuticos uma vez que com base nestes parâmetros avaliados o farmacêutico pode educar o paciente para a saúde e aconselhar uma série de mudanças de comportamento que podem mudar o estado de saúde das pessoas.

## **11.2. Administração de injetáveis e vacinas**

Este serviço era um serviço altamente requisitado na farmácia. Este pode ser apenas executado por farmacêuticos habilitados pela Ordem dos Farmacêuticos com uma formação específica [78].

A administração destes fármacos deve ser feita num gabinete de atendimento e deve ter todo o material e equipamento para a administração e ainda deve dispor de todo o material para o tratamento de uma reação anafilática.

Na FSJ, apenas a Diretora Técnica está habilitada a fazer este tipo de serviço. Durante o meu estágio tive a oportunidade de ver assistir à administração de vários injetáveis e vacinas.

O processo inicia-se pela solicitação do serviço ao balcão de atendimento e aviamento da receita se for esse o caso. Depois, a farmacêutica prepara todo o material necessário para a administração e finalmente encaminha o doente para o gabinete de atendimento onde todas as condições de privacidade, luminosidade e segurança estão asseguradas.

O utente responde a um questionário feito pelo grupo de farmácias para avaliar o seu estado de saúde habitual e para o farmacêutico obter toda a informação necessária para que a administração seja segura. Depois, a farmacêutica administra o fármaco e está atenta à evolução da situação do doente. Quando finalmente tem a certeza que o utente está bem, finaliza o processo encaminhado utente à saída, dispondo-se a responder a todas as questões e dúvidas que o utente possa ter.

## **11.3. Serviço do pé diabético**

O serviço do pé diabético é de extrema importância para todas as pessoas com diabetes tipo 1 ou tipo 2. O pé diabético é uma das complicações mais graves da diabetes *mellitus*. O responsável por esta consulta é um enfermeiro que faz toda a avaliação do estado de saúde dos pés dos doentes [79].

Na FSJ, há este tipo de consulta uma vez por mês. Lá, o enfermeiro faz hidratação da pele, aconselha os utentes consoante a saúde dos pés e ensina os utentes como cuidar dos mesmos.

#### **11.4. Programa de troca de seringas**

O programa de troca de seringas tem o objetivo principal de evitar a partilha de seringas e agulhas e promover comportamentos sexuais seguros. Este programa é implementado através de kits que os utentes podem levantar na farmácia e de um serviço de recolha de seringas e agulhas. Estes *kits* são gratuitos com o princípio “troca-por-troca”. São constituídos por 2 seringas, 2 toalhletes, 2 ampolas de água bidestilada, 2 carteiras com ácido cítrico, 2 filtros, 2 recipientes e 1 preservativo [80].

O farmacêutico é um agente de saúde neste caso na medida em que deve encorajar o utente a entregar as seringas usadas e reforçar medidas de educação para a saúde sendo uma das mais importantes o reforço da importância de não partilhar seringas ou qualquer outro material.

### **12. Projetos na comunidade**

As farmácias Holon são conhecidas pelo seu papel ativo nas comunidades em que estão inseridas assim, durante o meu estágio tive a oportunidade de participar em algumas atividades desenvolvidas. Notoriamente, as farmácias Holon da zona da Covilhã e Fundão trabalham no projeto TEIA - Tempo, Educação, Integração, Ação. Neste projeto, um grupo de voluntários desloca-se pelo concelho do fundão e fazia atividades com a população, essas atividades são maioritariamente de caráter físico, no entanto tem uma vertente de rastreio em que os farmacêuticos fazem medições como o *check* saúde referido anteriormente. Também participei neste tipo de rastreios em bairros sociais nos arredores da Covilhã.

### **13. VALORMED**

A VALORMED Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda. é uma sociedade sem fins lucrativos que é responsável pela gestão de resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de prazo. É um trabalho de extrema importância uma vez que a reciclagem e o cuidar do planeta estão a revelar-se cada vez mais uma necessidade.

Assim, na FSJ há um contentor da VALORMED ao lado da porta onde os utentes podem depositar todos os medicamentos fora de prazo e embalagens vazias.

Sempre que o contentor fica cheio, o mesmo é retirado e fechado. No sistema informático *Sifarma 2000* pode ser feito o pedido de recolha a um dos armazenistas. Para isso, é necessário inserir o número de lote do contentor e o número de serie. Um talão é impresso com todas as informações referidas anteriormente juntamente com um campo para assinatura do farmacêutico responsável e pelo armazenista.

