

**Estudo das condições de entrega intranasal
de oligonucleótidos ao cérebro
Experiência Profissionalizante na vertente de
Farmácia Comunitária e Investigação**

Versão final após defesa

Fábio António Eusébio Nunes

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

Orientador: Prof^a. Doutora Adriana Oliveira dos Santos

Abril de 2021

Folha em branco

Dedicatória

Aos meus pais António e Maria por todos os sacrifícios que fizeram na minha concretização, e por todo o apoio e carinho que me deram.

Folha em branco

Agradecimentos

Agradecer a minha orientadora por toda a paciência que teve durante todo este tempo. Agradecer à minha futura colega e amiga Sara Vidigal que sempre me ajudou em tudo durante o estágio bem como aos colaboradores da farmácia Matos Fernandes. E por último agradecer a toda a minha família e aos meus amigos foram todos muito importantes.

Folha em branco

Resumo

O presente trabalho foi desenvolvido no âmbito da unidade curricular “Estágio” em Ciências Farmacêuticas e está dividido em dois capítulos.

O primeiro capítulo diz respeito ao estágio curricular efetuado na farmácia Matos Fernandes entre 11 de setembro de 2017 e 11 de janeiro de 2018 sob a supervisão da diretora técnica a Dr^a Sara de Jesus Mendes Vidigal. Este capítulo serve para relatar o dia a dia de uma farmácia comunitária, ou seja, o seu funcionamento, as atividades realizadas bem como a experiência adquirida durante este período de estágio.

O capítulo segundo descreve o trabalho de investigação realizado sob a orientação da Prof^a. Adriana Oliveira dos Santos. Neste estudo tenta-se perceber os avanços relativos à entrega intranasal de oligonucleótidos. Para tal, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica em que foram incluídos trabalhos relativos à entrega intranasal ao cérebro e excluindo a entrega local. Foram apenas analisados estudos *in vivo* e foram excluídos plasmídeos. Esta é uma área de uma grande especificidade, e de um enorme potencial, traduzido no aumento de publicações à medida que também a tecnologia é desenvolvida. Também por essa especificidade e baixo número de artigos publicados, juntamente com uma grande diversidade de metodologia utilizada, sistemas de entrega e até na opção de espécie a utilizar como cobaia, é difícil concluir qual a estratégia mais eficaz. É, contudo, de realçar que alguns autores conseguiram resultados positivos na entrega ao cérebro e eficácia terapêutica.

Palavras-chave

Oligonucleótidos; intranasal; cérebro; siRNA; nanopartículas

Folha em branco

Abstract

The present work was developed as part of the curricular unit “Estágio” in Pharmaceutical Sciences and it is divided in two chapters.

The first chapter is about the internship in Matos Fernandes pharmacy, between the 11th September of 2017 and 11th of January of 2018 under the supervision of Dr^a Sara de Jesus Mendes Vidigal. This chapter describes the daily work in a community pharmacy, how it functions, the performed activities, and the acquired experience during this period of internship.

The second chapter describes the research performed under supervision of Prof^a. Adriana Oliveira dos Santos. This study aimed to characterize the advances of intranasal delivery of oligonucleotides. For such, a bibliographic research was done, in which were include papers concerning the intranasal delivery to the brain and local delivery was excluded. It were only analyzed *in vivo* studies and plasmids were excluded. This is a subject of great specificity and a huge potential translated in increasing number of publications as the technology, itself, is developed. Also due to that specificity and low number of published articles, together with a great diversity of methodologies, delivery systems, and even animal species, it is difficult to conclude which strategy was more effective. It should be highlighted that some authors accomplished positive results in brain delivery and therapeutic efficacy.

Keywords

Oligonucleotides; intranasal; brain; siRNA; nanoparticles

Folha em branco

Índice

Capítulo 1 – Relatório de estágio	1
1. Introdução	1
2. A Farmácia Matos Fernandes	1
2.1. Instalações	1
2.2. Equipamentos gerais e informáticos	3
2.3. Recursos humanos	4
3. Informação e documentação científica	5
4. Aprovisionamento e armazenamento	6
4.1. Fornecedores	6
4.2. Armazenamento	6
4.3. Encomendas	6
4.4. Devoluções	8
4.5. Prazos de validade	8
5. Interação com o doente	9
5.1. Ética	9
5.2. Farmacovigilância	9
5.3. Valormed	10
6. Dispensa de medicamentos	10
6.1. Prescrição médica	10
6.2. Medicamentos sujeitos a receita médica	12
6.3. Medicamentos não sujeitos a receita médica	12
6.4. Medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia	12
6.5. Aconselhamento farmacêutico	12
6.6. Psicotrópicos e estupefacientes	13
6.7. Regimes de participação	13
6.8. Conferência de receituário	14
7. Automedicação	14
8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	14
8.1. Cosmética, higiene e dermofarmácia	14
8.2. Dietéticos para alimentação especial	15
8.3. Suplementos	15
8.4. Medicamentos Homeopáticos	15

8.5. Medicamentos de uso veterinário	16
8.6. Dispositivos médicos	16
9. Cuidados de saúde na FMF	17
9.1. Pressão arterial	17
9.2. Colesterol total e triglicerídeos	18
9.3. Glicémia capilar	18
9.4. Preparação de medicação	19
10. Preparação de manipulados	19
10.1. Lista obrigatória de matérias primas e materiais de laboratório	21
11. Contabilidade e gestão	22
11.1. Receituário e faturação	22
12. Conclusão	22
 Capítulo 2	 25
Entrega de oligonucleótidos ao cérebro por via intranasal – Revisão bibliográfica	
1. Introdução	25
1.1. Ácidos nucleicos	25
1.2. Via intranasal	26
1.3. Sistemas de entrega	27
2. Materiais e métodos	28
2.1. Pesquisa bibliográfica	28
2.2. Seleção bibliográfica	28
2.3. Extração e análise de dados	29
3. Resultados e discussão	29
3.1. Resultados da pesquisa bibliográfica	29
3.2. Oligonucleótidos entregues, o seu alvo e intenção terapêutica	32
3.3. Sistemas de entrega	34
4. Conclusão	37
Bibliografia	39

Lista de Figuras

Capítulo 1

Figura 1. Fachada da farmácia Matos Fernandes	1
---	---

Capítulo 2

Figura 1. Indicação do número de artigos publicados de acordo com o seu ano de publicação.	29
---	----

Figura 2. Percentagem de publicações em que é avaliado o efeito terapêutico.	30
---	----

Figura 3. Número de artigos por classe de oligonucleótido (A) e por intenção terapêutica (B).	31
--	----

Figura 4. Classes de sistemas de entrega.	33
--	----

Folha em branco

Lista de Acrónimos

ANF	Associação nacional de farmácias
ASO	Oligonucleótido antisense
CEDIME	Centro de informação do medicamento
CNS	Sistema nervoso central (do Inglês, <i>Central nervous system</i>)
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do Inglês <i>Deoxyribonucleic acid</i>)
DOTAP	(Dioleoil-3-trimetilamonio-propano
FMF	Farmácia Matos Fernandes
HMGB1	High mobility box 1
miRNA	microRNA
MNSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
MPEG-PCL-	Do Inglês <i>modified poly(ethyleneglycol) and poly(ε-caprolactone)</i>
TAT	<i>block copolymers- Tat pepetido</i>
mRNA	RNA mensageiro
MSRM	Medicamentos sujeitos a receita médica
PDI	Índice de polidispersão
PVP	Preço de venda ao público
Razão N/P	Razão azoto/fosfato
RNA	Ácido ribonucleico (do Inglês <i>ribonucleic acid</i>)
SAMS	Sindicato de bancários sul e ilhas
SiRNA	RNA pequeno de interferência (do Inglês <i>small interfering RNA</i>)
SNS	Sistema nacional de saúde

Folha em branco

Capítulo 1

Relatório de estágio em farmácia comunitária

Introdução

A farmácia comunitária é um dos locais onde existe maior proximidade entre o utente e o profissional de saúde, como tal, este garante o aconselhamento e tem o cuidado de passar de forma perceptível a informação relativa à dispensa. O farmacêutico de farmácia comunitária tem a oportunidade de avaliar o utente e fazer a referenciação para o médico quando necessário, prestar e promover cuidados de saúde ou que previnam a doença, e ainda reportar às unidades de Farmacovigilância em situações aplicáveis.

O estágio em farmácia comunitária serve de ponte entre o estudante com conceitos na sua maioria teóricos, à aplicação propriamente dita destes. Este estágio, por forma de ligação, foi realizado por mim na farmácia Matos Fernandes em Ponte de Sor do dia 11 de setembro de 2017 a 11 de janeiro de 2018 sob a supervisão da diretora técnica a Dr^a Sara de Jesus Mendes Vidigal.

O presente relatório tem como objetivo descrever a aprendizagem e experiência adquiridas na farmácia comunitária.

2. A Farmácia Matos Fernandes

2.1. Instalações

A farmácia Matos Fernandes situa-se na Avenida da Liberdade em Ponte de Sor como é visível na figura 1.



Figura 1. Fachada da farmácia Matos Fernandes.

2.1.1. Instalações exteriores

A farmácia deverá ter, de acordo com o Manual de Boas Práticas, uma boa acessibilidade, que se verifica pela rampa de entrada.

O aspeto exterior demonstra profissionalismo, é bem visível e identificável com um letreiro “FARMÁCIA” e com o símbolo “cruz verde”. A farmácia Matos Fernandes possui também uma placa em que consta a designação do diretor técnico, neste caso diretora, a Dr^a Sara Vidigal, e é exibida a informação do horário de funcionamento da farmácia (1). A farmácia está aberta aos seus utentes em dias de semana das 9h às 22h, aos Sábados e feriados até às 20h, ao Domingo está aberta apenas em dias de serviço.

2.1.2. Instalações interiores

O atendimento ao público é efetuado com privacidade que cada posto de atendimento proporciona. Existem cinco postos de atendimento cada um deles equipado com um computador com o software Sifarma 2000 integrado assim como um leitor de códigos de barras tal como o das receitas, todos os postos têm uma impressora individual e estão ligados a uma impressora multifunções, existe ainda um novo sistema de impressão de posologias para colar nas embalagens. Está disponível um gabinete de atendimento personalizado em que se fazem testes ao colesterol, glicémia, triglicéridos, ao antigénio específico da próstata e também administração de injetáveis. Mais para o interior da farmácia existe uma área designada para a receção de encomendas com um leitor de código de barras, uma impressora de etiquetas para os medicamentos de marcação, conectados a um computador equipado com o software Sifarma 2000. Existe ainda uma casa de banho, uma área para armazenamento, um escritório onde estão arquivadas as faturas das encomendas que chegam, entre outros documentos relacionados com contabilidade e onde se dispõem as fontes de informação. Existe ainda um laboratório em que são preparados os manipulados e duas zonas para preparação de medicação por dose unitária.

Segundo o manual de boas práticas em farmácia comunitária é necessário existir um postigo de atendimento para o atendimento noturno, câmaras de vigilância com gravação de imagem no interior da farmácia, é bem visível o aviso de que o público está a ser filmado, existe também um sistema de alarme de incêndio tal como extintores e sinalizares de saída (1). As condições de temperatura e humidade são registadas e monitorizadas para assegurar as melhores condições de armazenagem aos produtos da farmácia, tendo esta também que dispor de boas condições de luz e ventilação (1).

2.2. Equipamentos gerais e informáticos

Para um bom funcionamento de uma farmácia são necessários diversos equipamentos. A farmácia Matos Fernandes possui diversos computadores ligados em rede e a cada um deles está acoplado um leitor ótico e uma impressora que imprime quer os talões de fatura quer no verso da prescrição manual informação relativa aos medicamentos sujeitos a receita médica, MSRM. A farmácia dispõe ainda de uma máquina de trocos a que todos os computadores estão ligados e é nela que se fazem as transações, diversos telefones, impressoras, fax.

Com uma maior proximidade à saúde do utente existe na FMF uma balança automática para o utente controlar o seu peso, dois esfigmomanómetros para controlo da tensão arterial, aparelhos para leitura de controlos bioquímicos, nomeadamente Element para o controlo da glicémia e Reflotron para controlo do ácido úrico, colesterol total, triglicérideos e do antigénio específico da próstata. Está ainda disponível o material necessário para efetuar as medições tais como tiras, lancetas, algodão e álcool, assim como todo o material de laboratório e de informação científica.

O processo informático é cada vez mais importante na farmácia comunitária quer em termos de gestão, de administração e até em termos de rapidez de resposta a todas as necessidades do dia a dia. A farmácia Matos Fernandes está equipada com 7 computadores ligados em rede, todos eles equipados com ligação à internet e software Sifarma 2000. Este programa informático facilita todas as operações na farmácia, desde receção e gestão de encomendas, gestão de produtos, atendimento ao público, faturação, análise estatística de vendas ou produtos, entre outras.

No meu período de estágio tive a oportunidade de aprender muito sobre o Sifarma 2000, nomeadamente como efetuar receção de encomendas, como formar encomendas sobre o stock em falta, consoante o stock mínimo e máximo definido na ficha de cada produto. Neste programa é possível verificar o volume de compras e vendas sobre um determinado produto, a sua informação científica, efeitos adversos, posologia, entre outras mais. Este software permite ainda verificar as encomendas em curso.

O Sifarma 2000 no atendimento aos utentes permite ao seu utilizador identificar interações medicamentosas, contraindicações, fornecer informação relativa à posologia e informação científica, o que permite ao farmacêutico ou técnico uma maior brevidade no atendimento assim como um aconselhamento mais direcionado e completo em caso de alguma dúvida mais pormenorizada.

A receção e gestão de encomendas é também um recurso do Sifarma 2000. Este permite efetuar propostas de encomendas para diversos fornecedores, permite inserir propostas manuais no sistema e posteriormente fazer a sua receção, permite fazer ainda devoluções.

No meu período de estágio tive a oportunidade de explorar sobremaneira este programa e para o qual todos os dias são dias de aprendizagem, estando no final deste período à vontade com a maioria das funcionalidades deste software.

2.3. Recursos humanos

Para um bom funcionamento de uma farmácia é necessário o número adequado de pessoal, assim como profissionais com qualificações condizentes com as suas funções. Segundo o regime jurídico das farmácias de oficina deve existir um diretor técnico e pelo menos mais um outro farmacêutico, assim como pessoal do quadro não farmacêutico (2). Relativamente ao pessoal da farmácia Matos Fernandes, este é constituído pela farmacêutica diretora técnica a Dra. Sara Vidigal, Dr. Luís Martins e a Dra. Marta Barejo como farmacêuticos, por Sr. José Ribeiro, a Sra. Ana Engrácio, a Sra. Joaquina Batista, o Sr. António Santos e o Sr. António Grossinho como técnicos de farmácia. Para além destes elementos a equipa da farmácia Matos Fernandes é ainda constituída pela responsável financeira a Dra. Sónia Fouto e a responsável pelas limpezas a Sra. Maria Pires, que fazem parte do ambiente quotidiano desta.

2.3.1. Direção técnica

Assumindo a responsabilidade máxima pela farmácia e por todos os serviços prestados nesta está o farmacêutico diretor técnico, no caso da FMF a farmacêutica diretora técnica, a Dra. Sara Vidigal. Em concordância com o regime jurídico das farmácias de oficina, as funções de um diretor técnico abrangem desde (2):

1. Promover o uso racional do medicamento;
2. Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
3. Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
4. Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;

5. Garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação;
6. Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
7. Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
8. Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
9. Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;
10. Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos neste diploma e na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica.

Para auxílio das suas funções o diretor técnico tem ao seu dispor a equipa quer de farmacêuticos quer de técnicos ou auxiliares de farmácia habilitados para esse efeito.

3. Informação e documentação científica

No universo farmacêutico encontramos disponível uma grande variedade de substâncias, de formas farmacêuticas, de dosagens e de doenças. Para consulta ou atualização do farmacêutico está disponível na FMF, no *back office*, toda a informação científica necessária em biblioteca para transmitir todos os conselhos relacionados com cada situação específica de cada doente e esclarecer qualquer dúvida que seja colocada.

No âmbito do regime jurídico das farmácias de oficina as farmácias devem dispor nas suas instalações da Farmacopeia Portuguesa em formato de papel, eletrónico ou online, a partir de site da internet reconhecido pelo INFARMED (2). As farmácias portuguesas devem dispor ainda de outros documentos indicados pelo INFARMED, tais como fichas de preparação de manipulados, o Prontuário Terapêutico e o livro de reclamações. Na FMF estão ainda disponíveis o formulário galénico português, o manual de boas práticas em farmácia comunitária, o índice nacional terapêutico, o dicionário de termos médicos, entre outros manuais de auxílio.

No caso de o farmacêutico não conseguir resposta na bibliografia disponível, existe em alternativa o centro de informação do medicamento (CEDIME) que está disponível para esclarecimento de quaisquer dúvidas.

4. Aproveitamento e armazenamento

Na farmácia comunitária é essencial a boa gestão do espaço para o armazenamento e do capital, mais ainda na atual conjuntura do país em que diversas farmácias estão a entrar em falência e a fechar, é superlativo o farmacêutico como profissional de excelência demonstrar a sua competência nesta área.

4.1. Fornecedores

A FMF trabalha diariamente em conjunto com dois fornecedores a Udifar e a Alliance Healthcare, com encomendas efetuadas duas vezes por dia para que, independentemente do que se vende, nunca falte produto na farmácia e assim não ocupar espaço em demasia com excesso de produto. Para obter melhores condições na aquisição de produtos ou quando os produtos não estão disponíveis nos fornecedores diários, a FMF encomenda diretamente ao laboratório.

A opção de escolha sobre os fornecedores passa pela qualidade do serviço como chegar à hora indicada ou não chegarem demasiadas vezes produtos danificados, pela disponibilidade de produtos difíceis, sendo este aspeto relevante na fidelização e satisfação do utente, e pela melhor condição sobre produtos seja em bónus ou descontos importantes na saúde financeira de uma farmácia.

As encomendas podem ser feitas online ou pelo telefone em que durante o meu período de estágio tive a oportunidade de realizar.

4.2. Armazenamento

Um fator importante no atendimento em farmácia comunitária é a rapidez na procura do produto necessário de forma a que o utente na fique de alguma forma impaciente, como tal é essencial uma boa arrumação no local exato.

A arrumação de medicamentos foi uma das minha primeiras tarefas durante o estágio, depois dos produtos serem rececionados. Devido à diversa variedade de compostos e tipos de produtos não foi fácil no início estar agilizado no processo, mas com a prática tudo se tornou mais simples. Ao começar a conhecer o local dos produtos esta prática permitiu-me estar mais à vontade na fase seguinte do meu estágio, a fase de atendimento ao público.

4.3. Encomendas

Na farmácia comunitária para além do aconselhamento e prestação de serviços existe também a dispensa de medicamentos e produtos. Para que ocorra um bom atendimento

no sentido prático é necessária a disponibilidade imediata do produto ou medicamento em questão, para tal é necessária uma boa gestão dos stocks, porque um produto que quase não se vende em 3 meses poderá não ser necessário em stock, mas outros com a mesma saída com uma diferente urgência no tratamento deverão existir no stock da farmácia.

4.3.1. Realização de encomendas

Cada produto presente na farmácia possui uma ficha na qual se encontram informações como: nome, código CNP, preço de custo do produto, preço de venda ao público (PVP), stock máximo e mínimo, fornecedor preferencial, entre outras. O Sifarma possui a capacidade de gerir esta informação de modo a criar propostas de encomendas que correspondam às necessidades da Farmácia. Assim, quando o stock mínimo é atingido, é gerada uma encomenda de modo a ser repostado o stock máximo. Estes valores de mínimos e máximos garantem que é possível fazer a dispensa do produto e evitar a rutura de stock. Além disso, evita que se encomende uma quantidade excessiva de produto, levando a um desperdício monetário desnecessário.

As encomendas geradas automaticamente podem ser revistas e alteradas, sendo posteriormente enviada ao fornecedor, via modem.

Para além das encomendas diárias é também possível fazer encomendas via telefone ou diretamente aos delegados dos laboratórios que se deslocam frequentemente à farmácia.

4.3.2. Receção

A receção de encomendas é muito importante em qualquer farmácia. É devido a este processo que no atendimento conseguimos pesquisar o medicamento em questão e saber a disponibilidade em stock. No Sifarma 2000, entrando no menu de receção de encomendas encontramos todas as encomendas que a farmácia tem para receber, exceção feita às encomendas feitas por telefone. Com a encomenda virá uma fatura com um número de pedido a que corresponderá ao número presente no programa, selecionamos essa encomenda e entramos em receção. Quando a encomenda é pedida por telefone e não existe o número externo do pedido online no sistema, é necessário um pedido manual, no menu gestão de encomendas, em que é enviado para a secção de receção destas sendo o processo a partir daí semelhante. O programa pede-nos o número da fatura, o qual digitamos assim como o valor da desta, posteriormente passamos todos os produtos dessa encomenda no leitor ótico, no fim confirmamos se o número de

produtos real corresponde ao faturado assim como o valor. No caso de faltar algum produto solicitamos ao fornecedor os produtos em falta ou uma nota de crédito.

No fim da receção da encomenda transfere-se os produtos em falta caso haja, para que esta encomenda não continue em receção e possa ser finalizada, caso se pretenda poderá ser comunicado ao Infarmed os produtos em falta, é gravado o número de fatura para rastreio de benzodiazepinas e psicotrónicos e de seguida as etiquetas dos produtos de marcação são impressas.

4.4. Devoluções

Por vezes a farmácia necessita devolver determinados produtos ao fornecedor à qual os adquiriu. Assim, o Sifarma 2000 permite a elaboração de uma nota de devolução ao seleccionar o menu “Gestão de devoluções”, seguindo da opção “Criar”. Após a criação da devolução, o farmacêutico deve indicar o fornecedor à qual se pretende devolver o produto, o número da fatura correspondente à entrada do mesmo e o motivo da devolução. Relativamente a motivos, o programa gera uma lista de opções automática na qual se opta pela mais adequada. Estas opções incluem: erro no pedido, fora de prazo, produto alterado, embalagem incompleta, embalagem danificada e remarcação do PVP.

Após o preenchimento da nota de devolução, esta é impressa em triplicado, sendo que o original e duplicado são enviados ao fornecedor juntamente com o produto, enquanto o triplicado é arquivado na farmácia até à sua regularização. O produto devolvido poderá ser aceite pelo fornecedor, e este gera uma nota de crédito para a farmácia. Caso o produto não seja aceite o fornecedor retorna o produto com uma nova guia. O produto e novamente inserido no stock da farmácia e o seu destino vai depender do motivo porque foi devolvido: se foi devolvido por validade então o produto vai para quebras; se o produto foi devolvido por erro no pedido da farmácia ou por o utente ter desistido da compra, então a farmácia terá que ficar com o produto até que este possa ser indicado a outro utente.

4.5. Prazos de validade

A boa gestão dos prazos de validade é muito importante em farmácia comunitária. Este processo não só garante a segurança do medicamento dispensado como evita perdas económicas para a farmácia.

O Sifarma 2000 tem registadas as validades de todos os produtos e como tal consegue gerar uma lista daqueles com menos prazo. Os produtos com pouca validade são então retirados do stock e devolvidos ao fornecedor.

Na farmácia onde estagiei este controlo dos prazos de validade era efetuado com uma periodicidade mensal. Tive oportunidade de realizar esta tarefa durante o meu período de estágio, em que os produtos eram conferidos um a um e retirados da gaveta ou prateleira e de seguida devolvidos.

5. Interação com o utente

Na farmácia comunitária uma boa interação com o utente é essencial. Segundo o manual de boas práticas em farmácia comunitária “A principal responsabilidade do farmacêutico é para a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, promovendo o direito a um tratamento de qualidade, eficácia e segurança” (1), como tal, deve ser garantido o melhor serviço possível.

5.1. Ética

O atendimento ao público deve denotar uma competência e profissionalismo de excelência, para tal o farmacêutico deve adequar a sua postura, linguagem e cumplicidade segundo o utente em questão e deve assegurar que toda a informação é bem transmitida, recebida e interpretada. Deve ser prestada toda a informação necessária não só de forma oral, mas também por escrito e devem ser esclarecidas todas as dúvidas que possam existir.

Durante o meu período de estágio denotei que os utentes procuravam muito o aconselhamento farmacêutico em relação a algum problema ou incómodo que possam sentir, e também sobre a medicação, principalmente aquela que iriam iniciar. Como última linha entre o utente e o profissional de saúde, uma boa comunicação é essencial em farmácia comunitária.

5.2. Farmacovigilância

A identificação de uma reação adversa a medicamentos deve ser notificada ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, através do Portal de Notificação de Reações Adversas. Este Portal permite que todas as pessoas, tanto utentes como profissionais de saúde, possam notificar uma possível reação adversa.