## **14. Contabilidade e gestão**

### **14.1. Receituário e faturação**

Na farmácia comunitária, a maioria da atividade corresponde à dispensa de MSRM. Esses são abrangidos pelo regime geral de participações do estado.

Para que as participações sejam pagas à farmácia é necessário que as regras de prescrição sejam cumpridas, logo qualquer receita que esteja com algum tipo de problema pode não ser reembolsada à farmácia.

No final de cada mês são conferidas todas as receitas e é feita a verificação do receituário manual e eletrónico materializado. No caso de todas as dispensas terem sido conformes, a farmácia ser reembolsada na totalidade.

O *Sifarma 2000*, confere no final de cada atendimento se a receita em questão foi validada evitando assim erros no receituário. No final do mês, as mesmas são organizadas por organismos e lotes. O número de lote sai automaticamente no *Sifarma 2000* agrupando as receitas em lotes de 30. Quando finalmente os lotes são fechados, os verbetes são impressos. Nestes verbetes consta o onde consta o número de receitas, número de embalagens participadas, o PVP total, o preço a pagar pelo utente e valor da participação. São então carimbados e anexados ao lote.

Há entidades que apenas precisam de uma fatura carimbada, datada e rubricada enquanto outras requerem a emissão de um documento resumo.

Todas as faturas são enviadas via eletrónica, mas ainda há algumas entidades que exigem que a mesma seja enviada em formato de papel.

Para a contabilidade são enviados os quadruplicados de faturas, resumos de receitas e lotes (RRL).

## **15. Considerações finais**

Este estágio foi de extrema importância para o meu percurso acadêmico. Aprendi que a área de farmácia comunitária é muito mais que a dispensa de medicamentos, é ser por muitas vezes a voz da razão para os doentes acerca da sua saúde e ser atento e cuidadoso.

Aprendi também que ser farmacêutico comunitário implica por vezes ter que ser objetivo e ter uma posição firme, implica não esquecer que a saúde do doente está acima de tudo, implica ouvir o utente e ser como um confidente e solucionar os seus problemas.

Assim, o farmacêutico precisa de ser honesto, justo e exemplo de integridade e de excelência. Por me mostrarem o que é ser farmacêutico deixo um final agradecimento a toda a equipa da Farmácia São João.

## Referências Bibliográficas

- [1] World Health Organization, «Epilepsy». <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> (acedido Fev. 24, 2022).
- [2] A. Ali, «Global Health : Epilepsy», *Semin Neurol*, vol. 38, n. 2, pp. 191–199, 2018, doi: 10.1055/S-0038-1646947.
- [3] T. Glauser *et al.*, «Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the guideline committee of the American epilepsy society», *Epilepsy Curr*, vol. 16, n. 1, pp. 48–61, 2016, doi: 10.5698/1535-7597-16.1.48.
- [4] M. Kapoor, J. C. Cloyd, e R. A. Siegel, «A review of intranasal formulations for the treatment of seizure emergencies», *Journal of Controlled Release*, vol. 237, pp. 147–159, 2016, doi: 10.1016/j.jconrel.2016.07.001.
- [5] I. Sánchez Fernández, H. P. Goodkin, e R. C. Scott, «Pathophysiology of convulsive status epilepticus», *Seizure*, vol. 68, pp. 16–21, Mai. 2019, doi: 10.1016/j.seizure.2018.08.002.
- [6] S. Meirinho *et al.*, «Intranasal delivery of lipid-based nanosystems as a promising approach for brain targeting of the new-generation antiepileptic drug perampanel», *Int J Pharm*, vol. 622, Jun. 2022, doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.121853.
- [7] J. A. Falcone *et al.*, «Intranasal Administration as a Route for Drug Delivery to the Brain: Evidence for a Unique Pathway for Albumin», *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 351, n. 1, pp. 54 LP – 60, Out. 2014, doi: 10.1124/jpet.114.216705.
- [8] R. Popescu, M. V. Ghica, C.-E. Dinu-Pîrvu, V. Anut, D. Lupuliasa, e L. Popa, «New Opportunity to Formulate Intranasal Vaccines and Drug Delivery Systems Based on Chitosan», *International Journal of Molecular Sciences 2020*, Vol. 21, Page 5016, vol. 21, n. 14, p. 5016, 2020, doi: 10.3390/ijms21145016.
- [9] L.-A. Keller, O. Merkel, e A. Popp, «Intranasal drug delivery: opportunities and toxicologic challenges during drug development», *Drug Delivery and Translational Research*, vol. 12, pp. 735–757, 2022, doi: 10.1007/s13346-020-00891-5.
- [10] Kevin Taylor e Michael Aulton, *Aulton's Pharmaceutics - The Design and Manufacture of Medicines*, Sixth Edition. June 16, 2017, 2022.
- [11] A. M. Bailey *et al.*, «Review of Intranasally Administered Medications for Use in the Emergency Department», *Journal of Emergency Medicine*, vol. 53, n. 1, pp. 38–48, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.jemermed.2017.01.020.
- [12] A. Kumar, A. N. Pandey, e S. K. Jain, «Nasal-nanotechnology: Revolution for efficient therapeutics delivery», *Drug Delivery*, vol. 23, n. 3. Taylor and Francis Ltd., pp. 681–693, Mar. 23, 2016. doi: 10.3109/10717544.2014.920431.