Todas as notificações são importantes mesmo as já documentadas. Para notificar apenas são necessárias quatro informações:

1. A reação adversa;
2. Os medicamentos suspeitos;

3. Os dados relativos ao doente sem o identificar (sexo, idade, iniciais);
4. Os dados de contacto do notificador.

Os dados do notificador são confidenciais assim como os do doente. É de salientar que sendo estas quatro informações necessárias, quantos mais dados forem fornecidos mais fácil e precisa será a avaliação do caso, caso este que será avaliado por farmacêuticos e médicos especialistas em segurança do medicamento.

5.3. Valormed

A Valormed é uma entidade sem fins lucrativos criada em 1999 que faz a gestão dos resíduos quer de embalagens vazias quer de medicamentos fora de uso.

Na farmácia, pelos armazenistas, são entregues embalagens de cartão onde é possível armazenar os resíduos. Quando as embalagens estão cheias estas são seladas e posteriormente recolhidas por um armazenista que depois as entregará num centro Valormed.

No meu período de estágio tive a oportunidade de receber diversos medicamentos fora de uso dos utentes, assim como caixas vazias que iriam sendo colocadas no contentor até este estar cheio.

6. Dispensa de medicamentos

Segundo o manual de boas práticas a dispensa de medicamentos define-se como o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos (1). Esta função representa a principal responsabilidade do farmacêutico comunitário. Como tal, é da responsabilidade do Farmacêutico avaliar a medicação dispensada de modo a identificar e resolver possíveis problemas relacionados com os medicamentos, bem como a orientar e aconselhar o utente de modo a garantir que este sai da farmácia sem qualquer dúvida e que adere à terapêutica instituída.

6.1. Prescrição médica

A prescrição médica pode ser feita de forma eletrónica e manual. A prescrição eletrónica permite uma melhor comunicação entre os profissionais de saúde e aumento da segurança no ato da dispensa. Apesar de a grande maioria das prescrições médicas serem

feitas de forma eletrónica, ainda surgem situações em que a prescrição é feita manualmente. Para esta prescrição ser válida o farmacêutico deve confirmar se a receita em questão cumpre uma série de requisitos como: identificação do utente, identificação da entidade responsável pela participação bem como número de beneficiário, data de validade da prescrição, rubrica do médico prescritor e indicação da exceção que permite que a prescrição em causa tenha sido efetuado manualmente e não de modo eletrónico (51). A (Portaria N.º390/2019 de 29 de outubro) introduziu a alteração destas exceções, passando a ser permitidas prescrições manuais apenas nos casos em que ocorreu falência informática, existe indisponibilidade de dispositivo móvel ou se o utente não tem a possibilidade de receber a prescrição desmaterializada ou de a materializar. A alteração introduzida por esta portaria atingiu inclusivamente os prescritores que se encontravam devidamente referenciados pelas respetivas Ordens Profissionais como inadaptados aos sistemas de informação e prescrição eletrónica, a partir de 31 de março de 2020 (52).

Após a validação da prescrição esta deve ser avaliada farmacoterapeuticamente pelo farmacêutico de modo a perceber a necessidade do medicamento e a adequar da melhor forma possível a posologia ao doente. Para além de assegurar que o medicamento é o mais adequado, o farmacêutico deve informar o utente sobre a existência de medicamentos genéricos similares ao prescrito, e qual o mais barato, visto que a farmácia tem que ter em stock, no mínimo, três medicamentos de cada grupo homogéneo de entre os cinco medicamentos com preço mais baixo. Desta forma o utente tem o direito de exercer o seu direito de opção a não ser que o prescritor assinale uma das seguintes exceções:

- a) Prescrição de medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, de acordo com informação prestada pelo INFARMED, I. P.;
- b) Fundada suspeita, previamente reportada ao INFARMED, I. P., de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial;
- c) Prescrição de medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias.

No caso da última exceção, o utente poderá exercer o direito de opção desde que opte por um medicamento mais barato, sendo que a farmácia está impedida de dispensar um medicamento com um preço superior ao prescrito.

Após a seleção do medicamento a dispensar, o farmacêutico tem o dever de orientar o utente para um uso correto, seguro e eficaz dos medicamentos de acordo com as suas necessidades individuais. Além da comunicação oral, os conselhos e informação prestados pelo farmacêutico devem ser reforçados por escrito.

6.2. Medicamentos sujeitos a receita médica

Os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) estão sujeitos a esta quando possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, se forem usados sem vigilância médica, quando sejam utilizados com frequência para fins que não aqueles que se destinam, quando contenham substâncias cuja atividade seja indispensável aprofundar, ou quando se destinam a ser administrados por via parentérica (3). Estes são considerados MSRM.

6.3. Medicamentos não sujeitos a receita médica

São medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) aqueles que não se enquadram nos MSRM. Assim, os MNSRM não são comparticipáveis, salvo algumas exceções. Um exemplo dessas exceções são as receitas prescritas por médicos de seguradoras em que é a seguradora que tem esse encargo. O INFARMED, I.P., atendendo ao perfil de segurança ou às suas indicações terapêuticas, pode reclassificar os MSRM em MNSRM de venda exclusiva em farmácia (3).

6.4. Medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia

Unicamente em ambiente de farmácia comunitária podem ser dispensados medicamentos classificados como MNSRM de dispensa exclusiva em farmácia. Estes medicamentos, que estão listados no site do INFARMED I.P. e sofrem atualizações diárias .

Estes medicamentos podem ser dispensados sem receita médica mediante as condições impostas pelos protocolos de dispensa segundo a Deliberação n.º 024/CD/2014, de 26 de fevereiro de 2014 (4).

6.5. Aconselhamento farmacêutico

A educação do utente é muito importante em farmácia comunitária essencialmente para evitar erros associados à toma da medicação ou qualquer tipo de confusão associada.

O farmacêutico tem o dever de esclarecer todas as dúvidas aquando da dispensa da medicação, e informar o doente, caso este ainda não esteja familiarizado com a

medicação, para que serve cada medicamento e quando e como tomá-lo, assim como outras informações que se apliquem ao caso.

6.6. Psicotrópicos e estupefacientes

A dispensa deste tipo de medicação exige uma maior atenção por parte do farmacêutico visto este tipo de medicação serem conhecidos pelos seus efeitos no comportamento e estado de consciência do utente. Assim, de modo a controlar as saídas destes medicamentos, o Sifarma exige que antes da finalização do atendimento o farmacêutico registre o nome e morada do utente a quem foi prescrito bem como o nome, morada e número de identificação do adquirente que levantou a medicação em causa. No final do atendimento são impressos dois talões contendo estas informações que devem ser guardados pela farmácia durante três anos. Caso a receita seja manual, o farmacêutico deve fotocopiar a receita de modo a enviar a cópia ao INFARMED. Mensalmente, o farmacêutico deve enviar ao INFARMED a listagem de saídas de psicotrópicos do mês anterior.

6.7. Regimes de comparticipação

No nosso país existem vários regimes de comparticipação. Cada regime tem um código característico no sistema informático e a cada regime podem corresponder diferentes percentagens de comparticipação para diferentes medicamentos de uma determinada doença. Os regimes mais utilizados são o “01”, correspondente ao regime geral do serviço nacional de saúde (SNS), e o regime com o código “48” correspondente ao regime de pensionista. Estes regimes podem ser alterados se a receita for sujeita a algum tipo de portaria ou diploma. Em Portugal existem outros subsistemas também regularmente utilizados como pude constatar no meu período de estágio, tais como os Serviços Sociais da Caixa Geral de Depósitos, Sindicato do Bancários Sul e ilhas (SAMS). Nestes subsistemas sai um talão da impressora para o utente assinar e em que o utente é beneficiado por uma percentagem da fração que não é comparticipada pelo SNS.

Quando o utente consulta determinado especialista como para a doença de Alzheimer ou a doença inflamatória intestinal, as receitas prescritas por estas especialidades servem de exemplo a que existe uma maior comparticipação do estado para estes medicamentos. Como tal pertencem a um regime de comparticipação excecional as patologias indicadas em site do Infarmed para, por exemplo, a dor crónica não oncológica moderada a forte com os medicamentos referidos para esta patologia na Portaria n.º 329/2016, de 20 de dezembro, para as Artrite reumatóide, Artrite idiopática juvenil, Artrite psoriática e Espondiloartrites com os medicamentos referidos para estas patologias na Portaria n.º 281/2017 de 21 de setembro (45-47).

6.8. Conferência de receituário

Cada vez mais o mundo em que vivemos se está a tornar digital e são já poucas as receitas manuais, mas ainda assim as poucas que a farmácia vai dispensando têm que ser conferidas. Para a conferência do receituário é necessário averiguar a validade da receita, a vinheta do médico, a assinatura do doente e do farmacêutico, a data, a conformidade do regime de participação e a conformidade da medicação prescrita e dispensada. As receitas são agrupadas por organismo e são agrupadas em lotes de 30 unidades. Em caso de qualquer erro ou inconformidade tenta-se entrar em contacto com o utente ou com o médico prescritor para a melhor resolução.

7. Automedicação

A automedicação é a utilização responsável de medicamentos não sujeitos a receita médica, para o alívio e tratamento de queixas de saúde menos graves e passageiras, com o aconselhamento de um profissional de saúde. Estão documentadas as situações em que é passível a automedicação no Despacho n.º17690/2007, de 23 de julho. Cabe ao farmacêutico saber distinguir patologias menores e tratáveis com MNSRM de patologias que necessitem de atenção médica, para fazer a referenciação do doente.

8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

Numa farmácia não se dispensam apenas medicamentos, existem outros tipos de produtos a que o farmacêutico poderá aconselhar se achar apropriado ao utente e à sua situação específica. Para tal é necessário que o profissional de saúde conheça os produtos, as suas interações, efeitos benéficos e efeitos secundários.

8.1. Cosmética, higiene e dermofarmácia

Entre os cosméticos encontram-se os cremes, os sabonetes, as loções, as emulsões, os geles, os óleos para a pele, máscaras de beleza, perfumes entre outros produtos. Um cosmético é definido por uma substância ou mistura de substâncias que pode ser colocada em contacto com as partes externas do corpo, como a pele, unhas, dentes, e que visa limpá-las, perfumá-las, protegê-las, modificar-lhes o aspeto, mantê-las em bom estado ou corrigir os odores.

Para uma melhor destrição relativa a estes produtos é de notar que os cosméticos não se destinam a ser implantados, ingeridos, inalados ou injetados no corpo humano.

O ramo da cosmética é um ramo em constante evolução e como tal é necessário que o farmacêutico se mantenha atualizado sobre o contexto do mercado.

A farmácia Matos Fernandes tem diversas linhas de dermocosmética com as quais eu tive a oportunidade de aprender mais sobre elas no meu período de estágio. Entre outras, encontra-se a La Roche Posay®, Avène®, Vichy®, Mustela®, Bioderma®, Neutrogena®, Bepanthe®, em que cada linha poderá o utente associar mais para uma determinada área, como por exemplo associar mais a marca Neutrogena® a cremes para mãos e corpo e Vichy® associar a cremes de rosto.

No início do estágio não foi fácil fazer o aconselhamento neste tipo de produtos, mas com a ajuda da equipa fui aprendendo e o aconselhamento foi-se tornando familiar. Tive ainda a oportunidade de participar numa formação da Bepanthe® que me ajudou no maior conhecimento dos produtos.

8.2. Dietéticos para alimentação especial

Os dietéticos para alimentação especial têm uma composição especial ou um processo de fabrico especial, que os distingue dos alimentos de consumo corrente, sendo adequados para as necessidades especiais de nutrição de certas condições em que algumas pessoas se encontram (5). Segundo o Decreto de Lei n.º 74/2010 de 21 de Junho, a alimentação especial corresponde às necessidades nutricionais especiais de pessoas em que o metabolismo ou o processo de assimilação de nutrientes se encontram alterados, de pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais e de crianças ou latentes em bom estado de saúde (5).

No meu período de estágio tive a oportunidade de aprofundar os conhecimentos sobre esta alimentação com maior ênfase em latentes e crianças.

8.3. Suplementos

Os suplementos estão cada vez mais na moda entre os portugueses apesar de serem considerados caros pelos utentes, estas são as ilações que retiro do meu período de estágio sobre esta matéria. É de salientar que este tipo de terapêutica pode ser usada sem prescrição e como tal sem controlo médico, é portanto essencial o papel do farmacêutico no aconselhamento sobretudo para evitar possíveis interações medicamentosas com outros medicamentos que o utente possa estar a tomar.

8.4. Medicamentos homeopáticos

Segundo o estatuto do medicamento um medicamento homeopático é todo aquele que de acordo com a farmacopeia europeia é obtido através de substâncias denominadas de matérias-primas homeopáticas (3).

Os produtos homeopáticos possuem muitas vezes os mesmos princípios ativos de outros medicamentos, mas o que os distingue é a forma de fabrico por sucessivas diluições.

Durante o meu período estágio tive a oportunidade de contactar com este tipo de medicamentos quer de cariz manipulado quer industrializado, sendo que, na farmácia Matos Fernandes existem consultas de homeopatia em que a homeopata aconselha alguns destes medicamentos e os utentes têm uma boa adesão.

8.5. Medicamentos de uso veterinário

Os medicamentos para uso veterinário definem-se por serem substâncias ou um conjunto destas capazes de tratar ou prevenir doenças ou sintomas dos animais, podem ser administrados com vista a estabelecer um diagnóstico, ou podem executar uma ação farmacológica, metabólica ou imunológica para restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas (6).

Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de aconselhar e dispensar vários tipos de medicamentos para este âmbito. Denotei que os medicamentos que eram mais dispensados eram os antiparasitários para os animais de companhia. Dispensei também vacinas para cachorros, vacinas para coelhos, nomeadamente para a mixomatose, pilulas para a contraceção de gatas, entre outros.

8.6. Dispositivos médicos

Quando o principal efeito pretendido no corpo humano não é atingido por meios farmacológicos, metabólicos ou imunológicos, existe a possibilidade de recorrer a dispositivos médicos. Um dispositivo médico é qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software ou material utilizado em seres humanos para fins de:

- Controlo da conceção;
- Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- Prevenção, diagnóstico, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- Tratamento, controlo, diagnóstico, atenuação ou compensação de uma deficiência ou lesão (7).

Os dispositivos médicos podem ser classificados de acordo com o grau de risco e a vulnerabilidade do corpo humano, nomeadamente, classe I de baixo risco, as classes IIa e IIb de médio risco e a classe III de um alto risco para o ser humano. A classificação está

baseada em fatores como a duração de contacto do dispositivo com o corpo humano, a invasão e a anatomia afetada no corpo, e os riscos adjacentes à conceção e fabrico (7).

Devido ao contínuo desenvolvimento técnico e científico foi necessário reunir todas as normas dispersas em decreto de lei, nomeadamente o Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de junho. Este decreto de lei normaliza e orienta aspetos relativos à colocação no mercado, à investigação clínica ou até a avaliação de conformidade, assim como outros aspetos relativos aos dispositivos médicos (7).

No meu período de estágio tive a oportunidade de dispensar e aconselhar diversos tipos de dispositivos médicos. Apesar de este ser um campo de pouca experiência, a facilidade das instruções em cada dispositivo ajudou no aconselhamento.

9. Cuidados de saúde na FMF

O farmacêutico e o profissional de saúde em geral têm o dever de cuidar da saúde dos seus utentes e da população nas proximidades, como tal, são prestados cuidados de saúde para uma boa monitorização e controlo do estado de saúde de cada utente. Ao dispor do utente estão vários serviços prestados, tais como: a medição da pressão arterial, a medição do colesterol total, de triglicéridos, da glicémia capilar e ainda a administração de injetáveis. Para além destes serviços a farmácia Matos Fernandes disponibiliza um serviço de preparação da medicação maioritariamente para alguns lares da região, e ainda mensalmente estão disponíveis consultas de homeopatia e de otorrinolaringologia.

9.1. Pressão arterial

Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de fazer este tipo de medição diversas vezes em que denotei que a maioria das pessoas já estava a ser medicada para a hipertensão. Maioritariamente os utentes tinham a pressão arterial elevada mesmo depois de várias medições, o que me levava a fazer questões sobre os hábitos alimentares e estilo de vida destes e tentar corrigir alguns. É de salientar que não houve uma prestação de serviço com uma pressão arterial demasiado baixa.

A Hipertensão arterial é um importante fator no desenvolvimento de doenças como o acidente vascular cerebral, disfunção erétil, fibrilação auricular, doença vascular periférica, alterações cognitivas, insuficiência cardíaca, doença coronária ou até insuficiência renal. No âmbito de prevenir este tipo de doenças o farmacêutico e o profissional de saúde em geral devem informar o doente para que este se auto monitorize para valores de pressão arterial sempre que possível para valores inferiores a 140/90 mmHg na generalidade, desde que sejam tolerados e não contraindicados. O doente deve

adotar uma dieta variada e equilibrada, rica em legumes, leguminosas e verduras, deve praticar regularmente exercício físico, deve ter o seu peso controlado, deve evitar bebidas alcoólicas, reduzir o consumo de sal e deixar de fumar em caso de ser fumador (8).

No início de uma medição a pessoa deve repousar durante pelo menos 5 minutos, posteriormente deve ser colocada a braçadeira num dos braços do utente tendo em consideração a sua localização por cima da artéria braquial, se a roupa ou o relógio apertando o braço, ou se o utente ingeriu álcool, café ou fumou um cigarro na última meia hora que antecedeu a medição. Considerando a medição a pressão arterial poderá ser normal para valores de 120-129/80-84 mmHg, normal alta para valores de 130-139/85-89 mmHg, hipertensão de grau I para valores de 140-159/90-99 mmHg, hipertensão de grau II para valores de 160-179/100-109 mmHg e hipertensão de grau III para valores superiores a 180/110 mmHg (8).

9.2. Colesterol total e triglicérideos

Ao serviço dos utentes e da população em geral estão disponíveis testes de controlo e deteção dos níveis de colesterol total e triglicérideos na farmácia Matos Fernandes. Os níveis de colesterol total e triglicérideos estão proporcionalmente relacionados com o risco de doenças cardiovasculares, é por isso importante os níveis estarem abaixo dos valores de referência. O colesterol total deverá estar em níveis inferiores a 190 mg/dl e os triglicérideos deverão ter níveis inferiores a 150 mg/dl. Os valores de referência poderão ser modificáveis consoante algumas comorbilidades do doente que podem fazer o seu risco cardiovascular estar elevado (48).

No meu período de estágio tive a chance de fazer por diversas vezes a medição dos níveis quer de colesterol total quer de triglicérideos, para tal apoiei-me num aparelho Calgary. Para a medição é adicionada a enzima reagente num tubo com uma solução previamente comprada, é medido o branco no aparelho quando se coloca o tubo neste, de seguida é adicionado um capilar cheio de sangue no tubo e este é novamente inserido no aparelho que dará o resultado em poucos segundos. A nível de resultados verificaram-se muito variados quer normais quer altos.

9.3. Glicémia capilar

A diabetes é essencialmente uma doença silenciosa. Provavelmente quando uma pessoa deteta que tem diabetes já poderá ter a doença há 10 anos. Os primeiros sintomas por norma verificam-se ao nível da visão devido a esta doença afetar os micro vasos sanguíneos. Boca seca e sede são também alguns dos alertas que os profissionais de saúde

devem ter em conta ao interagirem com o doente durante o procedimento de medição dos níveis de glicémia.

Na FMF realizei diversas vezes a medição da glicémia capilar, em que, depois de um dedo desinfetado com álcool este era perfurado com uma lanceta e depositava-se uma gota de sangue numa tira previamente inserida num aparelho de medição Element Neo. Após a medição é feito registo dos valores e a interpretação destes assim como alguns conselhos aplicáveis consoante o valor registado. Os valores de referência usados são: em jejum para níveis inferiores a 70 mg/dl regista-se hipoglicémia, registam-se níveis normais entre 70 e 110 mg/dl, uma hiperglicemia intermédia para níveis superiores a 110 até 125 mg/dl, e diabetes para níveis superiores a 125 mg/dl. No âmbito dos níveis pós-prandiais os níveis de hipoglicémia são os mesmos que em jejum, 70 mg/dl. Os níveis normais de glicémia pós-prandial encontram-se entre os 70 e os 140 mg/dl, enquanto que a hiperglicemia intermédia tem níveis entre os 140 e os 200 mg/dl de açúcar no sangue. Acima de 200 mg/dl considera-se diabetes (49).

9.4. Preparação de medicação

Ao serviço dos utentes a FMF disponibiliza um serviço de preparação de medicação. Este serviço consiste na preparação da medicação para uma semana através do preparo de um blister de tamanho superior àqueles que são fabricados à larga escala, não só para poderem caber vários comprimidos num só momento de toma, como ao pequeno-almoço por exemplo, mas também para um bom manuseio. Este tipo de preparação é possível com o auxílio do médico que elabora o esquema de tomas a que o doente está sujeito (50).

No meu período de estágio tive a oportunidade de elaborar a preparação de medicação para alguns doentes, foi uma experiência deveras enriquecedora para mais um complemento das minhas faculdades e também para conhecer melhor a forma e a cor de alguns comprimidos que por vezes os utentes nos questionam.

10. Preparação de manipulados

A preparação de medicamentos manipulados é prática ancestral cada vez menos comum na farmácia de oficina em Portugal. Ainda assim por vezes os médicos quando pretendem uma medicação mais pessoal, específica, mais direcionada para a idade, sexo, metabolismo ou evitando alguma alergia que o doente possa ter, prescrevem manipulados. Esta situação verifica-se na maioria em prescrições de dermatologia na medida em que um preparado manipulado permite associações de substâncias ativas que os medicamentos industrializados podem não permitir. Estes preparados permitem a

utilização de substâncias órfãs, ou seja, substâncias com atividade de utilidade terapêutica compreendida, mas não economicamente rentáveis para pequenos grupos de doentes. É de realçar o seu uso em pediatria em que alguns medicamentos industrializados têm dosagens limitadas.

Antes de começar a preparação do manipulado o farmacêutico deve assegurar-se da segurança do medicamento no que diz respeito a incompatibilidades e interações que ponham em causa o medicamento e o doente. São asseguradas as condições ambientais e de disponibilidade de matérias primas e devem ser padronizadas as operações que possam ser repetidas de modo a garantir a reprodutibilidade da qualidade final do medicamento manipulado (9).

A rotulagem é de extrema importância e deve fornecer toda a informação necessária ao doente e indicar:

- No caso de se tratar de uma forma magistral, o nome do doente;
- A fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico;
- O número de lote atribuído ao medicamento preparado;
- O prazo de utilização;
- As condições de conservação;
- Instruções especiais caso se apliquem;
- A via de administração;
- A posologia;
- A identificação da farmácia;
- A identificação do diretor técnico (9).

Na última fase do mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas, na fase de estágio, tive a oportunidade de eu próprio preparar uma pomada de vaselina com ácido salicílico de uma receita, sob supervisão. Desta forma pude aplicar com gosto o que aprendi em diversas aulas práticas da unidade curricular de Farmácia Galénica.

10.1. Lista obrigatória de matérias primas e materiais de laboratório

No âmbito das boas práticas em farmácia comunitária, as farmácias devem ter material e instalações adequados à dimensão dos lotes preparados, à forma farmacêutica e à natureza do produto (1).

O equipamento mínimo de laboratório segundo a Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro é:

- Alcoómetro;
- Almofarizes de vidro;
- Almofarizes de porcelana;
- Balança de precisão ao miligrama;
- Banho de água com termostato;
- Cápsulas de porcelana;
- Copos de várias cubicagens;
- Espátulas de vários materiais;
- Funis de vidro;
- Matrizes de várias cubicagens;
- Papel de filtro;
- Papel indicador de pH;
- Pedra para preparação de pomadas;
- Pipetas graduadas de várias cubicagens;
- Provetas graduadas de várias cubicagens;
- Tamises FPVII, com abertura de malha de 180 µm e 355 µm com fundo e tampa;
- Termómetro;

- Vidros de relógio (10).

Devido à escassez de prescrições nesta área não tive oportunidade de aplicar tudo o que aprendi na prática de farmácia de oficina.

11. Contabilidade e gestão

11.1. Receituário e faturação

O processamento do receituário é um procedimento deveras importante em farmácia comunitária apesar de atualmente as prescrições serem na sua maioria de origem eletrónica. Depois da conferência das prescrições estas são divididas por organismo e distribuídas em lotes de 30 unidades, em que a numeração é atribuída pelo sistema automaticamente e por ordem cronológica. É então produzido um denominado verbete de identificação de lote que resume várias características do mesmo, como o número de embalagens e importância tanto para o utente como para a entidade que comparticipa. É ainda gerado um resumo dos verbetes de lote que acompanha as receitas quando estas são enviadas para o Centro de Controlo e Monitorização do SNS, CCM-SNS e para a Associação Nacional de Farmácias (ANF).