- [13] Gisle Djupesland, «Nasal drug delivery devices: characteristics and performance in a clinical perspective-a review», *Drug Deliv Transl Res*, vol. 3, pp. 42–62, 2013, doi: 10.1007/s13346-012-0108-9.
- [14] S. Z. D. M. M. A. Pujara CP, «Effects of formulation variables on nasal epithelial cell integrity: Biochemical evaluations», *Int J Pharm.* 1995;114(2):197–203. , vol. 114, n. 2, pp. 197–203, 1995, doi: 10.1016/0378-5173(94)00238-Z.
- [15] D. Sleep, «Albumin and its application in drug delivery», *Expert Opin Drug Deliv*, vol. 12, n. 5, pp. 793–812, 2015, doi: 10.1517/17425247.2015.993313.
- [16] J. A. Falcone *et al.*, «Intranasal administration as a route for drug delivery to the brain: Evidence for a unique pathway for albumin», *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 351, n. 1, pp. 54–60, Oct. 2014, doi: 10.1124/jpet.114.216705.
- [17] R. C. F. Cheung, T. B. Ng, J. H. Wong, e W. Y. Chan, «Chitosan: An update on potential biomedical and pharmaceutical applications», *Marine Drugs*, vol. 13, n. 8. MDPI AG, pp. 5156–5186, Ago. 01, 2015. doi: 10.3390/md13085156.
- [18] J. Smith, E. Wood, e M. Dornish, «Effect of Chitosan on Epithelial Cell Tight Junctions», *Pharm Res*, vol. 21, n. 1, 2004, doi: 10.1023/b:pham.0000012150.60180.e3.
- [19] D. Marx, G. Williams, M. Birkhoff, D. Marx, G. Williams, e M. Birkhoff, «Intranasal Drug Administration — An Attractive Delivery Route for Some Drugs», *Drug Discovery and Development - From Molecules to Medicine*, Jun. 2015, doi: 10.5772/59468.
- [20] B. Yan, Y. Ma, J. Guo, e Y. Wang, «Self-microemulsifying delivery system for improving bioavailability of water insoluble drugs», *Journal of Nanoparticle Research*, vol. 22, n. 1. Springer Science and Business Media B.V., Jan. 01, 2020. doi: 10.1007/s11051-019-4744-6.
- [21] S. Meirinho, M. Rodrigues, A. O. Santos, A. Falcão, e G. Alves, «Self-Emulsifying Drug Delivery Systems: An Alternative Approach to Improve Brain Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs through Intranasal Administration», *Pharmaceutics*, vol. 14, n. 7, p. 1487, Jul. 2022, doi: 10.3390/pharmaceutics14071487.
- [22] S. Dokania e A. K. Joshi, «Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS)-challenges and road ahead», *Drug Delivery*, vol. 22, n. 6. Taylor and Francis Ltd., pp. 675–690, Ago. 18, 2015. doi: 10.3109/10717544.2014.896058.
- [23] A. Thakker e P. Shanbag, «A randomized controlled trial of intranasal-midazolam versus intravenous-diazepam for acute childhood seizures», *J Neurol*, vol. 260, n. 2, pp. 470–474, Fev. 2013, doi: 10.1007/S00415-012-6659-3/TABLES/5.
- [24] European Medicines Agency (EMA), «Perampanel (Fycompa) - Summary of product characteristics». pp. 1–83, 2021. Acedido: Jun. 03, 2022. [Em linha]. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fycompa-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fycompa-epar-product-information_en.pdf)