Enquanto estagiário tive a oportunidade de acompanhar por diversas vezes e auxiliar o procedimento de conferência de receituário.

As receitas terão de ser enviadas até ao dia 10 do mês seguinte para o centro de conferência de receituário, em que serão conferidas. No caso de ocorrer alguma inconformidade no receituário aquelas em que esta ocorrer são devolvidas à farmácia. A farmácia corrige as inconformidades e volta a enviar as receitas.

12. Conclusão

O estágio em farmácia de comunitária foi deveras enriquecedor tanto a nível pessoal como profissional.

Nesta etapa final pude aplicar na prática o que aprendi nas aulas do curso de Ciências Farmacêuticas. Foi no contacto com o público que mais senti uma evolução da minha pessoa como profissional de saúde e cidadão em geral. Foi na área de atendimento ao público em que aproveitei a maior parte do meu desenvolvimento ao nível do estágio, assim como na área das encomendas. Depois de um início em que senti sobremaneira o impacto de toda aquela “máquina” bem oleada que é o funcionamento de uma farmácia comunitária, entrei no ritmo e terminei o estágio com um à vontade para trabalhar em todos os âmbitos de farmácia de oficina.

Na farmácia Matos Fernandes fui bem recebido e desenvolvi com os colegas um espírito de entreatada e um dinamismo necessário às boas relações entre nós como no desempenho da função. Na minha perspetiva a formação que me foi prestada foi adequada e teve uma abrangência de atividades que se exigia.

Tenho a salientar ainda que por diversas situações mesmo não sabendo a resposta para algumas situações que me deparei, tive a destreza de encontrar a solução, muito devido ao método de estudo em que a Universidade da Beira Interior (UBI) forma os seus alunos.

Em suma, o estágio em farmácia comunitária proporcionou um grande desenvolvimento profissional que me deixa preparado para entrar no mercado de trabalho.

Capítulo 2

Entrega de oligonucleótidos ao cérebro por via intranasal – revisão bibliográfica

1. Introdução

O corpo humano sempre foi para o Homem motivo de pesquisa e aprofundamento de conhecimento, primeiramente sobre o seu funcionamento e, cada vez mais, sobre a cura ou de tratamento de doenças.

O cérebro, na sua extensa complexidade, é um dos órgãos que a comunidade científica mais dificuldade tem em compreender e tratar. Por exemplo, a entrega ao cérebro de moléculas hidrofílicas com potencial terapêutico permanece um desafio. Uma classe destas moléculas promissoras, mas com mais características para aplicação terapêutica, são os oligonucleótidos, pequenas sequências de DNA, RNA ou similares.

Este estudo tenta, ao recolher dados relativos à entrega intranasal de oligonucleótidos ao cérebro, de uma forma sistemática e sumária, perceber quais os avanços deste tipo de entrega ao longo dos anos. Serão averiguados quais os fármacos (tipo de oligonucleótido) utilizados neste tipo de entrega, qual o seu alvo (caso se aplique), qual a sua indicação terapêutica e qual o objetivo de cada estudo. No âmbito dos sistemas de entrega são abordados a classe, o veículo, qual o tipo de sistema nanométrico, quando existente, os excipientes e características do sistema nanométrico, a razão azoto/fosfato (N/P) usada na complexação, bem como a dosagem da preparação intranasal. Será ainda analisada a metodologia usada, nomeadamente a espécie animal utilizada em cada estudo, e como foi feita administração: se com anestesia, de que tipo, qual a posição do animal na administração do fármaco, o volume e a dose administrados e a posologia. Por fim, serão analisados os resultados obtidos (entrega e/ou terapêuticos).

1.1 Ácidos nucleicos

Os oligonucleótidos são sequências curtas de ácidos nucleicos sintetizadas que, seletivamente, vão ligar-se a sequências alvo de RNA mensageiro (mRNA). Podem ser usados para combater doenças, nomeadamente doenças do sistema nervoso central, porque irão alterar, redirecionar ou inibir o mecanismo pelo qual a doença ocorre (11). Os seus mecanismos de atuação podem ser por prevenirem a formação do mRNA, por

modelarem o processo de *splicing*, modificarem o local de poliadenilação, ativarem a degradação do mRNA pela RNase, prevenirem a inibição da tradução proteica por microRNAs ligando-se ao microRNA, entre outros, dependendo do tipo de oligonucleótido (12).

A primeira geração de oligonucleótidos foi sofrendo modificações para evitar algumas características menos vantajosas. As modificações foram de encontro a evitar degradação por nucleases, para facilitar a ligação ao mRNA e com isso melhorar a estabilidade e a entrega.

O DNA anti-sentido é um pequeno oligonucleótido de DNA complementar a uma cadeia de DNA ou respetivo RNA mensageiro para afetar um ou vários genes específicos (13). Como resultado da hibridação do DNA anti-sentido resulta a alteração do *splicing*, de gene alvo ou a ativação da Ribonuclease H e clivagem do RNA mensageiro.

Os RNAs pequenos podem ser divididos, por alguns autores, principalmente por RNAs pequenos de interferência (siRNAs) e micro RNAs (miRNA). Os miRNA são sequências curtas de RNA não codificante entre sensivelmente 18 a 25 nucleótidos, que se ligam e regulam o RNA mensageiro. Estes RNAs estão envolvidos em várias doenças o que a sua modulação é pertinente. O RNA de interferência induz o silenciamento de um gene por degradação ao ter como alvo o mRNA complementar que o codifica. Apesar de ser uma terapêutica altamente específica e com enorme potencial tem dificuldades ao nível dos sistemas de entrega(13–18).

1.2 Via intranasal

Anatomicamente, o nosso corpo tem uma barreira, entre a corrente sanguínea e o parênquima cerebral, denominada de barreira hematoencefálica. Esta barreira limita a passagem de substâncias, tais como alguns fármacos, ao sistema nervoso central do ser humano. Para entregar fármacos ao cérebro, evitando a barreira hematoencefálica, pode ser usada uma administração intratecal, que consiste numa injeção feita no canal espinhal entrando em contacto com o líquido cefalorraquidiano. Outra forma de administração é de âmbito intracerebroventricular que consiste na inserção diretamente nos ventrículos cerebrais e assim atingir o líquido cefalorraquidiano do sistema nervoso central. Existe ainda a administração intraparenquimal que se define pela administração diretamente no parênquima cerebral. Estes tipos de administrações são, contudo, de âmbito invasivo e compreendem algum risco.

A entrega a nível sistémico pode ser efetuada por vias entéricas ou parentéricas (usualmente intravenosa, subcutânea ou intramuscular). As substâncias entregues por

estes três tipos de vias de administração parentérica, têm em comum o facto de terem que ultrapassar as dificuldades que a barreira hematoencefálica expõe, como o impedimento da passagem de compostos hidrofílicos e de elevado peso molecular (19).

A administração intranasal é um tipo de administração alternativa, que possibilita a entrega ao sistema nervoso central evitando a barreira hematoencefálica, por via dos nervos olfativo e trigeminal. Esta via de administração pode ser utilizada para diversos alvos terapêuticos, nomeadamente no combate a alguns tumores cerebrais, para administração de anti epilépticos ou ainda no tratamento de doenças como a depressão ou Alzheimer (19–23). O propósito desta via de administração passa também por contornar a eliminação hepática e o trato gastro-intestinal da via oral, existindo também uma menor percentagem de fármaco eliminado por filtração ao nível dos rins, e minimizar a degradação no soro. É também um interessante método na melhoria da *compliance* pelos doentes por ser uma via não invasiva. Mas existem também limitações desta via como designadamente a *clearance* mucociliar ou o reflexo da tosse ou do espirro, mecanismos de autolimpeza das vias aéreas e que servem para expulsar alguma substância estranha ao tecido sensível desta via (19,24). A utilização desta via é também mais limitada se houver obstrução nasal. Tendo em conta as possíveis limitações desta via, foram feitos estudos sobre as condições ideais para o fármaco e para entrega, para se obter eficácia terapêutica, nomeadamente por meio de sistemas de entrega.

1.3 Sistemas de entrega

Os oligonucleótidos têm algumas desvantagens ao nível da entrega; podem ter um peso molecular e uma carga elevados de tal forma que a barreira hematoencefálica irá inibir a sua passagem. Além disso, atravessam muito pouco as membranas celulares, o que faz com que não atinjam os alvos intracelulares para serem eficientes no seu efeito. Para promover uma entrega mais eficaz, salvaguardando as propriedades do fármaco, têm sido desenvolvidos diversos sistemas de entrega (25).

Os fármacos podem ser entregues por meio de eritrócitos, plaquetas e nanopartículas, sendo este último o sistema de entrega sobre o qual este trabalho irá incidir. Estes novos tipos de sistemas de entrega fazem parte de terapias inovadoras que visam melhorar principalmente aspetos relacionados com eficácia, nomeadamente em termos de biodisponibilidade, e segurança. As nanopartículas podem ser compostas por substâncias naturais ou sintéticas. O tamanho destas partículas é variável, podendo mais frequentemente ir de 10 a 100 nm, ou um pouco mais.

Os materiais utilizados neste sistema de entrega têm de ser biocompatíveis e suportar algumas condições do corpo humano como o pH e a temperatura, para que o fármaco seja entregue no local desejado. A relação fármaco/sistema de entrega é trabalhada de forma a otimizar o tamanho de partícula ideal, o tempo em circulação ou a taxa de libertação. Alguns biomateriais constituintes podem ser quitosano, gelatina, ácidos gordos, polietilenoglicol, polímeros ramificados, entre outros (26).

Lipossomas, os primeiros sistemas nanométricos a chegar à clínica, e micelas poliméricas, exemplo dos sistemas nanométricos de entrega mais recentes, formam-se espontaneamente em meio aquoso. Para encapsulação de oligonucleótidos de RNA ou DNA necessitam normalmente de moléculas com carga positiva. Relativamente aos dendrímeros são polímeros que têm a capacidade de desenvolver vários papéis, tendo capacidades de múltiplos locais de encapsulação, estabilidade, solubilidade, transporte e biodisponibilidade (27).

Entre outros polímeros existem ainda polímeros de quitosano, nanopartículas de gelatina em que estes podem sofrer modificações para melhorias das suas qualidades, ao nível de biodisponibilidade, melhoria na complexação, melhorias quer na dissolução quer no transporte e esse tipo de modificações vai depender da finalidade do polímero e do fármaco.

2. Materiais e métodos

2.1 Pesquisa bibliográfica

A pesquisa bibliográfica para recolha de dados a analisar foi efetuada nas seguintes bases de dados: PubMed, Plataforma de registo internacional de ensaios clínicos da Organização Mundial de Saúde, b-on, EU Clinical Trials Register, Clinical trials.gov e em Web of Science. Esta pesquisa foi efetuada em língua inglesa e com os termos centrais: siRNA, microRNA, RNA, intranasal, nasal, delivery, polymers, nanoparticles, nanosystems, brain, CNS, sem restrições de data. A última pesquisa foi efetuada a 18 de março de 2018.

2.2 Seleção bibliográfica

A seleção dos artigos foi feita com base no título, abstract e posterior leitura do estudo. Os estudos relativos a vacinas ou imunizações foram excluídos, assim como aqueles que não teriam entrega intranasal do seu objeto de estudo, ou que teriam uma entrega local e não ao cérebro. Foram também excluídos estudos em que eram utilizados plasmídeos. As revisões também foram excluídas. Assim, os estudos unicamente *in vitro* foram

excluídos porque divergiam dos objetivos deste estudo, assim como o estudo exclusivamente da entrega intravenosa. Assim sendo, foram incluídos estudos *in vivo* com entrega intranasal ao cérebro ou sistema nervoso central de siRNA, ou DNA, ou outras espécies de oligonucleótidos, com fins terapêuticos, ou apenas para avaliar a extensão da entrega.

2.3 Extração e análise de dados

Os dados foram recolhidos de todos os artigos incluídos e sumarizados em tabela. De forma a entender-se a dimensão e abrangência deste assunto, assim como quais os grupos de investigação que estiveram debruçados sobre este tema, foram reunidas informações dos artigos relativas ao nome do primeiro e último autor, a revista na qual foram publicados o artigo e o país a que pertencem os grupos de investigação. Relativamente ao fármaco objeto de estudo nestes artigos foram reunidas informações relativas à sua denominação, ao seu peso molecular, à sua classe, ao gene alvo pelo qual o efeito poderá ocorrer ou efetivamente ocorre, à substância usada como controlo, ainda informações relativas a se o fármaco tem efetivamente uma ação terapêutica ou o estudo será apenas um modelo experimental e a informação de qual será a indicação terapêutica do fármaco caso se aplique.

No âmbito da formulação foram reunidas informações relativas à classe a que pertence, qual o veículo que efetua o transporte, qual o sistema nanométrico, se aplicável, quais os excipientes utilizados na formulação, qual a razão N/P e ainda qual a concentração do ácido nucleico, RNA ou DNA.

Quando esse tipo de informação estava disponível, caracterizou-se o sistema nanométrico de entrega pelo tamanho deste, pelo seu potencial zeta, pela percentagem de encapsulação, e pelo denominado *loading* do sistema.

O modelo animal é também importante neste estudo e, como tal, reuniram-se informações sobre a espécie e algumas pormenorizações desta, assim como a administração utilizada. Os resultados mais relevantes sobre ensaios de eficácia de entrega foram reunidos para além do esclarecimento da eficácia terapêutica.

3. Resultados e Discussão

3.1 Resultados da pesquisa bibliográfica

De toda a pesquisa efetuada foram selecionados 22 artigos pelos critérios já designados. Destes 22 artigos, aproximadamente 23% foram publicados no ano de 2017, 18% em

2016, 13% no ano de 2015, 4% em 2014, 13% no ano de 2013, 17% em 2012 e 4% tanto em 2011 como em 2008. Estes trabalhos foram publicados entre 2008 e 2017, verificando-se um crescendo de publicações até 2012 seguido de uma diminuição e novo crescendo de publicações até 2017 como pode ser verificado na Figura 1.

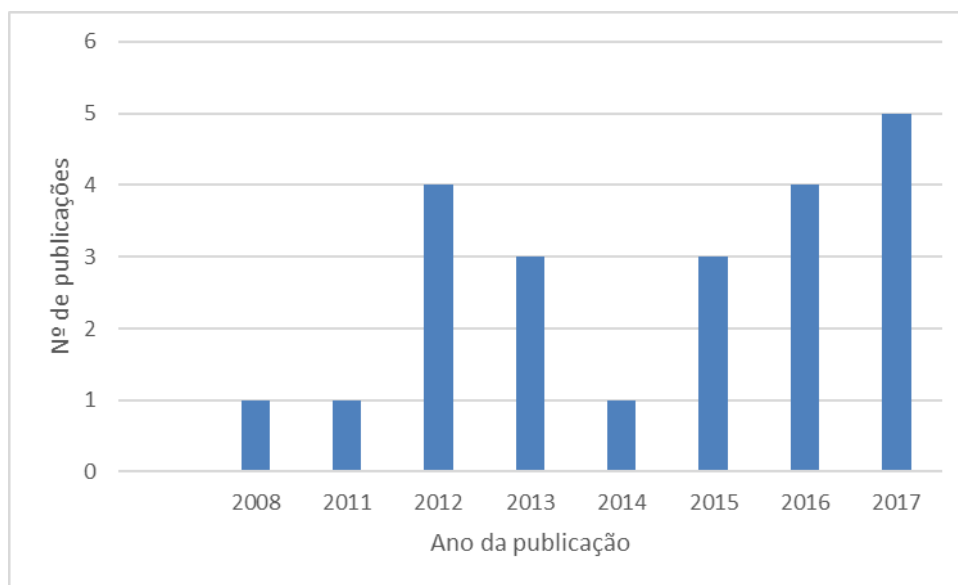


Figura 1. Indicação do número de artigos publicados de acordo com o seu ano de publicação.

Quanto a autores, foram identificados grupos que se têm dedicado a este tema com vários trabalhos ao longo do tempo, nomeadamente dos autores Il-Doo Kim, de Takanori Kanazawa e de Soon-Tae Lee. Contudo, existem trabalhos de autores pertencentes a 13 países, sendo eles por ordem crescente de frequência a Alemanha, Holanda, Arábia Saudita, Reino Unido, Austrália, Canada, Argentina, China, Bélgica, Japão, Espanha, Coreia e Estados Unidos da América estando por vezes implicados autores de diversos países no mesmo artigo.

Nos estudos selecionados os animais utilizados para cada um desses trabalhos não variaram muito, sendo que foram utilizados ratos e murganhos com uma ligeira prevalência de utilização destes últimos. É de salientar que, nos ratos, os mais utilizados foram os Sprague-Dawley, enquanto que a subespécie mais utilizada de murganhos nos trabalhos da pesquisa efetuada foi a C57BL/6J.

Na maioria dos estudos a administração é efetuada com o animal anestesiado. Os anestésicos usados foram o fenobarbital (40 ou 50 mg/kg), o isoflurano por inalação (2 ou a 3%) e quetamina isoladamente. Como anestésicos em associação foram utilizados a quetamina com hidrocloreto de xilazina, quetamina e acepromazina, quetamina numa tripla associação com xylazina e atropina e ainda quetamina, xylazina e acepromazina.

O volume de fármaco administrado variou de alguma forma consoante o estudo, compreendendo de 3 µl até, no máximo, 20 µl. As doses de fármaco administradas corresponderam a volumes totais entre os 100 µl e os 4 µl. É de salientar que quanto à frequência de administração, tratou-se maioritariamente de uma única administração.

A administração das preparações aos animais foi efetuada maioritariamente com este de costas (a denominada posição supina), mas cada estudo utilizou um método de administração diferente.

O tipo de ensaios *in vivo* variou consoante o objetivo concreto do estudo. Assim, foi avaliada a localização do candidato a fármaco no SNC, principalmente por microscopia confocal, ou somente se houve entrega (se o candidato a fármaco atingiu, ou não, o cérebro).

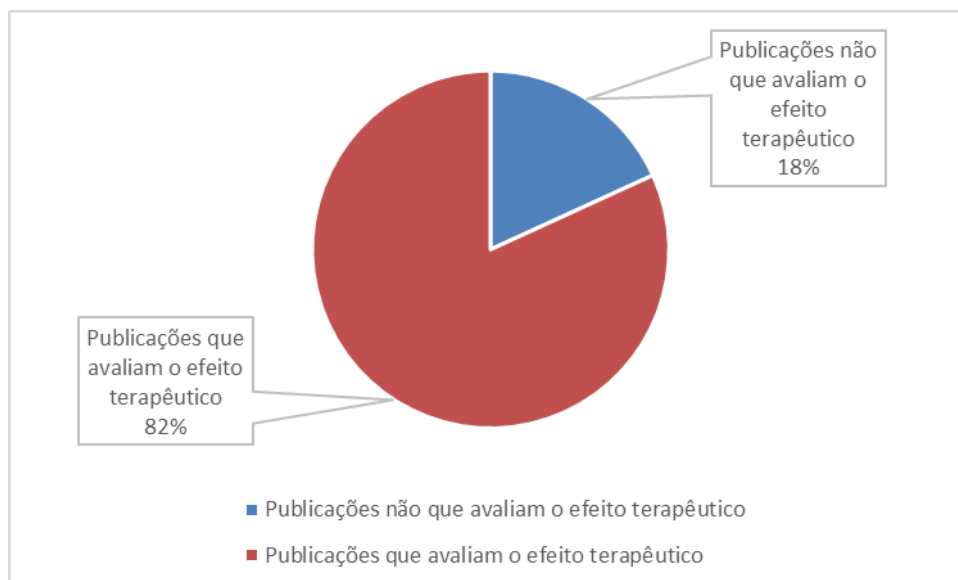


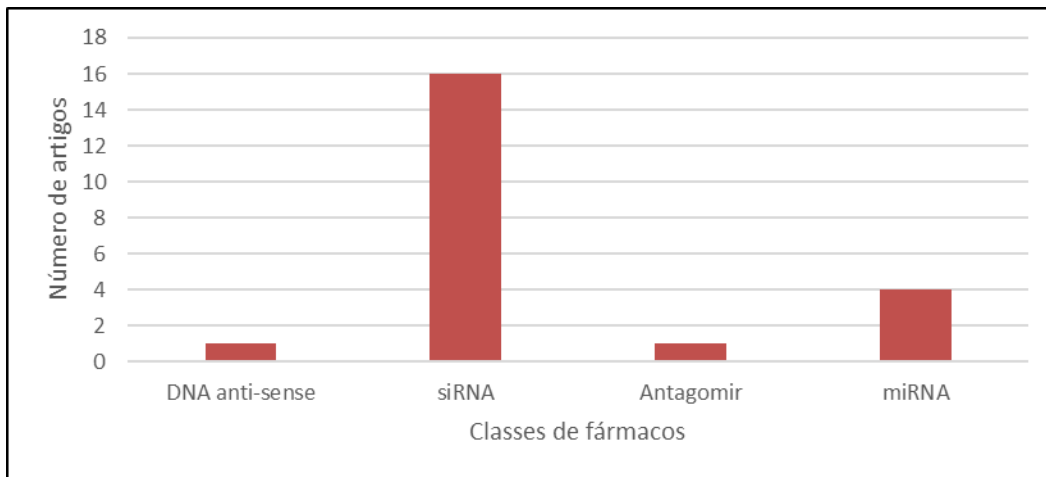
Figura 2. Percentagem de publicações em que é avaliado o efeito terapêutico

Em alguns estudos foi avaliada a eficácia de silenciamento de um gene alvo, a sobrevivência ou o comportamento e desempenho dos animais. Existem artigos que apenas avaliavam a entrega e não o efeito terapêutico como está sumarizado na figura 2. Poucos foram os casos em que foram abordados no artigo parâmetros farmacocinéticos como o $T_{máx}$ na entrega ao cérebro, sendo que aqueles que foram registados tiveram valores tão dispares desde 5 minutos a 4 horas. Ao contrário do $T_{máx}$, informação sobre a entrega ou a falha dessa entrega ao cérebro foi avaliada em praticamente todos os trabalhos. Em 13 artigos foi eficaz a entrega ao cérebro, e em 8 a mesma não ocorreu.

3.2 Oligonucleótidos entregues, o seu alvo e intenção terapêutica

Os fármacos trabalhados nestes estudos foram maioritariamente da classe siRNA (pequeno RNA de interferência) (Figura 3A) e o alvo e a intenção terapêutica da maior parte dos trabalhos estão relacionados com doenças do sistema nervoso central (Figura 3B).

A



B

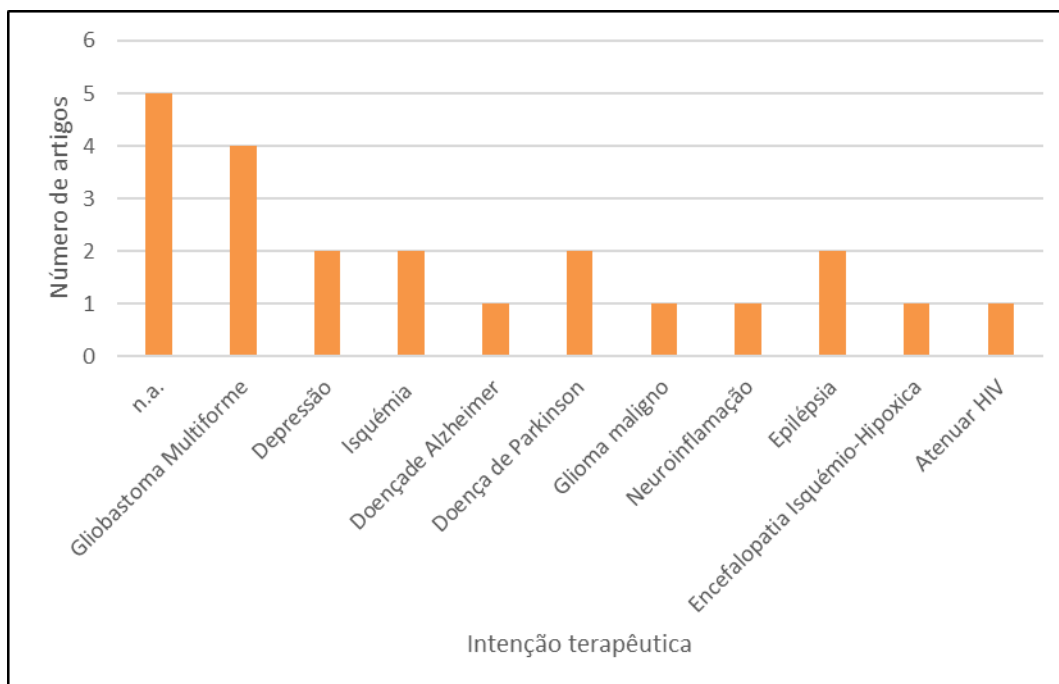


Figura 3. Número de artigos por classe de oligonucleótido (A) e por intenção terapêutica (B).