- [25] K. Im *et al.*, «Long-term efficacy and safety of perampanel as a first add-on therapy in patients with focal epilepsy: Three-year extension study», *Epilepsy and Behavior*, vol. 125, Dez. 2021, doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108407.
- [26] B. E. Gidal, J. Ferry, O. Majid, e Z. Hussein, «Concentration-effect relationships with perampanel in patients with pharmacoresistant partial-onset seizures», *Epilepsia*, vol. 54, n. 8, pp. 1490–1497, Ago. 2013, doi: 10.1111/epi.12240.
- [27] C. W. Pouton, «Lipid formulations for oral administration of drugs: Non-emulsifying, self-emulsifying and “self-microemulsifying” drug delivery systems», *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 11, n. SUPPL. 2, 2000, doi: 10.1016/S0928-0987(00)00167-6.
- [28] B. Singh, S. Bandopadhyay, R. Kapil, R. Singh, e O. P. Katare, «Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS): Formulation Development, Characterization, and Applications», *Critical Reviews & Trade; in Therapeutic Drug Carrier Systems*, vol. 26, n. 5, pp. 427–521, 2009, doi: 10.1615/CRITREVTHERDRUGCARRIERSYST.V26.I5.10.
- [29] Vitthal S. Kulkarni, *Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems: Science and Technology*, 1st Edition. 2000.
- [30] P. C. Pires, L. T. Santos, M. Rodrigues, G. Alves, e A. O. Santos, «Intranasal fosphenytoin: The promise of phosphate esters in nose-to-brain delivery of poorly soluble drugs», *Int J Pharm*, vol. 592, n. June 2020, 2021, doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.120040.
- [31] S. Meirinho, G. Campos, M. Rodrigues, A. Fortuna, A. Falcão, e G. Alves, «Salting-out assisted liquid–liquid extraction method optimized by design of experiments for the simultaneous high-performance liquid chromatography analysis of perampanel and stiripentol in mouse matrices», *J Sep Sci*, vol. 43, n. 23, pp. 4289–4304, 2020, doi: 10.1002/jssc.202000656.
- [32] Food and Drug Administration, «Perampanel (Fycompa) Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Reviews.», 2012.
- [33] P. C. Pires e A. O. Santos, «Nanosystems in nose-to-brain drug delivery: A review of non-clinical brain targeting studies», *Journal of Controlled Release*, vol. 270. Elsevier B.V., pp. 89–100, Jan. 28, 2018. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.11.047.
- [34] L. de S. Soares, B. Tonole, G. L. Milião, Á. V. N. de C. Teixeira, J. S. dos R. Coimbra, e E. B. de Oliveira, «Aqueous solutions of glycolic, propionic, or lactic acid in substitution of acetic acid to prepare chitosan dispersions: a study based on rheological and physicochemical properties», *J Food Sci Technol*, vol. 58, n. 5, pp. 1797–1807, Mai. 2021, doi: 10.1007/s13197-020-04691-0.
- [35] E. S. Debnam, «Osmolarity and partitioning of fluids», *Surgery (Oxford)*, vol. 26, n. 3, pp. 81–85, Mar. 2008, doi: 10.1016/J.MPSUR.2008.02.005.
- [36] P. C. Pires, D. Peixoto, I. Teixeira, M. Rodrigues, G. Alves, e A. O. Santos, «Nanoemulsions and thermosensitive nanoemulgels of phenytoin and