A classe de siRNA é a classe de fármacos que mais matéria tem para estudo, num total de 16 artigos analisados, seguida da classe de miRNA que contempla matéria em 4

artigos. Ainda são retratados artigos da classe de DNA anti-sentido e de Antagomir como está representado na figura 3A (19,21).

No âmbito da intenção terapêutica verificam-se, como representado na figura 3B, estudos sobre o Glioblastoma Multiforme num total de 4 artigos em que são visados vários genes: da Telomerase, com um oligonucleótido antisense da classe N3'→P5'tiofosforamidatos (GNR 163) (21); do recetor do folato, com um miRNA (28) e da Galectina-1 da classe dos siRNA (29,30).

A depressão foi a intenção terapêutica de 2 estudos, um com um siRNA direcionado para o recetor 5-HT_{1A} (22) e outro de um siRNA conjugado com sertalina atuando ao nível do transportador de seretonina (31).

Para tratar a doença de Parkinson foram avaliados siRNA e ASO contra a α -synucleína em 2 estudos (32,33).

Para a epilepsia foi testado um miRNA (AM203), que atua ao nível do recetor β da glicina (GLRB) (34) e um miRNA (miR-146a) (35), e na isquemia cerebral foi avaliado o silenciamento dos genes *high mobility group box 1* (HMGB1) e *induced nitric oxide synthetase* (iNOS) (19,36).

Existe alguma variedade de patologias visadas nestes estudos, e algumas ainda com apenas um estudo publicado, tal como a doença de Alzheimer, com o fármaco AM206 da classe dos Antagomir (RNA com modificação 2'-O-metilo na extremidade 5'); o gene alvo é o miR-206 que regula a expressão do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF, do inglês *Brain-derived neurotrophic factor*); que é o alvo indireto. A publicação deste artigo data de 2012 em esforços conjuntos da Coreia do Sul e EUA (23). Foram ainda visados o Glioma Maligno, com um SiRNA conjugado com uma molécula de campotecina tendo como alvo o gene Raf-1 (37); a neuroinflamação, visada por um SiRNA cujo gene alvo é o agente inflamatório TNF α , (38); a Encefalopatia Isquemio-Hipoxica com um miR, o miR-210-LNA, que tem como alvo o recetor glucocorticoide (39) e, finalmente, o HIV, com um SiRNA direcionado para a proteína Beclina-1 (40).

Existem alguns trabalhos sem intenção terapêutica, onde apenas se tentou demonstrar a entrega de siRNA ao cérebro (25,41–44). Estes estudos avaliam principalmente a distribuição, toxicidade da formulação nanopartícula-siRNA e a dose ótima de entrega.

É ainda de reparo que os artigos publicados em que foram utilizados fármacos da classe de siRNA estão compreendidos entre 2011 e 2017. A sua dispersão abrange todo o globo terrestre visto que existem trabalhos publicados neste âmbito desde o Continente

Americano nomeadamente nos EUA, Canada e Argentina, passando pelo velho continente em que se tem a Espanha, Bélgica, Holanda, Alemanha e Reino Unido, na Ásia participam o Japão, a Coreia do Sul e Arábia Saudita e ainda a Austrália. Já os artigos publicados com fármacos da classe miRNA são ligeiramente mais tardios, estando compreendidas entre os anos de 2015 e 2017, e circunscritos aos EUA, Coreia do Sul e China. Relativamente à classe de DNA anti-sentido, o único estudo é anterior à utilização de siRNA ou miRNA e foi publicado nos EUA em 2008.

3.3 Sistemas de entrega

No âmbito dos sistemas de entrega há duas classes que prevalecem nos trabalhos avaliados, as soluções e os sistemas nanométricos como pode ser visto na figura 4.

Como veículo foi maioritariamente usada a solução salina de tampão fosfato, tanto nos trabalhos que utilizaram sistemas nanométricos, como nas soluções. Foi também identificado como veículo um gel termorreversível mucoadesivo (poloxamero/carbopol) de pH 5.5 e contendo 0,85% m/m de propilenoglicol e 0,85% m/m de glicerol, uma solução de 5% dextrose estéril (w/v), uma solução de 5% ou 10% de glicose ou noutras preparações simplesmente água desmineralizada. No conjunto de artigos reportando a administração de oligonucleótidos em solução a maioria foi entregue ao cérebro e com eficácia terapêutica demonstrada. Relativamente à administração de oligonucleótidos por meio de sistemas nanométricos em alguns estudos foi avaliada apenas a entrega e não a eficácia, podendo esta ser estudado em continuação destes trabalhos. Em larga maioria a administração feita foi entregue e com eficácia terapêutica.

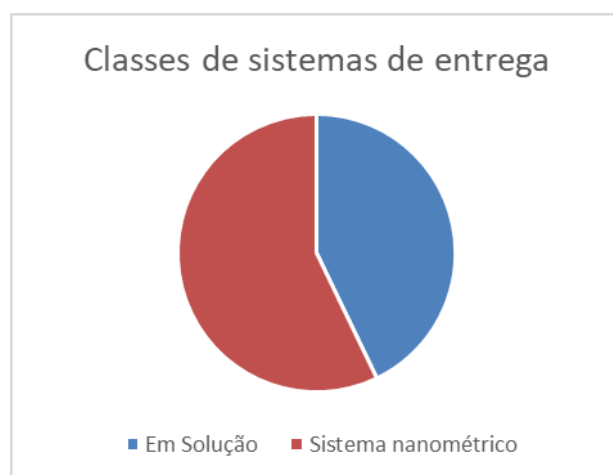


Figura 4. Classes de sistemas de entrega. É representada a proporção de formulações apresentadas os oligonucleótidos em solução aquosa (azul) ou associados a sistemas nanométricos de entrega (vermelho).

Relativamente aos sistemas nanométricos foram identificadas doze formulações diferentes de entre os vários artigos, 11 de base polimérica e 1 de base lipídica.

Uma das classes de sistemas nanométricos usados foram os dendriplexos, formados pela complexação dos oligonucleótidos com dendrímeros. No trabalho de Kim et al, foi usado e-PAM-R, um dendrímero de poliamidoamina (PAMAM) biodegradável, na razão azoto/fosfato (N/P) de 5, com um tamanho (DLS) de $188,7 \pm 1,9$ nm e um potencial zeta de 22,3 mV (19).

Perez et al. usaram dendrímeros de poliamidoamina G7 e uma razão N/P de 10/1 nos dendriplexos, conseguindo um tamanho aproximado de 150 nm e uma percentagem de encapsulação de 70%, em que o potencial zeta dos dendriplexos foi de 25 mV. Os mesmos autores usaram outra classe de nanopartículas, lipoplexos, preparados à razão N/P de 3,6/1, resultado num potencial zeta de e de 46,6 mV (41).

Outro tipo de sistema nanométrico encontrado foi o das micelas poliméricas. Num dos trabalhos as micelas eram compostas por copolímeros de polietilenoglicol e policaprolactona conjugados, complexando o siRNA à razão N/P de 20, resultando um tamanho de partícula (DLS) entre 50-80 nm. (42) Outros autores usaram MPEG-PCL-TAT (conjugado entre o co-polímero em bloco de polietileno glicol modificado e poli (ϵ -caprolactona) e o peptídeo TAT) complexando os oligonucleótidos, na combinação mais eficiente quanto ao *uptake* celular, à razão N/P de 30. Os tamanhos de partícula (DLS) variaram entre 60 e 130 nm, diminuindo com o aumento da razão N/P e com o aumento do potencial zeta. Este sistema nanométrico conseguiu uma percentagem de encapsulação de cerca de 89%, (37)

Nanopartículas de quitosano peguado foram outro sistema analisado, incluindo ligandos de direccionamento TAT/MGF, (TAT, de *trans-activated transcription* é um peptídeo proveniente do vírus da imunodeficiência humana (HIV) promotor da permeação; MGF, de *mechano-growth factor*, é outro peptídeo que foi usado para promover direccionamento para células neuronais). As nanopartículas foram preparadas à razão N/P de 103,3/1, possuindo 5 e 10 nm de diâmetro e uma forma esférica (43).

Uma nanoemulsão catiónica contendo ácidos gordos ómega 3 foi outro tipo de sistema nanométrico usado num dos trabalhos (38). Teve como excipientes o óleo de linhaça a 10% (m/v), o tween 80-0,8 % (m/v), lipid E80 a 2,32 % (m/v) e o lípido catiónico DOTAP (dioleoil-3-trimetilamonio-propano) a 0,38% (m/v), uma razão N/P de 3,72:1. As partículas do sistema tinham um tamanho inferior a 400 nm com um índice de polidispersão (PDI) de 0,16, um potencial zeta de $44,2 \pm 0,60$ mV e uma eficiência de encapsulação de $70 \pm 10\%$.

Em Zhuang et al. foi desenvolvido um vector com base em lípidos extraídos de exomas com origem na toranja para fazer a entrega de miR17, um miRNA, em que o sistema é revestido com polietilenimina contendo ácido fólico como agente de direcionamento. Apresentou um tamanho de partícula de $87,2 \pm 11,3$ nm com um potencial zeta negativo de $-13,9$ mV e uma percentagem de encapsulação de $86,2 \pm 5,7\%$.

As nanopartículas de gelatina são um outro tipo de sistema nanométrico encontrado neste trabalho de pesquisa, e contemplaram a razão N/P de 1:25. As partículas constituintes deste nano-sistema tinham um tamanho (DLS) de $188 \pm 60,9$ nm e uma percentagem de encapsulação aos 30 minutos de $86,1 \pm 4,3\%$ e à hora de $92,3 \pm 4,1\%$.

Há autores que com o mesmo sistema têm diferentes objetivos no seu trabalho, que é o caso de Woensel et al. nas publicações de 2016 e 2017 que expuseram publicações com o mesmo sistema nanométrico, mas diferentes objetivos de trabalho. No trabalho publicado em 2016 foi avaliada a biodisponibilidade e em 2017 é analisado o efeito terapêutico. O sistema nanométrico foram nanopartículas poliméricas de quitosano gelificado pelo tripolifosfato. O tamanho (DLS) de partícula foi de 141 ± 5 nm e o PDI de 0,3 em que o potencial zeta foi de 32 mV com uma percentagem de encapsulação de $81 \pm 3\%$.

Carlos et al. foi publicado em 2017 em que o sistema nanométrico se definia por um polímero com uma razão N/P de 60/1, o tamanho de partícula (DLS) estava compreendido entre 150 e 400 nm e o potencial zeta entre 40 e 50 mV.

Com o avançar da ciência e dos meios de entrega de oligonucleótidos. foi verificável uma diminuição do Tmax no cérebro na entrega por via nasal, comparativamente a via intravenosa ou com a via oral, o que faz com que se encare com otimismo o futuro neste tipo de entrega. Contudo, é difícil de momento, perceber os fatores determinantes para o seu sucesso. De facto, não foi possível relacionar o rácio N/P com a entrega ao cérebro (poucos autores que forneciam esses dados). Foi igualmente difícil entender se a concentração da preparação poderia ter alguma influência no sucesso da entrega, devido às diferentes unidades utilizadas pelos autores e pela falta de informação para que se traduzissem todas pela mesma unidade, nomeadamente a massa molar. Apesar de alguns autores considerarem haver uma relação tamanho de partícula/entrega ao cérebro, não considero que hajam dados suficientes para comprovar esse aspeto neste trabalho, porque não é analisado o tamanho da partícula por comparação de entre uma maior ou menor eficácia de entrega ao cérebro. Relativamente ao potencial zeta há poucos dados sobre essa matéria, sendo que no âmbito da percentagem de encapsulação poderá considerar-se, na minha perspectiva, um aumento da entrega com uma

percentagem de encapsulação superior a 81%, mas ainda assim com pouca fiabilidade mais uma vez devido à escassez de dados.