- fosphenytoin for intranasal administration: Formulation development and in vitro characterization», *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 141, p. 105099, Jan. 2020, doi: 10.1016/J.EJPS.2019.105099.
- [37] T. P. Crowe, M. H. W. Greenlee, A. G. Kanthasamy, e W. H. Hsu, «Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain», *Life Sci*, vol. 195, n. December 2017, pp. 44–52, 2018, doi: 10.1016/j.lfs.2017.12.025.
- [38] A. Reimers, J. A. Berg, M. L. Burns, E. Brodtkorb, S. I. Johannessen, e C. J. Landmark, «Reference ranges for antiepileptic drugs revisited: a practical approach to establish national guidelines», *Drug Des Devel Ther*, vol. 12, pp. 271–280, Fev. 2018, doi: 10.2147/DDDT.S154388.
- [39] Ministério da Saúde e Assistência - Direcção-Geral dos Hospitais, «Decreto-Lei n.º 44204», *Diário do Governo n.º 40/1962, Série I de 1962-02-22, páginas 164 - 166*.
- [40] Ministério da Saúde, «Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos», *Diário da República, 2.ª série 2.ª série, N.º 244*, Dez. 20, 2021.
- [41] Serviço Nacional de Saúde, «Unidade Local de Saúde da Guarda, EPE». <https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/unidade-local-de-saude-da-guarda-epe/> (acedido Fev. 21, 2022).
- [42] M. H. L. Brou *et al.*, *Manual da Farmácia Hospitalar*. 2005.
- [43] Ordem dos Farmacêuticos – Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar, *Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Capítulo B: Aquisição e Armazenamento*. 2021.
- [44] Associação Europeia de Farmacêuticos Hospitalares (EAHP), «DECLARAÇÕES EUROPEIAS DA FARMÁCIA HOSPITALAR», pp. 1–5, 2014, Acedido: Out. 29, 2022. [Em linha]. Available: <https://statements.eahp.eu/sites/default/files/DECLARA%C3%87%C3%95ES%20EUROPEIAS%20DA%20FARM%C3%81CIA%20HOSPITALAR%20.pdf>
- [45] Ordem dos Farmacêuticos – Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar, *Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Capítulo D: Distribuição*. 2019.
- [46] Gabinete do Secretário de Estado da Saúde, «Despacho n.º 5609/2021», *Diário da República n.º 109/2021, Série II de 2021-06-07, páginas 77 - 78*.
- [47] Ministério da Justiça, «Decreto Regulamentar n.º 61/94. Legislação Consolidada», *Diário da República n.º 236/1994, Série I-B de 1994-10-12*.
- [48] INFARMED I.P., «Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho», *DR, 2.ª Série, n.º 216, de 18 de Setembro de 1998*. <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/Portaria+n.%C2%BA+981-98%2C+de+8+de+Junho/98730b43-704e-49f1-a2ed-338962a58357> (acedido Jul. 23, 2022).
- [49] A. P. do N. de M. Gouveia *et al.*, *Manual de Preparação de Citotóxico*. 2013.

- [50] Ministério da Saúde, «Decreto-lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto», *Diário da República*, 1.ª série, vol. 167, pp. 1–125, 2006.
- [51] APEQ - Associação Portuguesa das Empresas Químicas *et al.*, *Manual Hospitalar Boas Práticas de Gestão de Gases Medicinais*, 1ª Edição. Lisboa, 2017.
- [52] INFARMED I.P., «Deliberação n.º 56/CD/2008, de 21 de Fevereiro. Legislação Farmacêutica Compilada». [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/052-A\\_Delib\\_56\\_2008.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/052-A_Delib_56_2008.pdf) (acedido Jul. 23, 2022).
- [53] A. Sousa, C. Martins, O. Freitas, e R. Lourenço, *Manual de Nutrição Artificial*.
- [54] E. Medicines Agency, «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Annex I - Definitions (Rev 4)», 2017, Acedido: Jul. 21, 2022. [Em linha]. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4_en.pdf)
- [55] A. Mirco *et al.*, *Boas Práticas em Farmacocinética Clínica*. 2021.
- [56] Assembleia da República, «Lei n.º 21/2014 de 16 de abril», *Diário da República n.º 75/2014, Série I de 2014-04-16*.
- [57] INFARMED I.P., «Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto», *Diário da República*, 2007. [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/022-A\\_DL\\_307\\_2007\\_6ALT.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/022-A_DL_307_2007_6ALT.pdf) (acedido Ago. 05, 2022).
- [58] Farmácias Holon, «Farmácias Holon». <https://www.farmaciasholon.pt/> (acedido Ago. 05, 2022).
- [59] Ministério da Saúde, «Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro, Diário da República n.º 177/2012, Série I de 2012-09-12.», *Diário da República n.º 177/2012, Série I de 2012-09-12*, 2013.
- [60] H. J. Santos *et al.*, *Boas Práticas de Farmacêuticas para a farmácia comunitária*. 2009.
- [61] Ministério da Saúde, «Decreto-Lei n.º 20/2013 | DRE», *Diário da República n.º 32/2013, Série I de 2013-02-14, páginas 799 - 912*.
- [62] INFARMED, APIFARMA, GROQUIFAR, ADIFA, ANF, e AFP, «Protocolo de Colaboração - Via Verde do Medicamento». 2018.
- [63] Ministério da Saúde, «Decreto-Lei n.º 97/2015», *Diário da República n.º 105/2015, Série I de 2015-06-01*.
- [64] Ministério da Saúde, «Portaria n.º 224/2015», *Diário da República n.º 144/2015, Série I de 2015-07-27*.
- [65] Ordem dos Farmacêuticos, «Orientações sobre acesso a Dispensa de Proximidade», 2020. <https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2019/WWW/noticias/Anex>