Comparando as espécies envolvidas em todos os estudos que foram ratos ou murganhos, não houve uma estatística que comprove uma mais eficaz entrega numa espécie ou na outra.

Alguns autores consideram que favorece uma maior entrega se houver uma maior dose administrada. Não foi possível relacionar quer a dose quer o intervalo posológico com uma maior ou menor entrega ao cérebro.

É ainda de salientar na determinação da entrega ao cérebro os ensaios realizados nessa determinação foram diferentes entre estudos, e aquando da sua semelhança não houve dados suficientes para se relacionar compararem os estudos.

4. Conclusão

O interesse da entrega de oligonucleótidos com ação terapêutica ao cérebro por via nasal uma área bastante vasta, que pode englobar doenças muito diversas. Contudo, em determinada doença poderá haver interesse em ajustar a entrega dos oligonucleótidos a um local específico e perfeitamente circunscrito, o que é um desafio adicional. Sendo uma área de interesse bastante extensa, foi difícil encontrar padrões específicos nos ainda poucos estudos encontrados.

É bastante difícil relacionar os vários estudos em termos de parâmetros específicos analisados como a razão N/P ou o PDI. Isto é devido às inúmeras particularidades de cada um dos estudos. Seria relevante estudar no futuro diferentes sistemas nanométricos e perceber qual o mais eficaz para determinada indicação terapêutica. Seria interessante posteriormente estudar autores com o mesmo sistema nanométrico e para a mesma indicação terapêutica, e dessa forma melhorar todos os fatores que têm influência na entrega ao cérebro.

Com o passar do tempo, talvez com maior número de estudos venha possível uma melhor caracterização de todos os fatores que são importantes para o sucesso desta estratégia.

Os resultados obtidos indicam uma boa perspectiva futura caso haja um maior direcionamento para esta área de estudo. Existe já a demonstração de oligonucleótidos entregues e com eficácia terapêutica demonstrada por via nasal em modelos animais, o que indica ser viável esta via de administração ao cérebro.

Devido à especificidade deste tipo de fármacos há um longo caminho a percorrer até que haja uma aplicação tão regular como a via intravenosa.

Bibliografia

1. Santos HJ, Cunha IN da, Coelho PV, Cruz P, Botelho R, Faria G, et al. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). 3ª ed. Ordem dos Farmacêuticos; 2009.
2. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto [Internet]. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed; p. 1–35. Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_II/TITULO_II_CAPITULO_IV/022-A_DL_307_2007_6ALT.pdf
3. Decreto Lei n.º. 176/2016, de 30 de agosto. Infarmed; 2006. p. 1–250.
4. DELIBERAÇÃO N.º 1/CD/2015. Infarmed; 2015. p. 1–35.
5. Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho. Vol. 1ª série, Diário da República. 2010. p. 2198–201.
6. Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro. Diário da República, 1.ª série — N.º 209. 2009. p. 8106–215.
7. Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de Junho. Diário da República, 1.ª série. 2009. p. 2–3.
8. Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial. Direção Geral de Saúde, Norma 026/2011; 2013. p. 1–14.
9. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho- Preparação e a Dispensa de Medicamentos Manipulados. [Internet]. 2004. p. 3441–5. Available from: <https://dre.pt/application/conteudo/261875>
10. Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro. Diarrio da Republica. 2004. p. 1–2.
11. Lee JJA, Yokota T. Antisense Therapy in Neurology. *J Pers Med.* 2013;3(3):144–76.
12. Scoles DR, Pulst SM. Oligonucleotide therapeutics in neurodegenerative diseases. *RNA Biol.* 2018;15(6):707–14.
13. Rakoczy PE. Antisense DNA Technology. In: *Methods in Molecular Medicine*,. Totowa, NJ: Humana Press Inc; 2001.
14. Dana H, Chalbatani GM, Mahmoodzadeh H, Karimloo R, Rezaiean O, Moradzadeh A, et al. Molecular Mechanisms and Biological Functions of siRNA. 2017;13(2):48–57.
15. Zamore P, Broderick J. microRNA Therapeutics. *Gene Ther.* 2012;18(12):1104–10.
16. Simonson B, Das S, Israel B, Medical D. MicroRNA Therapeutics: the Next Magic Bullet? 2016;15(6):467–74.
17. Rothenberg ME, Lu TX. MicroRNA. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;141(4):1202–

- 7.
18. Mott JL, Mohr AM, Fellow P. Overview of MicroRNA Biology. *Semin Liver Dis.* 2016;35(1):3–11.
 19. Kim ID, Shin JH, Kim SW, Choi S, Ahn J, Han PL, et al. Intranasal delivery of HMGB1 siRNA confers target gene knockdown and robust neuroprotection in the postischemic brain. *Mol Ther [Internet]*. 2012;20(4):829–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mt.2011.291/nature06264>
 20. Han IK, Kim MY, Byun HM, Hwang TS, Kim JM, Hwang KW, et al. Enhanced brain targeting efficiency of intranasally administered plasmid DNA: An alternative route for brain gene therapy. *J Mol Med.* 2007;85(1):75–83.
 21. Hashizume R, Ozawa T, Gryaznov SM, Bollen AW, Lamborn KR, Frey WH, et al. New therapeutic approach for brain tumors: Intranasal delivery of telomerase inhibitor GRN163. *Neuro Oncol [Internet]*. 2008;10(2):112–20. Available from: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article-lookup/doi/10.1215/15228517-2007-052>
 22. Bortolozzi A, Cast e A, Semakova J, Santana N, Alvarado G, Cort es R, et al. Selective siRNA-mediated suppression of 5-HT1A autoreceptors evokes strong anti-depressant-like effects. *Mol Psychiatry.* 2012;17(6):612–23.
 23. Lee S-T, Chu K, Jung K-H, Kim JH, Huh J-Y, Yoon H, et al. miR-206 regulates brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer disease model. *Ann Neurol [Internet]*. 2012;72(2):269–77. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.23588>
 24. Brouet G, Carlotti P, Carpentier A, Hammarlund-Udenaes M, Jain K, Pacaud H, et al. Crossing the blood brain barrier (BBB) Which route to take? *Aptar Pharma*; 2015. p. 1–13.
 25. Renner DB, Frey WH, Hanson LR. Intranasal delivery of siRNA to the olfactory bulbs of mice via the olfactory nerve pathway. *Neurosci Lett [Internet]*. 2012;513(2):193–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2012.02.037>
 26. Parratt K, Yao N. Nanostructured Biomaterials and Their Applications. *Nanomaterials.* 2013;3:242–71.
 27. Chauhan AS. Dendrimers for Drug Delivery. *Molecules.* 2018;23(4):938.
 28. Zhuang X, Teng Y, Samykutty A, Mu J, Deng Z, Zhang L, et al. Grapefruit-derived nanovectors delivering therapeutic miR17 through an intranasal route inhibit brain tumor progression. *Mol Ther [Internet]*. 2016;24(1):96–105. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mt.2015.188>
 29. Van Woensel M, Wauthoz N, Rosi ere R, Mathieu V, Kiss R, Lefranc F, et al.

- Development of siRNA-loaded chitosan nanoparticles targeting Galectin-1 for the treatment of glioblastoma multiforme via intranasal administration. *J Control Release* [Internet]. 2016;227:71–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.02.032>
30. Van Woensel M, Mathivet T, Wauthoz N, Rosière R, Garg AD, Agostinis P, et al. Sensitization of glioblastoma tumor micro-environment to chemo- and immunotherapy by Galectin-1 intranasal knock-down strategy. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–14.
 31. Ferrés-Coy A, Galofré M, Pilar-Cuéllar F, Vidal R, Paz V, Ruiz-Bronchal E, et al. Therapeutic antidepressant potential of a conjugated siRNA silencing the serotonin transporter after intranasal administration. *Mol Psychiatry*. 2016;21(3):328–38.
 32. Alarcón-Arís D, Recasens A, Galofré M, Carballo-Carbajal I, Zacchi N, Ruiz-Bronchal E, et al. Selective α -Synuclein Knockdown in Monoamine Neurons by Intranasal Oligonucleotide Delivery: Potential Therapy for Parkinson’s Disease. *Mol Ther* [Internet]. 2018;26(2):550–67. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.11.015>
 33. Recasens A, Galofre M, Carballo-Carbajal I, Ferrés-Coy, Bove J, Perier C, et al. Selective Suppression of α -Synuclein in Monoaminergic Neurons of Mice by Intranasal Delivery of Targeted Small Interfering RNA or Antisense Oligonucleotides: Potential Therapy for Parkinson’s Disease. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2013;38:419–20. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/npp.2013.280>
 34. Lee ST, Jeon D, Chu K, Jung KH, Moon J, Sunwoo J, et al. Inhibition of miR-203 Reduces Spontaneous Recurrent Seizures in Mice. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2017;54(5):3300–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-016-9901-7>
 35. Tao H, Zhao J, Liu T, Cai Y, Zhou X, Xing H, et al. Intranasal Delivery of miR-146a Mimics Delayed Seizure Onset in the Lithium-Pilocarpine Mouse Model. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:6512620.
 36. Kim ID, Sawicki E, Lee HK, Lee EH, Park HJ, Han PL, et al. Robust neuroprotective effects of intranasally delivered iNOS siRNA encapsulated in gelatin nanoparticles in the postischemic brain. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med* [Internet]. 2016;12(5):1219–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nano.2016.01.002>
 37. Kanazawa T, Morisaki K, Suzuki S, Takashima Y. Prolongation of life in rats with malignant glioma by intranasal siRNA/drug codelivery to the brain with cell-

- penetrating peptide-modified micelles. *Mol Pharm*. 2014;11(5):1471–8.
38. Yadav S, Gandham SK, Panicucci R, Amiji MM. Intranasal brain delivery of cationic nanoemulsion-encapsulated TNF α siRNA in prevention of experimental neuroinflammation. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med* [Internet]. 2016;12(4):987–1002. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nano.2015.12.374>
 39. Ma Q, Dasgupta C, Li Y, Bajwa NM, Xiong F, Harding B, et al. Inhibition of microRNA-210 provides neuroprotection in hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2016;89:202–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2016.02.011>
 40. Rodriguez M, Lapierre J, Ojha CR, Kaushik A, Batrakova E, Kashanchi F, et al. Intranasal drug delivery of small interfering RNA targeting Beclin1 encapsulated with polyethylenimine (PEI) in mouse brain to achieve HIV attenuation. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–10.
 41. Perez AP, Mundiña-Weilenmann C, Romero EL, Morilla MJ. Increased brain radioactivity by intranasal ³²P-labeled siRNA dendriplexes within in situ-forming mucoadhesive gels. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:1373–85.
 42. Kanazawa T, Akiyama F, Kakizaki S, Takashima Y, Seta Y. Delivery of siRNA to the brain using a combination of nose-to-brain delivery and cell-penetrating peptide-modified nano-micelles. *Biomaterials* [Internet]. 2013;34(36):9220–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.08.036>
 43. Malhotra M, Tomaro-Duchesneau C, Saha S, Prakash S. Intranasal, siRNA Delivery to the Brain by TAT/MGF Tagged PEGylated Chitosan Nanoparticles. *J Pharm* [Internet]. 2013;2013:1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/812387><http://www.hindawi.com/journals/jphar/2013/812387/>
 44. Simão Carlos MI, Zheng K, Garrett N, Arifin N, Workman DG, Kubajewska I, et al. Limiting the level of tertiary amines on polyamines leads to biocompatible nucleic acid vectors. *Int J Pharm* [Internet]. 2017;526(1–2):106–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.04.059>
 45. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excepcionais-de-comparticipacao> consultado a 04/04/2021
 46. Portaria n.º 329/2016 de 20 de Dezembro, Diário da República, 1.ª série — N.º 242 — 20 de dezembro de 2016
 47. Portaria n.º 281/2017 de 21 de setembro, Diário da República, 1.ª série — N.º 183 — 21 de setembro de 2017

48. Norma DGS: Abordagem Terapêutica das Dislipidémias no Adulto. Direção Geral de Saúde. 2011; 019/2011: 1-14
49. Norma DGS: Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Direção Geral de Saúde. 2011; 002/2011: 1-13
50. Norma Geral: Preparação Individualizada da Medicação (PIM). Ordem dos Farmacêuticos. 2018; N°30-NGE-00-010-02: 1-21
51. Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho, Diário da República, 1.ª série — N.º 144 — 27 de julho de 2015
52. Portaria n.º 390/2019 de 29 de outubro, Diário da República, 1.ª série — N.º 208 — 29 de outubro de 2019