o\_I\_Orientacoes\_sobre\_acesso\_a\_Dispenza\_de\_Proximidade\_CCEFH\_26.06.2020.pdf (acedido Ago. 08, 2022).

- [66] K. Fuentes Albarrán e L. Villa Zapata, «Analysis and quantification of self-medication patterns of customers in community pharmacies in southern Chile», *Pharmacy World and Science*, vol. 30, n. 6, pp. 863–868, Dez. 2008, doi: 10.1007/s11096-008-9241-4.
- [67] INFARMED I.P., «Farmacovigilância em Portugal: 25 anos». [http://app10.infarmed.pt/e\\_book\\_farmacovigilancia25/index.html](http://app10.infarmed.pt/e_book_farmacovigilancia25/index.html) (acedido Ago. 12, 2022).
- [68] Direção-Geral da Saúde, «Alimentação Saudável dos 0 aos 6 anos». <https://alimentacaosaudavel.dgs.pt/alimentacao-saudavel-dos-0-aos-6-anos/> (acedido Ago. 10, 2022).
- [69] Direção Geral da Alimentação e Veterinária, «Alimentos para Grupos Específicos». <https://www.dgav.pt/faq/conteudo/alimentacao/alimentacao-humana/seguranca-alimentos/alimentos-para-grupos-especificos/> (acedido Ago. 10, 2022).
- [70] Direção Geral da Alimentação e Veterinária, «Suplementos Alimentares». <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/> (acedido Ago. 12, 2022).
- [71] Ministério da Saúde, «Decreto-Lei n.º 115/2009», *Diário da República n.º 95/2009, Série I de 2009-05-18, páginas 3127 - 3141*. <https://dre.pt/dre/detalhe/tipo/115-2009-608693> (acedido Set. 08, 2022).
- [72] INFARMED I.P., «Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro.» [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1076326/115-A\\_DL\\_189\\_2008\\_5Alt-A.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1076326/115-A_DL_189_2008_5Alt-A.pdf) (acedido Set. 08, 2022).
- [73] INFARMED I.P., «Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de Julho». [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070774/075\\_DL\\_184\\_97.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070774/075_DL_184_97.pdf) (acedido Ago. 10, 2022).
- [74] INFARMED I.P., «Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho». [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1076625/122-A\\_DL\\_145\\_2009\\_2ALT.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1076625/122-A_DL_145_2009_2ALT.pdf) (acedido Ago. 10, 2022).
- [75] INFARMED I.P., «Portaria n 594/2004, de 2 de Junho.» [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria\\_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a) (acedido Jul. 23, 2022).
- [76] Ministério da Saúde, «Portaria n.º 1429/2007», *Diário da República n.º 211/2007, Série I de 2007-11-02*. <https://dre.pt/dre/legislacao-consolidada/portaria/2007-115010275> (acedido Set. 08, 2022).
- [77] Farmácias Holon, «Serviço Check Saúde». <https://www.farmaciasholon.pt/servicos-holon#servico-check-saude> (acedido Ago. 12, 2022).

- [78] Farmácias Holon, «Serviço Holon de administração de vacinas». <https://www.farmaciasholon.pt/servicos-holon#servico-holon-administracao-vacinas> (acedido Ago. 12, 2022).
- [79] Farmácias Holon, «Serviço do pé diabético Holon». <https://www.farmaciasholon.pt/servicos-holon#servico-do-pe-diabetico-holon> (acedido Ago. 12, 2022).
- [80] Ministério da Saúde, «Programa de troca de seringas nas farmácias - Fluxograma de intervenção na farmácia». [http://spms.min-saude.pt/wp-content/uploads/2017/12/2017.07.19\\_PTS\\_Fluxograma2017.pdf](http://spms.min-saude.pt/wp-content/uploads/2017/12/2017.07.19_PTS_Fluxograma2017.pdf) (acedido Ago. 12, 2022).